

Διακοπή χρόνιας κορτιζονοθεραπείας Πραγματικός κίνδυνος ή ιατρική υπερβολή?

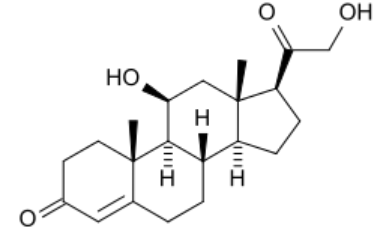
Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου, MSc, MD, PhD
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Λονδίνου
MSc Διοίκησης Μονάδων Υγείας
Ενδοκρινολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
ΓΝ Ασκληπιείο Βούλας

*Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ
Πόρτο Χέλι 27.4-1.5 2018*



There is no conflict of interest

Κορτικοστεροειδή



- Τα κορτικοστεροειδή είναι τάξη χημικών ουσιών
- Περιλαμβάνουν
 - στεροειδείς ορμόνες που παράγονται στο επινεφρίδιο
 - συνθετικά ανάλογα



Κορτικοστεροειδή Θεραπευτική

- Έχουν πλήθος θεραπευτικές εφαρμογές
- Χρησιμοποιούνται σε παθήσεις
 - Συνδετικού ιστού
 - Δέρματος
 - Ρινός
 - Πνευμόνων
 - Οφθαλμών
 - Πεπτικού
 - ΚΝΣ

First clinical use of glucocorticoids (GCs) in humans with rheumatoid arthritis by a Mayo Clinic team with dramatic benefit.

