

# Idrocortisone a rilascio modificato: per tutti o per alcuni?

Giuseppe Reimondo

Medicina Interna 1 ad Indirizzo Endocrinologico  
ADU San Luigi Gonzaga Orbassano  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Università di  
Torino

[giuseppe.reimondo@unito.it](mailto:giuseppe.reimondo@unito.it)



# Cortone Acetato



## PROS

- Cortisone acetate is available in Italy.
- Compared with HC, it shows a lower serum cortisol peak and delayed clearances of cortisol (2 daily doses; possible advantage)

## CONS

- Cortisone acetate requires activation to cortisol by hepatic 11betaHSD1, which contributes to a higher pharmacokinetic variability compared to HC. This conversion could be impaired in:
  - Patients with congenital Cortisone Reductase Deficiency
  - Patients treated with rhGH ( GH may inhibit 11betaHSD1 expression)
  - patients with advanced liver disease.

# Idrocortisone



## PROS

- Hydrocortisone, i.e cortisol, do not require hepatic activation.
- HC shows a higher serum cortisol peak, followed by a rapid decline (< 3 ug/dl 5- 7 h after ingestion).
- Advantages of HC include the potential for fine dose adjustment with smaller fractionated doses (2 -3 daily doses).
  - risk of over -replacement (?)

## CONS

- It is not available in Italy.
- Patient compliance with thrice-daily dosing is far from absolute for many patients; possible increased risk of adrenal crisis, especially for older patients



Durante tutto lo studio si sono verificate 64 crisi surrenaliche (8.3/100 pazienti-anno), fatali nel 6.3% dei casi.

I sintomi riportati con maggior frequenza sono stati astenia (74%), nausea (57%), vomito (52%), diarrea (45%), alterazioni PA (22%) e algie addominali (22%).

I fattori di rischio per AC sono stati maggior durata di malattia, sesso femminile e PAI.

**Una precedente AC si associa maggiormente con il rischio di un nuovo episodio** durante il *follow-up* (OR 2.9).

I fattori precipitanti più frequenti sono risultati soprattutto gastroenteriti (34%), altre malattie infettive (32%) e *stress* emotivo (30%), seguiti in percentuali minori da dolore intenso, intervento chirurgico, attività fisica intensa, dimenticanza dell'assunzione della terapia, intossicazione da alcool, disidratazione o sovradosaggio diuretici, depressione, chemioterapia, puntura d'insetto, gravidanza con stato edematoso e riduzione della terapia, diarrea iatrogena.



CLINICAL STUDY

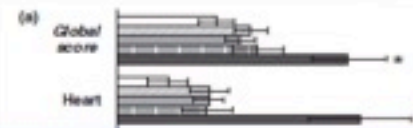
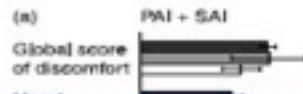
**Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens**

Benjamin Reichert<sup>1</sup>, Stefanie Haberer<sup>1,2</sup>, Melanie Loeffler<sup>3</sup>, Manfred Vestz, Bruno Alkhalil<sup>3</sup> and Marcus Quastler

ORIGINAL ARTICLE

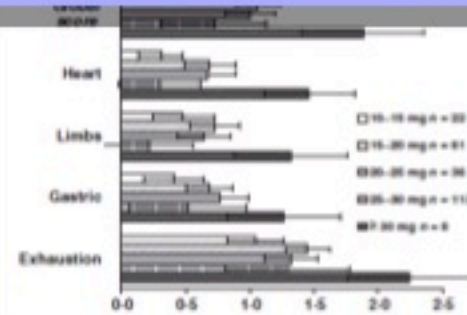
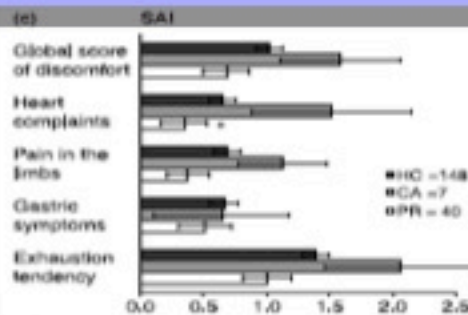
**Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency**

Benjamin Reichert<sup>1,2,3</sup>, Stefanie Haberer<sup>1,2</sup>, Melanie Loeffler<sup>3</sup>, Manfred Vestz<sup>4</sup>, Oliver Dickerl<sup>1</sup>, Bruno Alkhalil<sup>3</sup> and Marcus Quastler<sup>5</sup>



Health-related QoL was impaired in patients with primary and secondary AI. HC doses above 30 mg/day were associated with a worse health status. Thrice daily intake of HC was not superior to twice daily intake.

Our data support the perception that current replacement strategies are still insufficient to fully restore well-being and daily performance.



# ACTH deficiency: nothing to declare?

In addition, the mean 6-sample of cortisol day curves as well as the AUC were comparable with those during the low and the high daily dose, confirming the possibility of an adequate substitutive treatment with a lower and more physiological dose; this is particularly true in those patients, in whom only a partial hypoadrenalism of central origin occurs.

