



12° Congresso Nazionale AME, 6th Joint Meeting with AACE



Bari,
7-10 novembre 2013

FARMACOLOGIA CLINICA DEI CORTICOSTEROIDI

Dott. Nicola Argese
Ospedale Sant'Andrea, Roma
Università degli studi di Roma "Sapienza"



Introduzione



Bari,
7-10 novembre 2013

Terapia sostitutiva con corticosteroidi

•Ipopituitarismo

(insufficienza surrenalica secondaria a tumori ipofisari, chirurgia etc)

Prevalenza 12-42/1.000.000

•Malattia di Addison

(insufficienza surrenalica primitiva: cause autoimmuni, malattie infettive, chirurgia, farmaci)

Prevalenza 40-140/1.000.000

•Sindromi Adreno Genitali

Prevalenza 1/10.000 – 20.000





Introduzione



Bari,
7-10 novembre 2013

Mancata o inadeguata produzione di **glucocorticoidi** e/o **mineralcorticoidi** da parte delle ghiandole surrenaliche

Insufficienza Surrenalica

Condizione che spesso si presenta in maniera insidiosa e che può condurre a morte

Prima descrizione nel 1855, quando **Thomas Addison** annotava:
“ stato di generale languore e debilitazione, flebile azione del cuore, irritabilità dello stomaco e peculiare cambiamento del colore della pelle in connessione con l’alterazione delle capsule sovra renali.. ”



Rischio doppio di mortalità rispetto alla popolazione generale, superiore a quello di pazienti con patologie cardiovascolari e patologie respiratorie.

Terapia sostitutiva con corticosteroidi



Da quando gli steroidi sono stati utilizzati per la prima volta nel trattamento dell'insufficienza surrenalica (11-DOC 1937, 1949 idrocortisone e 1950 fludrocortisone) in tutto il mondo la terapia è rimasta **quasi del tutto invariata**.

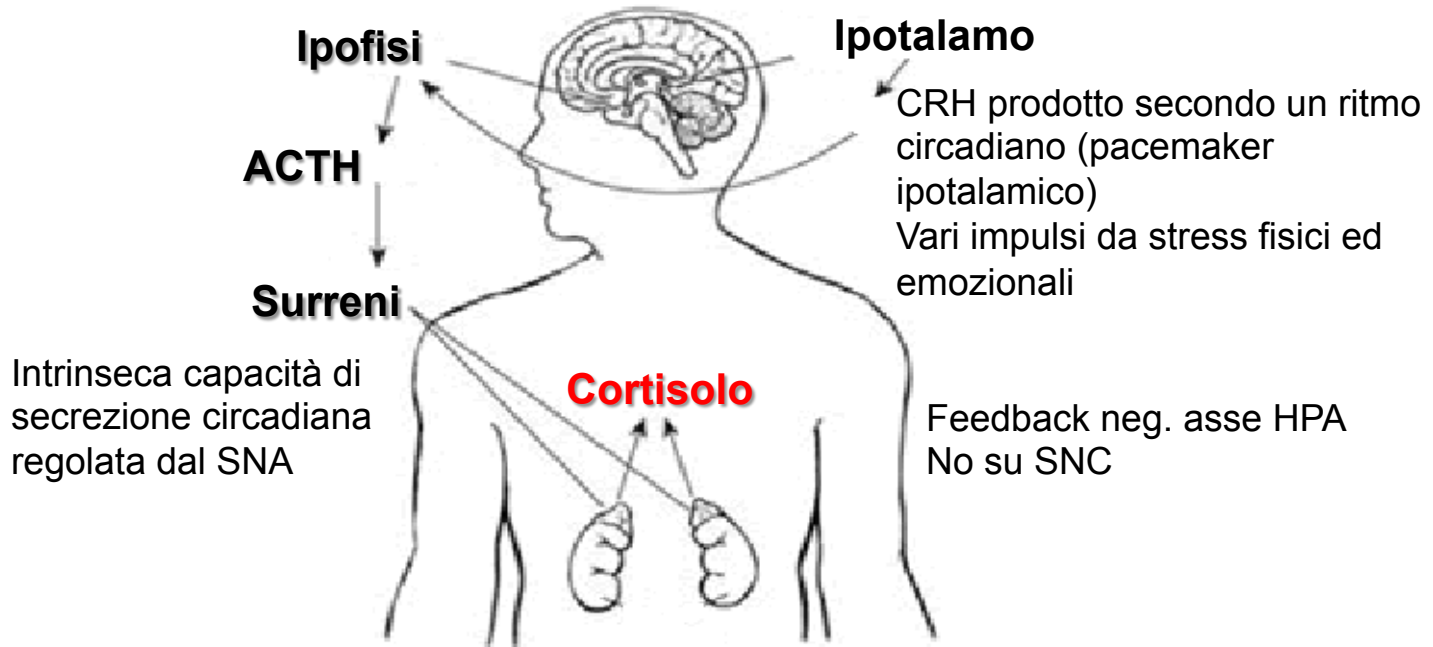
Terapia cardine: Idrocortisone, Cortisone Acetato, Fludrocortisone, Prednisone, Desametasone,