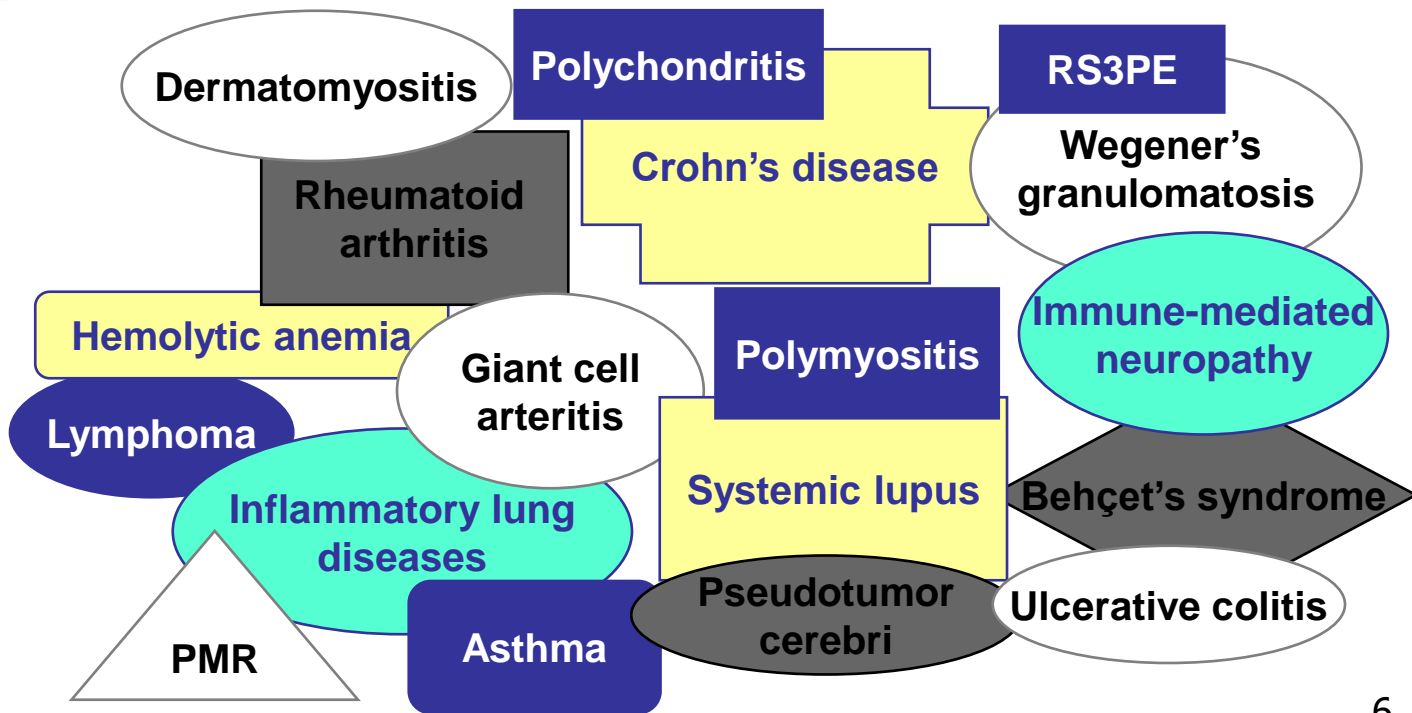


Charles Slocumb, MD; Howard Polley, MD; Edward Kendall, PhD; and Philip Hench, MD - Mayo Clinic

1949
The Nobel Prize in Medicine was awarded to Drs. Edward Kendall and Philip Hench in 1950.

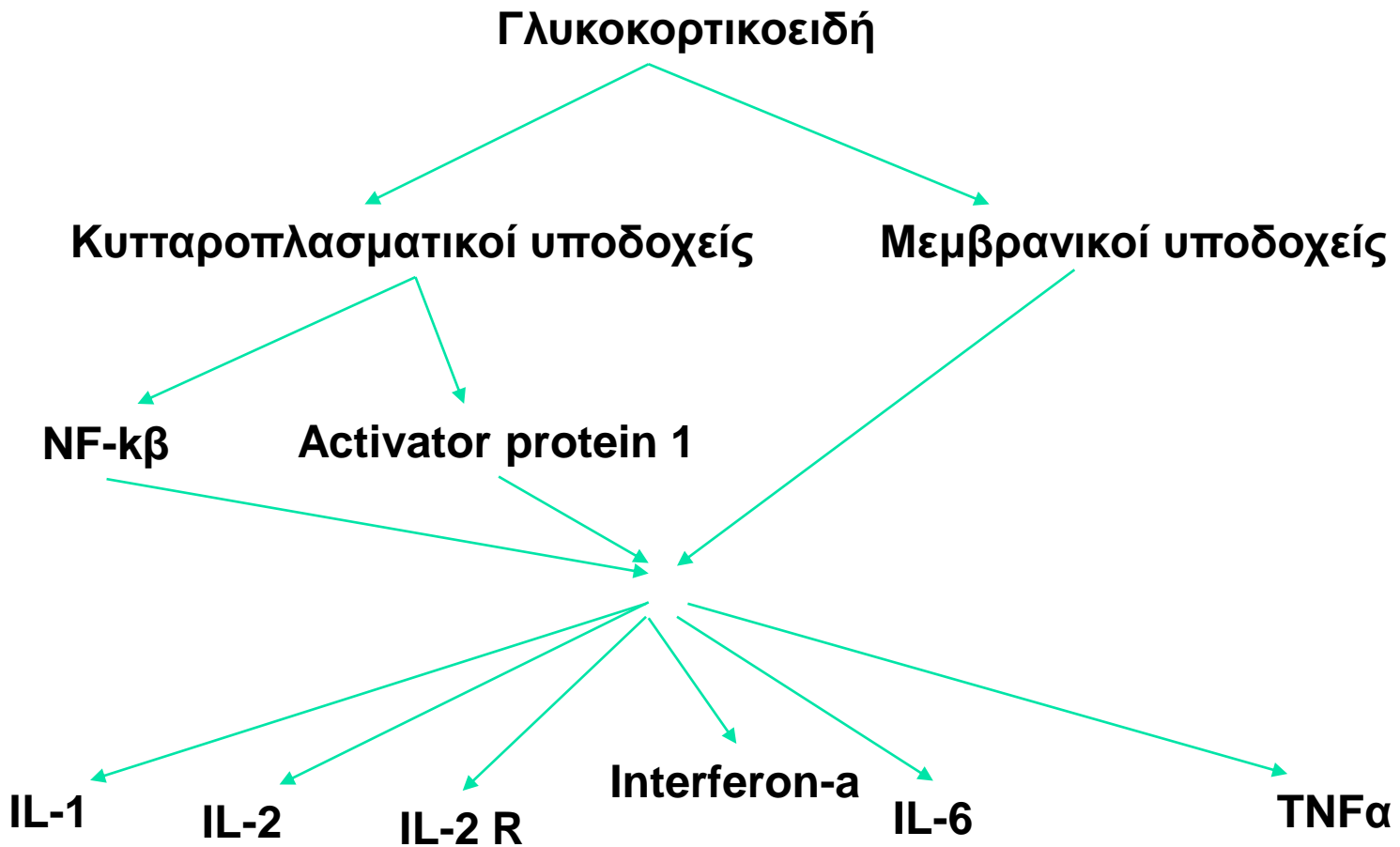
- Blunt JW, et al. Effect of cortisone on experimental fractures in the rabbit.
***Proc Soc Exp Biol Med.* 1950;73:678-681.**
- Teicher R, et al. Osteoporosis and pathological fractures following treatment with ACTH and cortisone.
***J Invest Dermatol.* 1952;19:205-210.**
- Demartini F, et al. Pathological fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with cortisone.
***JAMA.* 1952;149:750-752.**
- De Seze S, et al. Spontaneous fractures under cortisone therapy.
***Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1953;20:193-207.**
- Curtiss PH, et al. Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotropin therapy.
***JAMA.* 1954;156:467-469.**

Hench PS, et al. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24:181-197.



PMR = polymyalgia rheumatica; RS3PE = remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema.

Γλυκοκορτικοειδή – Τρόπος δράσης





Γλυκοκορτικοειδή – Τρόπος δράσης

αντιφλεγμονώδης δράση



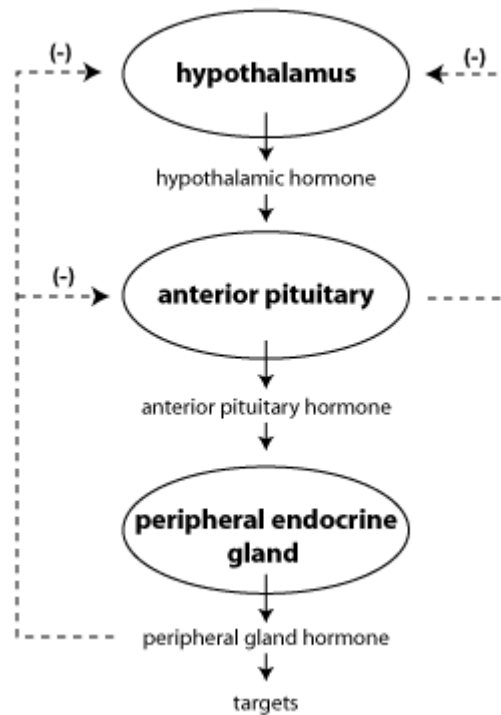
transrepression

ανεπιθύμητες ενέργειες



transactivation

Ρύθμιση έκκρισης κορτιζόλης





Κορτικοστεροειδή Ανεπιθύμητες Ενέργειες

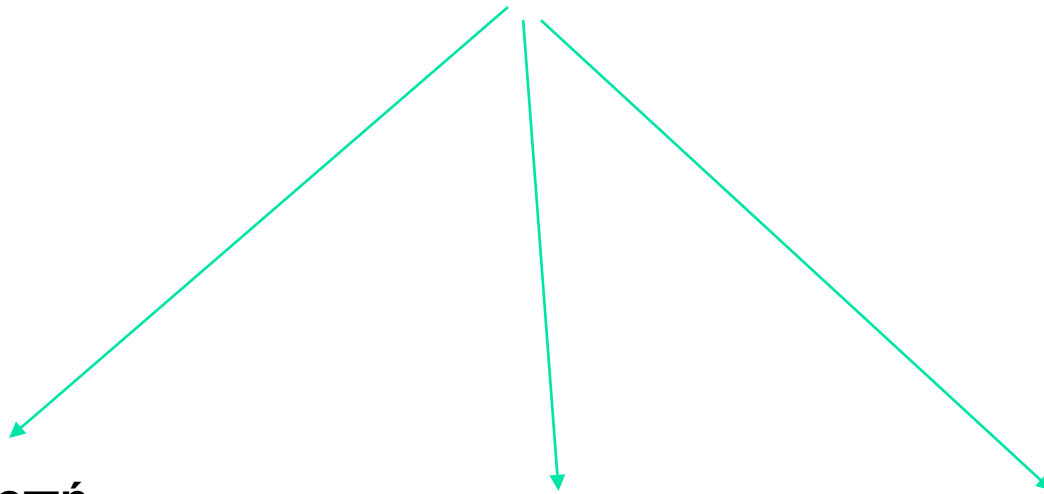
- ▶ **Παχυσαρκία**
- ▶ **Λέπτυνση δέρματος**
- ▶ **Μυϊκή αδυναμία**
- ▶ **Μεταβολή της κατανομής λίπους**
- ▶ **Οστεοπόρωση**
- ▶ **Σακχαρώδη διαβήτη**
- ▶ **Αρτηριακή υπέρταση**
- ▶ **Γλαύκωμα-Καταρράκτη**
- ▶ **Καθυστέρηση ανάπτυξης στα παιδιά**
- ▶ **Καθυστέρηση επούλωσης τραυμάτων**
- ▶ **Ευπάθεια σε λοιμώξεις**