Schemi di Terapia

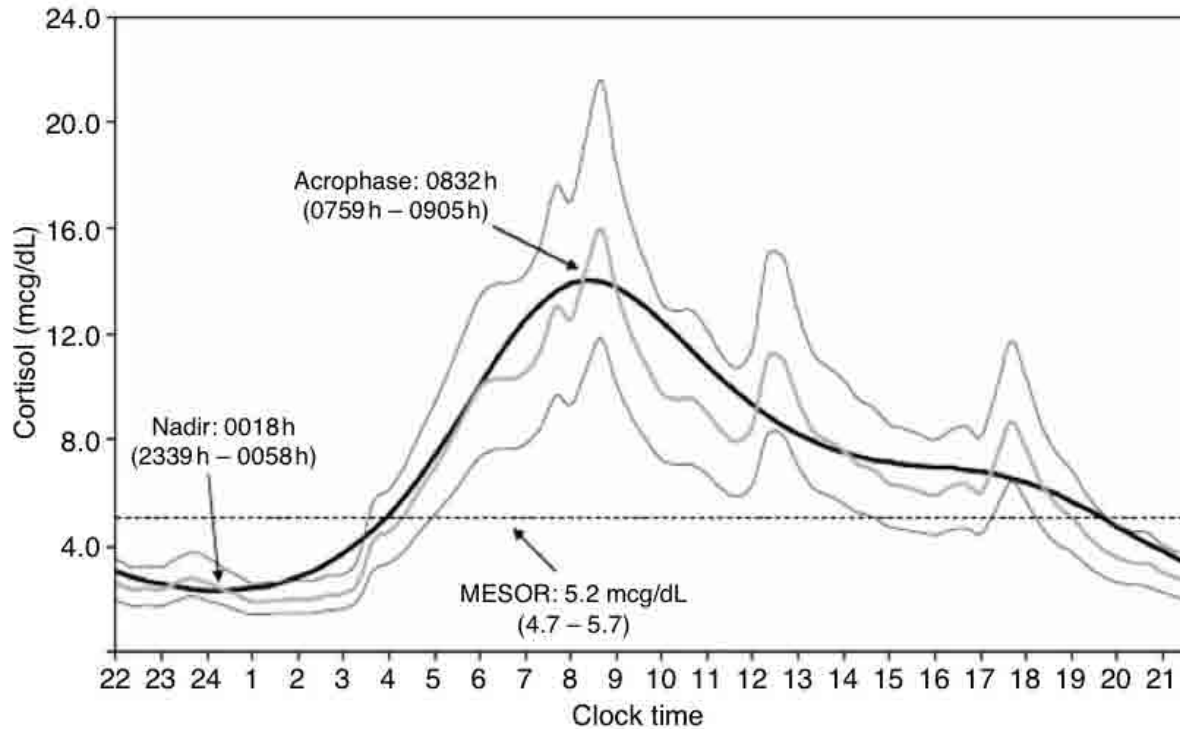
- Mantenimento
- Stress minori
- Stress maggiori



Un complesso sistema da riprodurre..



Ritmo circadiano del Cortisolo



Circadian rhythm of cortisol in 33 individuals with 20-minute cortisol profiling. Peak cortisol levels are reached at around 08:30 and nadir cortisol levels at around midnight. The peaks of cortisol at noon and around 18:00 represent meal-induced cortisol stimulation. (Reproduced with permission from The Endocrine Society and Debono *et al.* [2009]).



Cortisolo

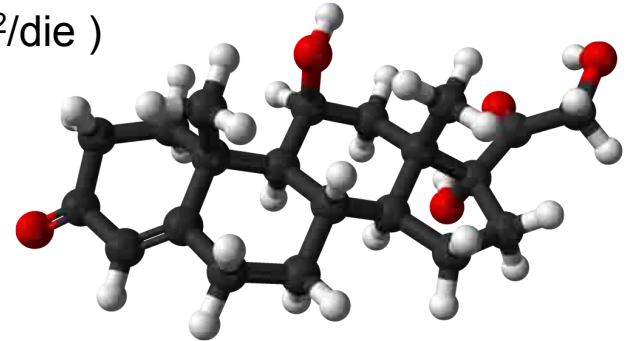


Bari,
7-10 novembre 2013

Produzione giornaliera: $27.3 \pm 7.5 \mu\text{mol/die} \rightarrow 9.9 \text{ mg/die}$
(equivalente a $5-7 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ vs precedente $12-15 \text{ mg/m}^2/\text{die}$)

90% legato alla CBG e in piccolissime quota all' albumina e altre proteine plasmatiche

Cortisolo libero: la forma attiva rappresenta solo il 5-10%, la cui concentrazione varia tra 1 nmol/l e 100 nmol/l al picco diurno.



11 β -Deidrossido Steroide Idrogenasi



Cortisolo e Aldosterone: simile affinità per il recettore dei mineralcorticoidi (MR)

Concentrazioni ematiche: Cortisolo >> dell' Aldosterone

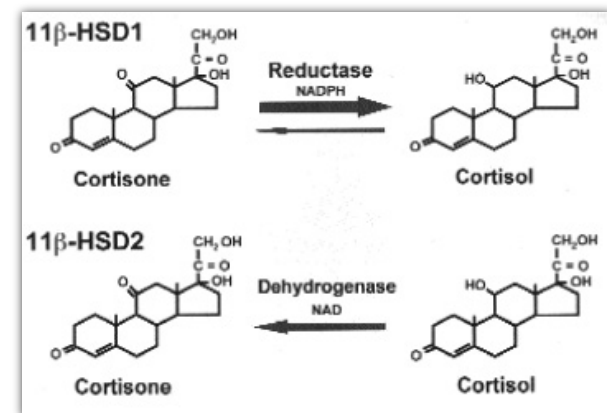
Per evitare la saturazione del MR:

11 β -HSD2 enzima NAD⁺ dipendente, altamente espresso nei tessuti dove agisce selettivamente l' aldosterone (reni, colon, ghiandole salivari e placenta)

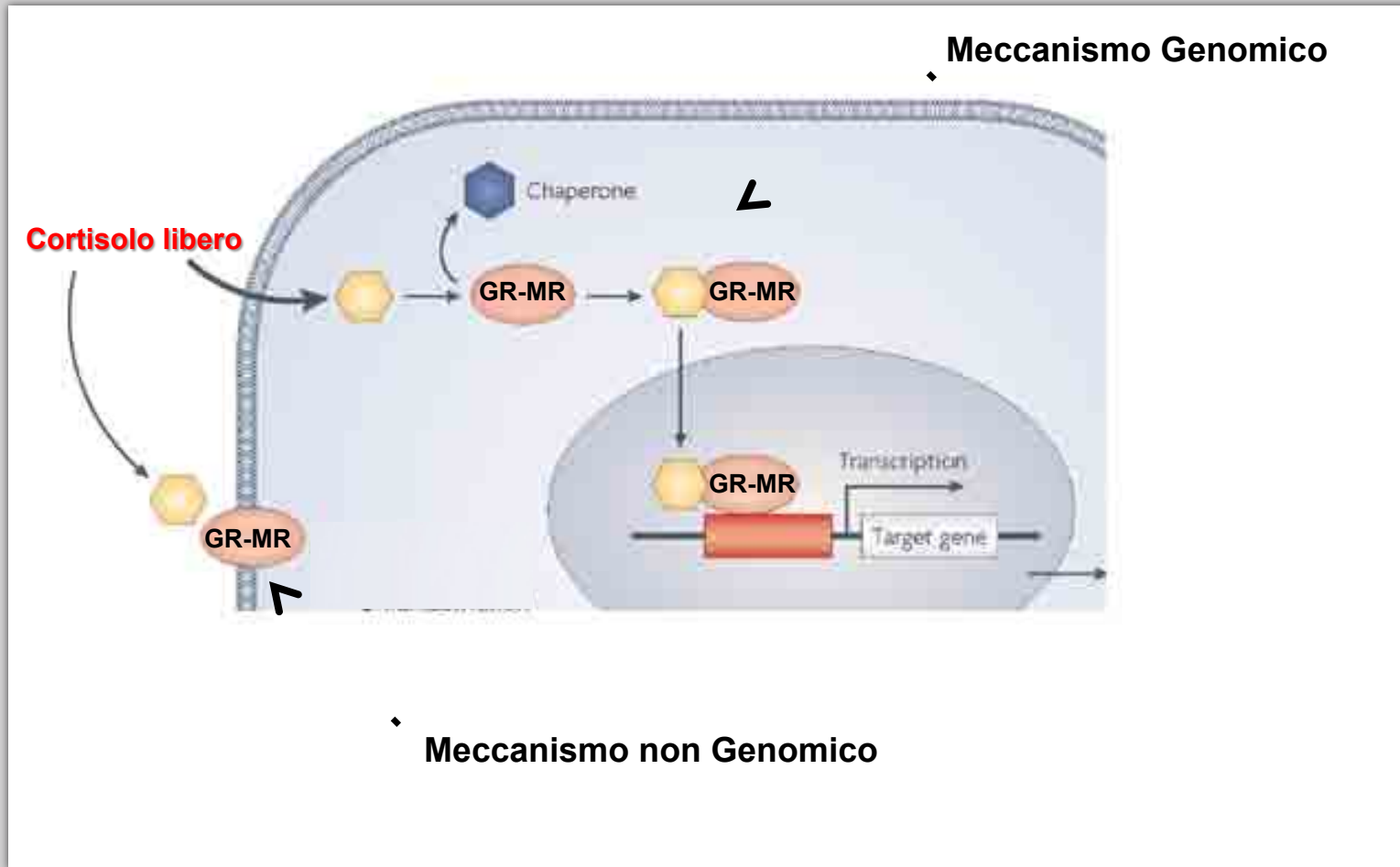
Ossidazione del cortisolo dalla sua forma attiva per il MR, alla sua forma inattiva, cioè in **cortisone**, privo di alcun effetto su tale recettore.

Concentrazione ematica: circa 60 nmol/l, largamente non legato alle proteine plasmatiche e senza marcate fluttuazioni diurne.

Al contrario l' **11 β -HSD1** converte il cortisone in Cortisolo. Presente nel fegato, SNC e tessuto adiposo ed ha la funzione di **amplificare il segnale a livello cellulare**



Recettore





Terapia sostitutiva con corticosteroidi



Bari,
7-10 novembre 2013



Steroide	Durata attività (ore)	Attività glucocorticoide relativa	Attività mineralcorticoide relativa	Posologia (mg/die)
Idrocortisone	8-12	1	1	30
Cortisone acetato	8-12	0.8	0.8	37.5
Prednisone	12-36	4	0.8	7.5
Prednisolone	12-36	4	0.8	7.5
Metilprednisolone	12-36	5	0.5	6
Desametasone	36-72	30	0	1
Betametasone	36-72	25	0	1
Fludrocortisone	8-12	10	125	0.05-0.2

Terapia Glucocorticoide



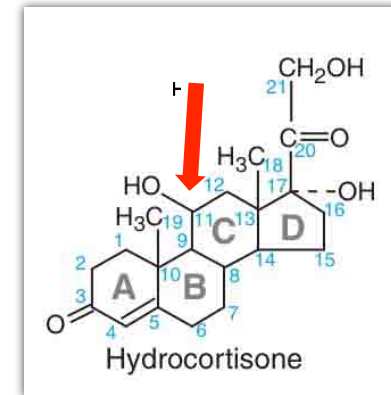
Idrocortisone: farmaco di prima scelta

Ormone biologicamente attivo

Idrossilazione in posizione 11'

Somministrazione orale: ben assorbito

Concentrazione plasmatica : picco dopo un' ora dalla somministrazione , rimane dosabile nel sangue per circa 2 ore, fino a 4-7 ore sono misurabili i suoi metaboliti.



Legato a proteine per circa il 90% (principalmente alla **CBG** e secondariamente all' **albumina**)



Limitanti



Bari,
7-10 novembre 2013

Assorbimento intestinale avviene per opera della glicoproteina P (multi drug transporter 1, ABCB1) Polimorfismi genetici possono influenzare sia la farmacocinetica che la farmacodinamica.

Il primo passaggio (fase I) del metabolismo dell' idrocortisone è epatico (citocromo CYP3A4): viene prima ridotto e poi ossidato.

La fase II: glucuronidazione ed il rilascio nel circolo enteroepatico e quindi eliminato tramite il circolo ematico per via renale (70 - 80 %) e parte nelle feci (20-30%).

Su questa fase più che fattori esogeni esistono **notevoli variazioni inter-individuali**

Farmaci che accelerano il metabolismo mediante induzione del CYP3A4

Fenobarbitale
Fenitoina
Carbamazepina
Primidone
Rifampicina
Etosuccimide
Pioglitazone

Farmaci che riducono il metabolismo mediante inibizione del CYP3A4

Itraconazolo
Ritonavir
Fluoxetina
Diltiazem
Cimetidina

Farmaci che aumentano i livelli di CBG e che possono falsamente elevare i livelli di cortisolo

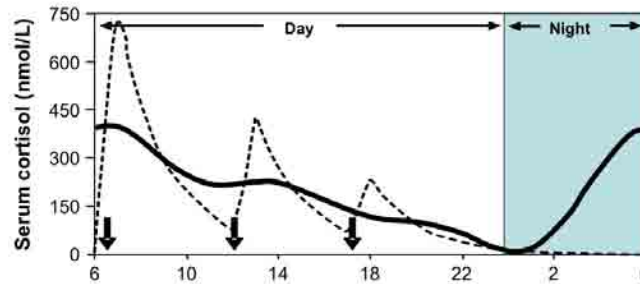
Estrogeni
Mitotane

Idrocortisone

Mancanza di un “gold standard”

Trials hanno dimostrato che la **mono somministrazione** è del tutto inadeguata a garantire sicurezza e benessere nei pazienti *Riedel et al.*

Dose teorica ottimale dovrebbe essere 10+5+2.5 mg *Journal of the Royal Society of Medicine 1988;81:514-516*



Simulated cortisol profile for a patient (broken line) following thrice-daily hydrocortisone administration (10 mg at 0600 h, 5 mg at 1200 h and 2.5 mg at 1800 h, shown as solid arrows). From Mah et al (2004, *Clinical Endocrinology* **61**: 367-375)

Dose convenzionalmente somministrata di idrocortisone nella terapia sostitutiva:

10 + 5 mg (maggiore compliance con minori effetti collaterali) *Clinical Endocrinology 63,483-492*

Studi hanno messo in evidenza come, a causa di notevoli differenze inter individuali, tale dosaggio rischierebbe di non fornire un' adeguata copertura ai pazienti. *Clin Endocrinol (Oxf)2004;61(3):367-75*

Dosaggio più elevato dei normali livelli di cortisolo endogeno : 20+10 mg

Lovas K, Husebye ES. Addison's Disease. Lancet 2005;365(9476)2058-61



Ottimizzare la terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

M. Debono et al/Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 221-232.

Importanza del peso e superficie corporea nel determinare la posologia

Dose di 0.12 mg/Kg: consente di ottenere un' AUC simile a quella del cortisolo endogenamente prodotto

Soggetto di 70 Kg: 15-20 mg die (8.1 mg/m²/die)

Concentrazione di cortisolo interindividuale viene ridotta dal 31 al 7%
Riduzione del rischio di sovradosaggio.

Assunzione del farmaco consigliata: dopo mangiato (aumenta l' emivita e l' assorbimento)

Dosi superiori a 30 mg/die: incremento BMI, colesterolo tot, LDL, trigliceridi, insulinoresistenza



Cortisone Acetato



Bari,
7-10 novembre 2013

Pro farmaco

Biologicamente attivo solo dopo idrossilazione nel fegato:

l'80% è trasformato in cortisolo ad opera della 11β -HSD1 con perdita di circa 1/5 della dose efficace.

Una volta attivo segue la **stessa via di metabolizzazione dell'idrocortisone**

Cortisone Acetato vs Idrocortisone

Minore attività glucocorticoide e mineralcorticoide relativa

Deficit di 11β -HSD1: impossibile l'attivazione del cortisone (molto rara).