Κορτικοστεροειδή



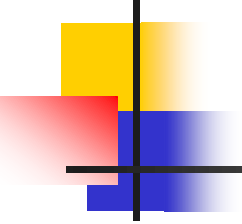
Ανεπιθύμητες ενέργειες

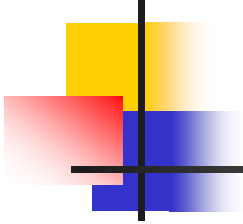


Διακοπή

Ελάττωση δόσης

**Χρήση εναλλακτικών
φαρμάκων**

- 
-
- **Ο κίνδυνος από της διακοπή της κορτιζόνης είναι υπαρκτός**
 - **Δεν είναι μύθος ούτε ιατρική υπερβολή**



Απόσυρση GC

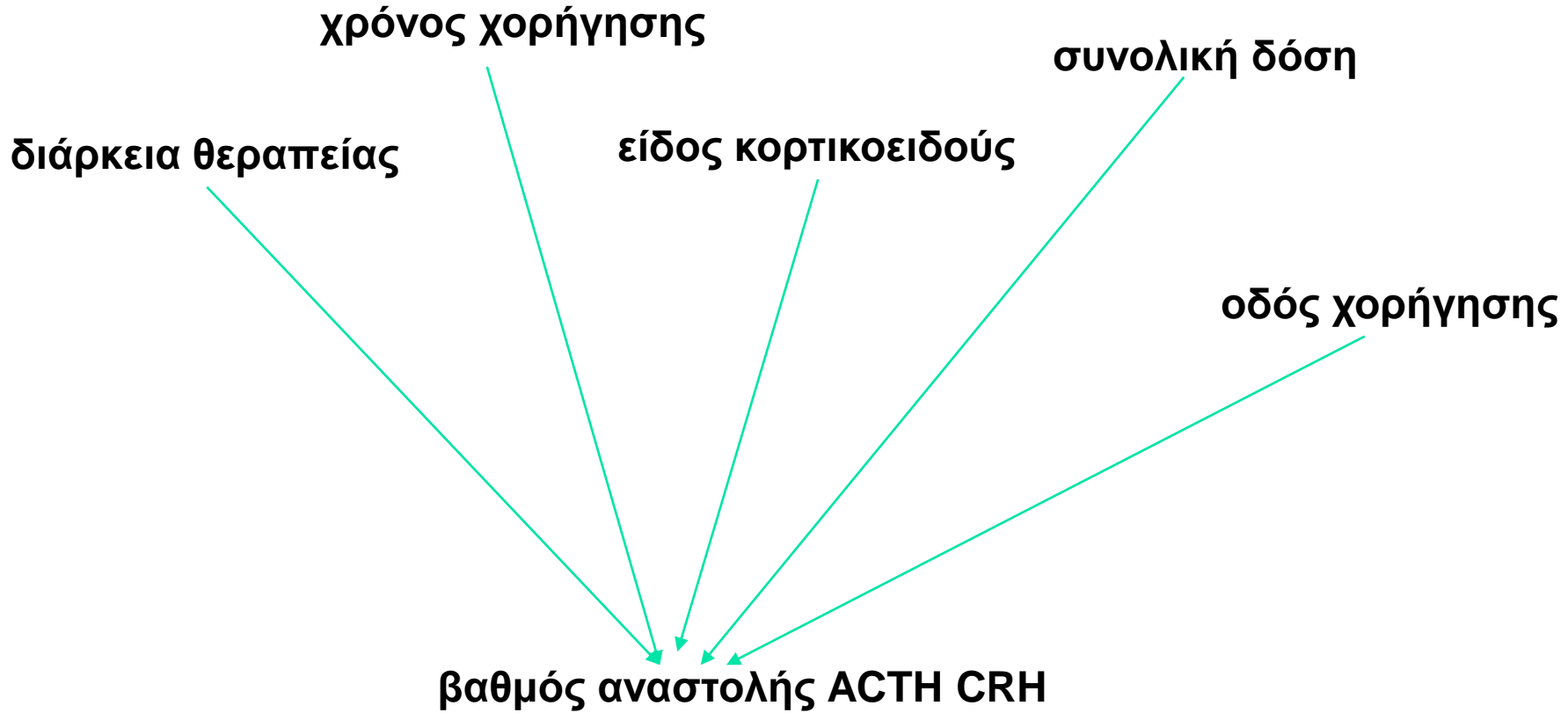
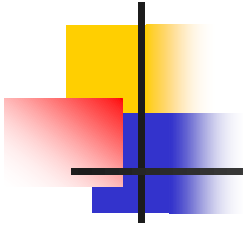
δευτεροπαθής
επινεφριδιακή
ανεπάρκεια