Polimorfismi del gene: diverso grado di attività inter-individuale

Sostanze **endogene** ed **esogene** (acidi biliari, carbenoxolone, liquirizia), ne possono inibire l'attività

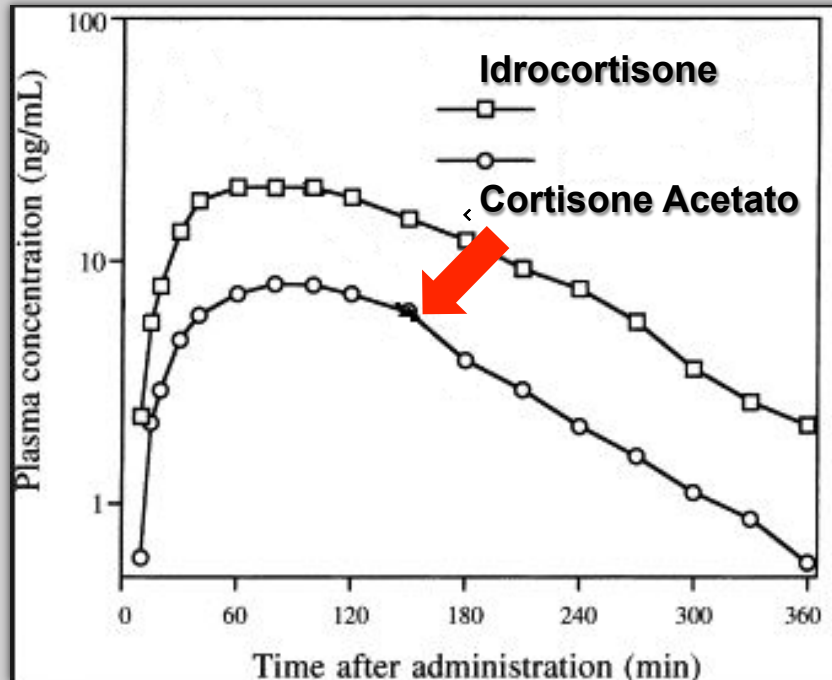


Bari,
7-10 novembre 2013

Cortisone Acetato

Picco di concentrazione di massima concentrazione plasmatica ridotto ma con una più fisiologica riduzione (curva smussata)

Uno studio comparativo tra i due farmaci e la loro rilevanza clinica non sono mai stati effettuati.



Steroids 2005 Nov;70 (12):811-6

Alternative



Prednisone, Prednisolone e Desametasone: utilizzati in alcuni casi, più negli USA che in Europa, al fine di ottenere un' azione glucocorticoide più stabile sia durante il giorno che durante la notte

Ritmo circadiano: non rispettato

Aumento degli effetti collaterali



Steroide	Durata attività (ore)	Attività glucocorticoide relativa	Attività mineralcorticoide relativa
Prednisone	12-36	4	0.8
Prednisolone	12-36	4	0.8
Desametasone	36-72	30	0

Farmacocinetica in Gravidanza

Fisiologia

Alterazione del set point ipotalamico ed effetto anti glucocorticoide del progesterone



↑CRH, ACTH



↑CBG, ↑Cortisolo

(III trimestre picco della concentrazione plasmatica

che raggiunge circa triplo dei normali valori)

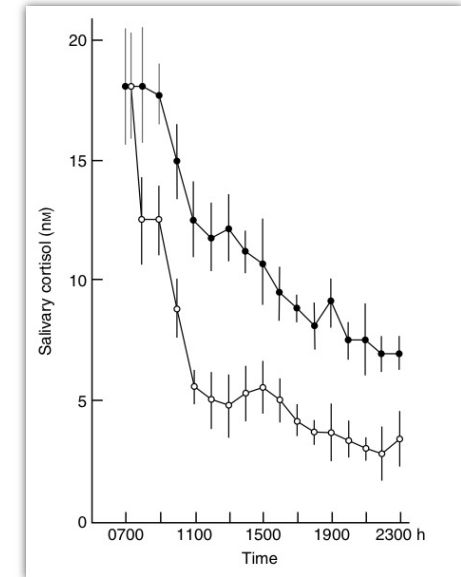


Cortisolo Fetale

2/3: prodotto dai surreni fetali che possono essere distinti a partire dall' VIII settimana

1/3: dal passaggio transplacentare del cortisolo materno

Concentrazioni di cortisolo nel feto sono molto più basse rispetto alla mamma per la presenza di una elevata espressione di 11 β -HSD2 nella placenta.



Allolio B. et al, Clinical Endocrinology 1990, 33, 279-289



Farmacocinetica in Gravidanza



Bari,
7-10 novembre 2013

Idrocortisone

Continuare l'abituale terapia sostitutiva con glucocorticoidi, senza sostanziali modificazioni della posologia fino al III trimestre.

Dati contrastanti circa l'aumento della dose dopo il III trimestre.