σύνδρομο απόσυρσης
γλυκοκορτικοειδών

υποτροπή βασικής νόσου

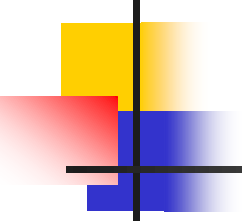


**Η χορήγηση κορτιζόνης καταστέλλει
τον άξονα ΥΥΕ και καθιστά τον
ασθενή ανίκανο να απαντήσει στο
stress**





**Πότε είναι ασφαλής η απότομη
διακοπή της κορτιζόνης?**

- 
-
- σε βραχεία χορήγηση λίγων δόσεων κορτικοειδών
 - σε καθημερινή χορήγηση δόσεων > φυσιολογικό για διάστημα 2 εβδομάδων ή ολιγότερο

Henzen et al, Lancet 2000



REVIEW

Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data

J A P Da Silva, J W G Jacobs, J R Kirwan, M Boers, K G Saag, L B S Inês,
E J P de Koning, F Buttgerit, M Cutolo, H Capell, R Rau, J W J Bijlsma



.....
Ann Rheum Dis 2006;**65**:285–293. doi: 10.1136/ard.2005.038638

Adverse effects of glucocorticoids have been abundantly reported. Published reports on low dose glucocorticoid treatment show that few of the commonly held beliefs about their incidence, prevalence, and impact are supported by clear scientific evidence. Safety data from recent randomised controlled clinical trials of low dose glucocorticoid treatment in RA suggest that adverse effects associated with this drug are modest, and often not statistically different from those of placebo.

.....

categories similar to those in this text. As a first step, for each category a thorough search was performed, using the adverse effects as keywords and the reference lists of the original papers. This literature was reviewed and described; the texts produced were circulated numerous times among all members of the group for critical appraisal of completeness and balance. Given that the vast majority of available data on GC is observational and retrospective and refers to diverse diseases, doses, and regimens, appreciation of the level of evidence was frequently difficult and subjective. This was resolved by reviewing the underlying data and discussion, until consensus was achieved.



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ



Διάρκεια Θεραπείας

- **≤ 2 εβδομάδες χορήγηση η απότομη διακοπή είναι ασφαλής**
- **μακροχρόνια χορήγηση – είναι απαραίτητη η χορήγηση μεγάλων δόσεων GC σε περίπτωση stress ή εγχείρησης**

Henzen et al, Lancet 2000



Χρόνος χορήγησης GC

- Η καταστολή είναι μεγαλύτερη όταν χορηγούνται αργά το απόγευμα και το βράδυ



Είδος GC

- Τα γλυκοκορτικοειδή με μεγάλο χρόνο ημιζωής προκαλούν μεγαλύτερη καταστολή του άξονα

δεξαμεθαζόνη

πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζόνη

υδροκορτιζόνη



Συνολική δόση GC

- **Η χορήγηση μεγάλων δόσεων GC καταστέλλει τον άξονα ΥΥΕ**



Χρόνος και συχνότητα χορήγησης GC

- Η καταστολή του άξονα ΥΥΕ είναι μικρότερη όταν χορηγούνται νωρίς το πρωί
- Η καταστολή είναι μικρότερη όταν χορηγούνται σε μια δόση από ότι σε πολλές



Ημέρα παρ' ημέρα χορήγηση GC

- Η χορήγηση της συνολικής δόσης 48h ημέρα παρ' ημέρα ελαττώνει το βαθμό καταστολής ΥΥΕ
- τα GC διαιρούνται σε 3 ομάδες
 - τα βραχείας δράσης-κορτιζόνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη
 - τα ενδιάμεσου δράσης – παραμεθαζόνη και τριαμσινολόνη-
 - τα μακράς δράσης – δεξαμεθαζόνη και βηταμεθαζόνη
- για τη θεραπεία ημέρα παρ' ημέρα προτιμώνται τα βραχείας δράσης



Οδός χορήγησης GC

- Όλα τα τοπικά σκευάσματα μπορεί να απορροφώνται και συστηματικά

Molimard et al, Drug Saf 2008

Habib GS, Clin Rheumatol 2009



Οδός χορήγησης GC

- Τα GC χορηγούνται από το στόμα, παρεντερικά – IM, IV, ενδαρθρικά, τοπικά - με ένεμα, από το δέρμα, με εισπνοή, ενδοφθαλμικά –
- Με τα ενέματα μπορεί να απορροφηθεί >50% της δόσης που χορηγείται
- Τα εισπνεόμενα εν μέρει καταπίνονται



Χρονική πορεία ανάνηψης από την καταστολή του άξονα ΥΥΕ

- οι απαντήσεις του άξονα ΥΥΕ εξακολουθούν να παραμένουν φυσιολογικές μετά τη χορήγηση απλών δόσεων και επανέρχονται στο φυσιολογικό εντός ολίγων ημερών μετά από θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή βραχείας διάρκειας
- η ανταπόκριση ως προς τη βασική έκκριση κορτιζόλης και την απάντηση στο stress, είναι ταχύτερη σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (7.5 mg ή ολιγότερο πρεδνιζόνης ημερησίως) και σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία ήταν μικρότερης διάρκειας



Χρονική πορεία ανάνηψης από την καταστολή του άξονα ΥΥΕ

- τα επίπεδα της βασικής κορτιζόλης του πλάσματος επανέρχονται στο φυσιολογικό συνήθως εντός μηνός από τη διακοπή της θεραπείας
- μπορεί να χρειαστούν μήνες πριν επανέλθει στο φυσιολογικό η απάντηση στην υπογλυκαιμία



Αποφυγή καταστολής άξονα ΥΥΕ

- Προτιμώνται τα GC βραχείας δράσης
- Συνταγογραφείται η μικρότερη δυνατή δόση
- Η αρχική δόση ελαττώνεται το δυνατόν ταχύτερα, εφόσον το επιτρέπει η βασική νόσος
- Εφαρμογή εναλλακτικής οδού χορήγησης – πχ τοπικά
- Χορήγηση συνολικής δόσης 24h νωρίς το πρωί
- Μετάβαση στην παρ' ημέρα θεραπεία
- Σε περίπτωση υποτροπής ή συμπτωμάτων διακοπής η ελάττωση δόσης επιβραδύνεται η η δόση αυξάνεται



Γενικές αρχές χορήγησης GC

- **Συνταγογραφούνται μόνο εφόσον υπάρχει ένδειξη**
- **Η διάρκεια χορήγησης πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατόν**



Σύνδρομο απόσυρσης GC

- κατάσταση κατά την οποία δεν υπάρχει υποτροπή της υποκειμένης νόσου μετά τη διακοπή GC ή καταστολή του ΥΥΕ άξονα αλλά ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί την απόσυρση

Hochberg et al, End Rev 2003



Σύνδρομο απόσυρσης GC

- Παρατηρείται
- φυσική εξάρτηση - ανορεξία, ναυτία, έμετοι, απώλεια βάρους, εξασθένηση, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, πυρετός
- ψυχολογική εξάρτηση - διαταραχές της διάθεσης, ψυχική αστάθεια, ψυχωσικές εκδηλώσεις