Clinical Endocrinology (2012) 76, 21-25

Clinical Endocrinology (2013) 78, 497-502

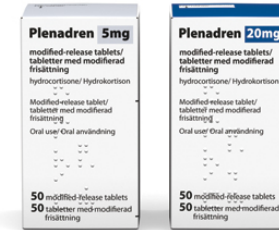
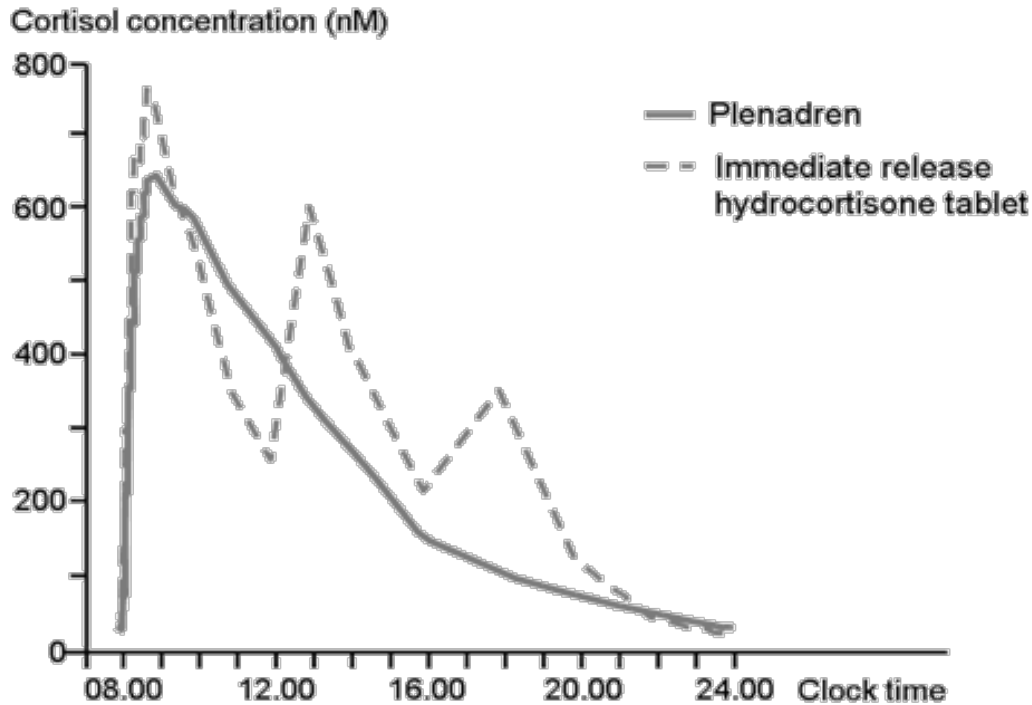
Durante il travaglio ed il parto: passare alla terapia ev continua con idrocortisone (50-100 mg di idrocortisone ogni 6-8 ore)

Prednisone maggiore conversione da parte dell' 11β -HSD2 rispetto all'idrocortisone (quindi minori concentrazioni di cortisolo al feto)

Desametasone è più bassa conversione da parte dell' 11β -HSD2 rispetto all'idrocortisone (quindi maggiori concentrazioni di cortisolo al feto).

Idrocortisone a doppio rilascio

- **Plenadren®** (introdotto in commercio da pochi mesi): **rilascio modificato in due fasi, con un rivestimento esterno che garantisce la liberazione immediata del farmaco ed un nucleo interno che permette una liberazione lenta.**





Idrocortisone a doppio rilascio



Bari,
7-10 novembre 2013

Posologia: 5 - 20 mg

possibile personalizzazione della dose e incrementi con della posologia in occasione di eventi stressanti.

Vantaggi: monosomministrazione, mattino al risveglio

Profilo di rilascio simile a quello fisiologico del cortisolo, con bassi livelli sierici notturni.

dopo 12 settimane di trattamento con tale farmaco sono stati osservati effetti cardiovascolari positivi, quali riduzione della pressione arteriosa, riduzione della HbA1c in pazienti con diabete mellito e miglioramento del quadro lipidico.

Svantaggi: permanenza di livelli di cortisolo superiori a 200 nmol/l per circa 6 ore ma per le successive 18-24 ore livelli inferiori a 50, non sempre garantendo adeguati livelli



Preparati a rilascio modificato dell' idrocortisone



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Chronocort®** (attualmente in fase II di sperimentazione): **rilascio ritardato, che determina un incremento della cortisolemia a partire da 4 ore dopo l' assunzione orale e picco d' azione dopo 8 ore**

Compresse da 5 o 15 mg

Due somministrazioni giornaliere:

Dose maggiore (circa 20 mg) deve essere assunta la sera (intorno alle h 22-23), in modo da garantire un fisiologico picco di cortisolo plasmatico al mattino (tra le h 6 e le h 7), al risveglio.

Seconda dose minore (circa 10 mg) va assunta al mattino al risveglio, per garantire il fabbisogno giornaliero e mimare il secondo picco fisiologico di cortisolo delle prime ore pomeridiane.

Vantaggi: migliore esposizione sistemica al cortisolo nelle prime ore notturne



Infusione continua sottocutanea di idrocortisone



Bari,
7-10 novembre 2013

Entrambi i preparati non sono ancora in grado di garantire livelli costanti di cortisolemia nell'arco delle 24 ore, in particolare di impedire la caduta della cortisolemia durante la notte e i picchi nelle prime ore del mattino

Microinfusore sottocutaneo per insulina:
idrocortisone 50 mg/ml (durata 3 giorni)