Hochberg et al, End Rev 2003



Τρόποι απάντησης ασθενών στη διακοπή GC

- πρωτοπαθής νόσος σε ύφεση - ασθενής ασυμπτωματικός
- υποτροπή ή επιδείνωση της νόσου με ή χωρίς άλλα συμπτώματα
- συμπτώματα φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας
- συμπτώματα φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας χωρίς βιοχημικές ενδείξεις



Σχήματα απόσυρσης GC

- πρέπει να διακόπτονται βαθμιαία
- η ταχύτητα μείωσης εξαρτάται από το φυσιολογικό έλεγχο της υποκειμένης νόσου και από την ταχύτητα προσαρμογής του οργανισμού στην αναγκαία παραγωγή των ορμονών
- λογικό διάστημα 4-6 wks



Απόσυρση GC

- **το πρόγραμμα πρέπει να είναι εύκολο και ασφαλές**
- **σκοποί**
 - **πρόληψη υποτροπής της νόσου**
 - **η ανάνηψη του ΥΥΕ άξονα**



Απόσυρση GC

- **εάν κατά τη διάρκεια της απόσυρσης παρουσιασθεί οξύ stress ή εγχείρηση χρειάζεται υδροκορτιζόνη σε δόση stress**



Απόσυρση GC

- σε περίπτωση μακροχρόνιας χορήγησης χρειάζεται πολύ βραδεία ελάττωση
 - για την αποφυγή
 - παρόξυνσης υποκείμενης νόσου
 - εμφάνισης συμπτωμάτων διακοπής



Απόσυρση GC

ελάττωση κατά 2.5 – 5 mg πρεδνιζόνης/3-7 d

μέχρι

5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης/d
0,75 mg δεξαμεθαζόνης/d
20 mg υδροκορτιζόνης/d

Liu et al, Allergy Asthma Clin Immunol 2013



Απόσυρση GC

- σε νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα συνιστάται βραδεία μείωση της δόσης, με μείωση τόσο μικρή όσο 1 mg/μήνα



Εκτίμηση λειτουργικότητας ΥΥΕ μετά απόσυρση GC

- χρησιμοποιείται η δοκιμασία ACTH με χαμηλή (1 μg) ή υψηλή (250 μg) δόση
- φυσιολογική απάντηση κορτιζόλη ορού $>20 \mu\text{g}/\text{dl}$



Εκτίμηση λειτουργικότητας άξονα ΥΥΕ

- **ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει κορτικοστεροειδή για παρατεταμένες χρονικές περιόδους μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι σε κίνδυνο επινεφριδιακής ανεπάρκειας για μέχρι και 1 έτος μετά την απόσυρσή τους**



Συμπεράσματα

- Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση πολλών και ποικίλων νοσημάτων, αλλά συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και συμπτώματα όταν γίνεται διακοπή της



Συμπεράσματα

- Κατά την απόσυρση των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να παρατηρηθούν δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη στην αρνητική παλίνδρομη δράση των γλυκοκορτικοειδών στον ΥΥΕ άξονα, σύνδρομο απόσυρσης γλυκοκορτικοειδών και υποτροπή της νόσου για την οποία χορηγήθηκαν τα γλυκοκορτικοειδή



Συμπεράσματα

- Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία με σκοπό την παροχή χρόνου στα επινεφρίδια για την επάνοδο της έκκρισης στο φυσιολογικό
- Τα συμπτώματα της διακοπής -αδυναμία, κόπωση, ελάττωση της ορέξεως, απώλεια βάρους, ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος- μπορεί να μιμηθούν ορισμένα άλλα παθολογικά προβλήματα, μερικά από τα οποία μπορεί να είναι επικίνδυνα για τη ζωή



Συμπεράσματα

- Η βαθμιαία μείωση της δόσης μπορεί να μην προλαμβάνει πλήρως τα συμπτώματα της διακοπής
- Η συμπληρωματική χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι αναγκαία κατά τη διάρκεια περιόδων stress (όπως η εγχείρηση), ακόμη και ένα έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή



- **Σας ευχαριστώ πολύ**