10 mg/m² per superficie corporea die

Simulazione della normale secrezione circadiana di cortisolo

Metodica utilizzata per la prima volta con due pazienti SAG nel 2006

2007: 7 pazienti Addison

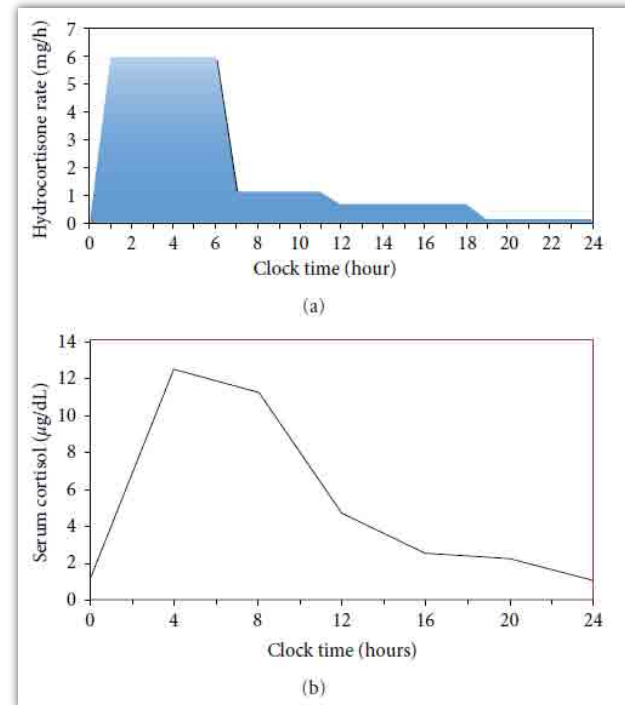
2009 : fase puberale in un bambino affetto da SAG

2011: altri 2 casi trattati con successo

Replicando il normale ritmo del cortisolo:

Riduzione dei livelli di ACTH, 17OHP e miglioramento della qualità di vita.

Costo: pazienti selezionati in cui non si riesce ad ottenere un compenso con la tradizionale terapia.



European Journal of Endocrinology (2007) 157 109–112



Terapia sostitutiva Mineralcorticoide



Bari,
7-10 novembre 2013

Principali mineralcorticoidi prodotti dal surrene:

Aldosterone e 11desossicorticoisterone (11-DOC)

Aldosterone: ruolo chiave nell' equilibrio idroelettrolitico.

Variazioni diurne: bassi livelli nelle prime ore della notte con incremento nelle ultime ore del sonno in relazione all' attività della renina.

MR: recettore nucleare ampiamente espresso a livello renale, colon, ghiandole salivari, ma anche nel fegato, cervello ipofisi e endotelio vasale.

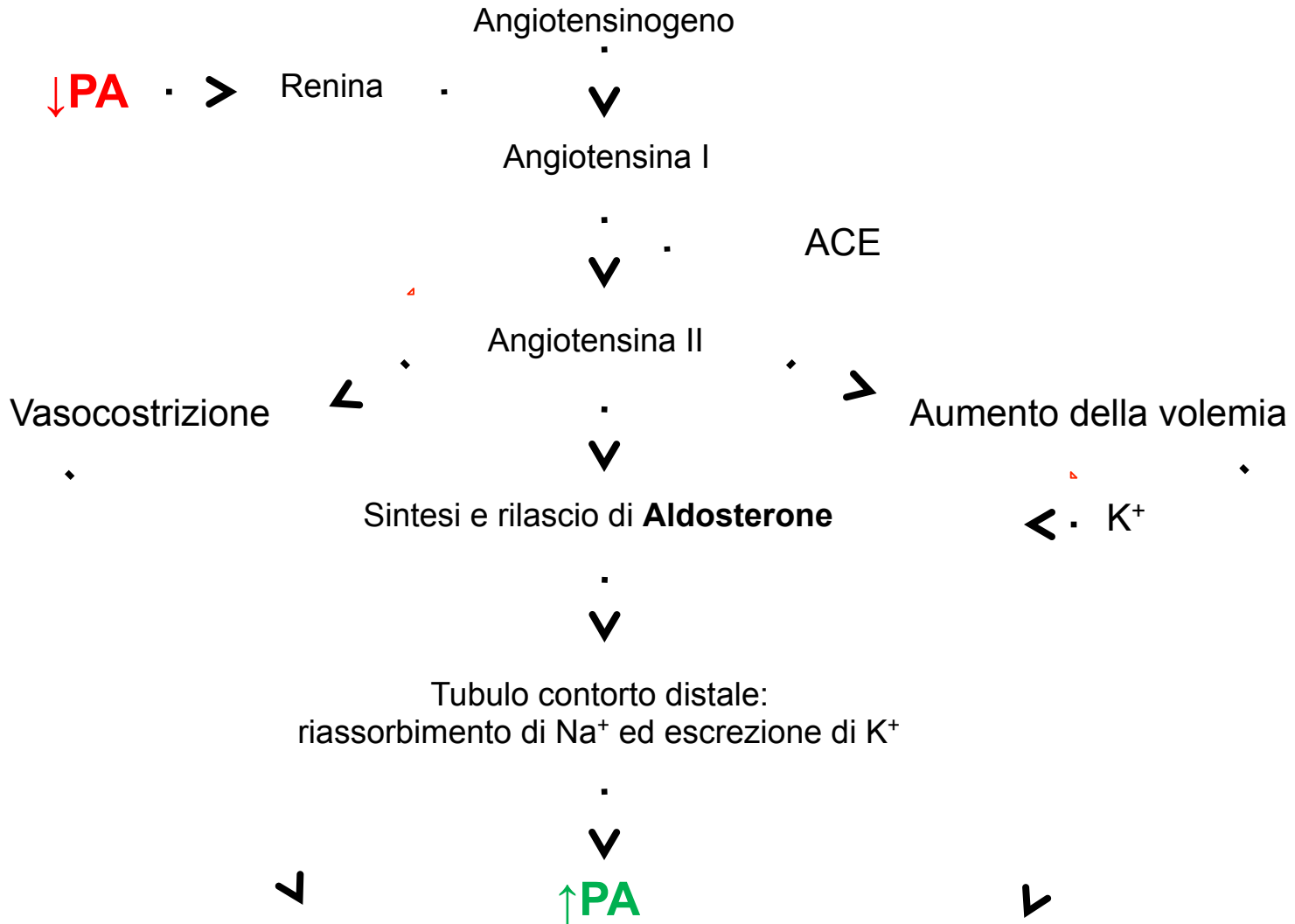
espressione di geni che favoriscono il riassorbimento di **sodio** e l' escrezione di **potassio**



Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone



Bari,
7-10 novembre 2013





Fludrocortisone



Bari,
7-10 novembre 2013

Cortisone Acetato e Idrocortisone: attività mineralcorticoide limitata che a volte può non bastare

Principali mineralcorticoidi prodotti naturalmente dal surrene sono **difficili da sintetizzare** e hanno una **breve emivita**

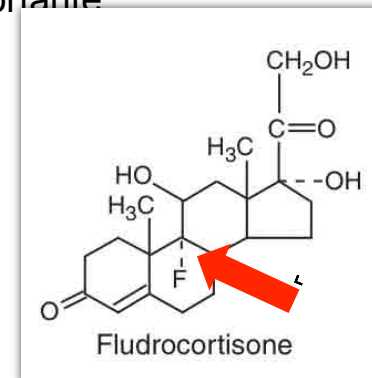
Per tale motivo nella pratica clinica è utilizzato un mineralcorticoide di sintesi:

Fludrocortisone (9 α -fluorocortisolo): corticosteroide sintetico con una potenza glucocorticoide moderata ed una potenza mineralcorticoide decisamente più importante

Nome commerciale: Florinef[®], cp 0.1 mg

Chimicamente il fludrocortisone identico al cortisolo
tranne che per la sostituzione di un **fluoro** al posto di
un idrogeno

Fludrocortisone 0.1 mg = Idrocortisone 10 mg



Somministrazione: per os senza la necessità di osservare un orario di assunzione,
Impossibile ottenere la fisiologica riduzione notturna anche assumendo il farmaco la mattina



Fludrocortisone



Bari,
7-10 novembre 2013

Inizio terapia:

0.05 mg/die da aumentare gradualmente di 0.05 mg/die ogni settimana

Somministrazione giornaliera: 0,05 mg - 0,2 mg

Controllare: PA, Na⁺, K⁺, PRA fino ad ottenere l'effetto mineralcorticoide ottimale

PRA : utile solo per identificare un deficit di trattamento ma non è attendibile per definire un normale o eccessivo trattamento

Tenere nei limiti alti o poco al di sopra dei range di riferimento

Una sua completa normalizzazione aumenta il rischio di ipokaliemia, edema ed ipertensione

Valori di PRA influenzati anche dalla terapia sostitutiva con glucocorticoidi:

Talvolta falsamente elevata per via di un eccesso di trattamento con GC

Peptide Natriuretico Atriale (ANP) : proposto come marker per il volume plasmatico e quindi indice di un eccessivo trattamento mineral corticoide



Fludrocortisone



Bari,
7-10 novembre 2013

Apporto di sale dalla dieta:

Necessario ottimale apporto

Condizioni di aumentata perdita di sali

(eccessiva sudorazione in seguito ad attività fisica intensa o diarrea):

no aumento fludrocortisone, è sufficiente un maggior apporto dietetico di sale e liquidi

Ipertensione arteriosa: nessuna controindicazione ad uso farmaci anti ipertensivi (accortezza di non impiegare antagonisti dell' aldosterone come spironolattone ed eplerenone)

Gravidanza: può essere necessario aumentare la dose del farmaco di circa il 50 % a causa dell' aumentata escrezione urinaria di sodio indotta dal progesterone.





DHEA



Bari,
7-10 novembre 2013

Insieme al suo estere solfato (DHEAS) terzo steroide maggiormente prodotto dal surrene: 4-14 mg/die di DHEA, 20-25 di DHEAS

Produzione si riduce con l'età

Trasformati per la maggior parte in testosterone ed estrogeni nei tessuti periferici

Proprietà dirette con meccanismi ancora non ben identificati

Effetti: principalmente antidepressivi e di modulazione del sistema immunitario
SNC: nell'ippocampo ha un effetto neuro protettivo, migliorando la memoria

Recettore specifico: non ancora identificato

Deficit: aumento rischio cardiovascolare e Osteoporosi?





DHEA



Bari,
7-10 novembre 2013

Raccomandata la somministrazione solo **dopo i 25 anni di età**

Dose iniziale: 15 mg al mattino, eventualmente aumentare fino a 50 mg dopo 2-4 settimane

Metabolismo: epatico

Emivita: circa 12 ore

Monitoraggio del trattamento: DHEAS (nelle donne anche androstenedione, testosterone e SHBG) mantenere nei range di normalità per giovani adulti sani

Gravidanza: la terapia sostitutiva con androgeni in gravidanza è probabilmente sicura, ma non è stata sufficientemente testata clinicamente quindi attualmente non è raccomandata.



Bari,
7-10 novembre 2013

Grazie per l'attenzione