*Barbetta et al. JEI 2005*



Dosi più basse e aggiustamenti  
in funzione delle altre terapie  
ormonali concomitanti

is some

tisone,  
r during

*Grossman, JCEM 2010*

Patients with secondary adrenal insufficiency may be taking other medication that can influence cortisol clearance, including growth hormone and oestrogens. For patients on growth hormone there may be a requirement to increase the dose of hydrocortisone and concentrations of cortisol may be up to 20% lower after hydrocortisone when on growth hormone

*Debono, Clin Endo 2012*

# Per sempre?

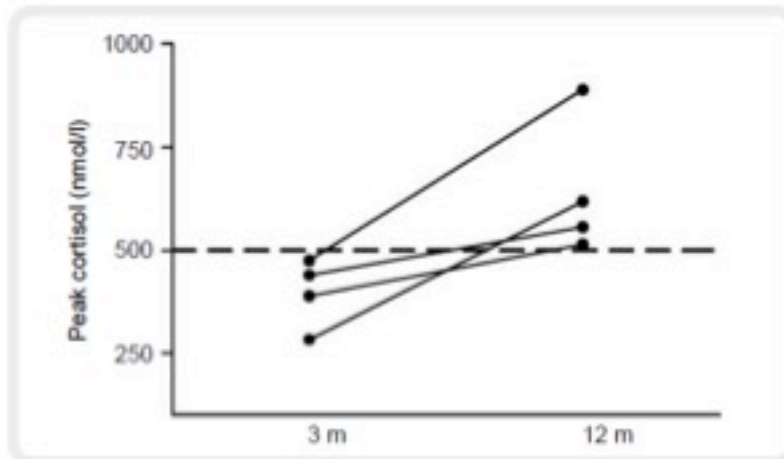
European Journal of Endocrinology (2010) 162 853–859

ISSN 0804-4643

## CLINICAL STUDY

### **Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: results of dynamic testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery**

C Berg, T Meinel, H Lahner, K Mann and S Petersenn





PER TUTTI



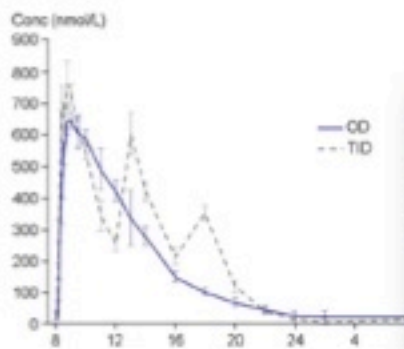




- Indicazione terapeutica:
- Trattamento dell'insufficienza surrenalica negli adulti.
- Criteri di inclusione:
  - Pazienti adulti affetti da insufficienza surrenalica che necessitano di terapia sostitutiva.
- Criteri di esclusione:
  - Pazienti in età pediatrica. Pazienti con aumentata mobilità intestinale, ossia diarrea cronica, per il rischio di alterata esposizione al cortisolo; a questi pazienti si devono somministrare altre formulazioni di idrocortisone. I pazienti con insufficienza surrenalica e concomitanti infezioni retrovirali, come l'HIV.
- Piano terapeutico:
- Le dosi sostitutive orali devono essere personalizzate a seconda della risposta clinica. La dose di mantenimento comune è di 20 - 30 mg di Plenadren al giorno, somministrata una volta al giorno al mattino. Nei pazienti in cui si riscontri ancora una produzione di cortisolo endogeno potrebbe essere sufficiente una dose inferiore.

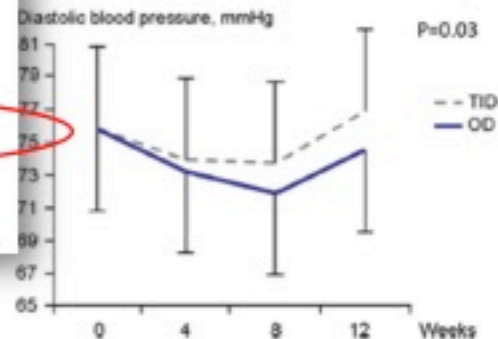
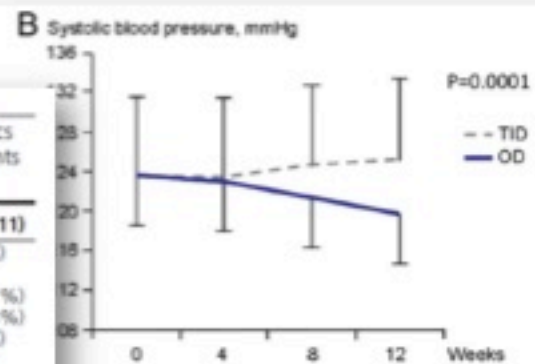
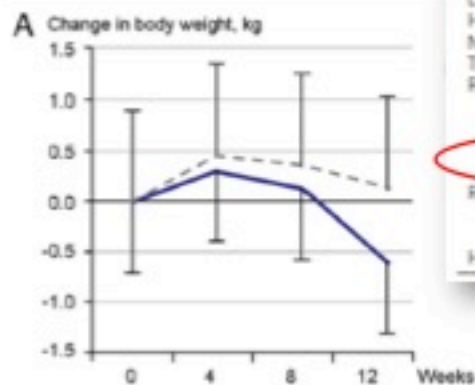
# Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation

Johannsson et al, JCEM 2012



**TABLE 1.** Demographics and baseline characteristics of patients with primary AI: ITT population and patients with concomitant DM

	ITT (n = 63)	DM* (n = 11)
Age (yr)	47.3 (13.7)	50.6 (16.4)
Sex		
Male	37 (58.7%)	8 (72.7%)
Female	26 (41.3%)	3 (27.3%)
Weight (kg)	79.6 (14.3)	90.8 (16.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 (4.0)	29.2 (4.4)
SBP (mm Hg)	123.6 (19.7)	131.7 (15.3)
DBP (mm Hg)	75.8 (11.5)	75.3 (10.6)
Heart rate (beats/min)	65.5 (10.4)	65.7 (10.6)
Normal ECG	56 (88.9%)	10 (90.9%)
Tobacco use	11 (17.5%)	2 (18.2%)
Replacement dose (mg)		
20	8 (12.7%)	2 (18.2%)
25	6 (9.5%)	2 (18.2%)
30	37 (58.7%)	5 (45.5%)
40	12 (19.0%)	2 (18.2%)
Regimen before study		
BD	33 (55.0%)	7 (63.6%)
TID	27 (45.0%)	4 (36.4%)
Hypertension	11 (17.5%)	4 (36.4%)



## Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency



Outcome	Baseline		Follow-up		Estimated change per 30 days <sup>a</sup>			
	No. of patients	Observed mean $\pm$ S.E.M.	No. of patients	Observed mean $\pm$ S.E.M.	$\beta \pm$ S.E.M.	P change	Adjusted $\beta \pm$ S.E.M. <sup>b</sup>	Adjusted P change
AddiQoL								
Modified release HC	30	83.8 $\pm$ 1.81	30	84.9 $\pm$ 1.95	0.157 $\pm$ 0.167	0.348	0.081 $\pm$ 0.167	0.629
Conventional HC	20	84.0 $\pm$ 2.11	20	80.9 $\pm$ 2.50	-0.299 $\pm$ 0.130	0.021	-0.305 $\pm$ 0.127	0.016
interaction <sup>c</sup>					0.031		0.066	
Fatigue								
Modified release HC	30	22.4 $\pm$ 0.68	30	22.6 $\pm$ 0.81	0.047 $\pm$ 0.064	0.464	0.017 $\pm$ 0.064	0.793
Conventional HC	20	21.1 $\pm$ 0.66	20	19.9 $\pm$ 0.85	-0.108 $\pm$ 0.050	0.030	-0.110 $\pm$ 0.049	0.024
interaction <sup>c</sup>					0.057		0.116	
BMI								
Modified release HC	30	26.0 $\pm$ 0.75	30	25.6 $\pm$ 0.71	-0.057 $\pm$ 0.019	0.003	-0.056 $\pm$ 0.020 <sup>d</sup>	0.006
Conventional HC	20	25.7 $\pm$ 1.14	20	25.8 $\pm$ 1.08	0.002 $\pm$ 0.015	0.887	0.000 $\pm$ 0.015 <sup>d</sup>	0.985
interaction <sup>c</sup>					0.015		0.029 <sup>d</sup>	
HbA1c								
Modified release HC	27	6.04 $\pm$ 0.29	28	5.86 $\pm$ 0.28	-0.020 $\pm$ 0.008	0.014	-0.023 $\pm$ 0.008 <sup>e</sup>	0.005
Conventional HC	20	5.63 $\pm$ 0.13	18	5.72 $\pm$ 0.15	-0.0002 $\pm$ 0.006	0.975	0.001 $\pm$ 0.006 <sup>e</sup>	0.807
interaction <sup>c</sup>					0.049		0.017 <sup>e</sup>	
Cholesterol								
Modified release HC	30	213.8 $\pm$ 7.97	29	200.1 $\pm$ 7.57	-1.835 $\pm$ 0.760	0.016	-1.655 $\pm$ 0.787	0.036
Conventional HC	19	221.8 $\pm$ 10.8	19	210.9 $\pm$ 13.1	-0.586 $\pm$ 0.604	0.332	-0.605 $\pm$ 0.608	0.320
Interaction <sup>c</sup>					0.198		0.294	

## Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease

Roberta Giordano<sup>1,2</sup> · Federica Guaraldi<sup>2</sup> · Elisa Marinazzo<sup>2</sup> · Federica Fumarola<sup>2</sup> · Alessia Rampino<sup>1</sup> · Rita Berardelli<sup>3</sup> · Ioannis Karamouzis<sup>2</sup> · Manuela Lucchiari<sup>3</sup> · Tilde Manetta<sup>3</sup> · Giulio Mengozzi<sup>3</sup> · Emanuela Arvat<sup>4</sup> · Ezio Ghigo<sup>2</sup>



- After 12 months of PLEN, a significant difference was observed in waist circumference ( $P = 0.007$ ), HbA1c ( $P = 0.002$ ), total and LDL-cholesterol levels ( $P < 0.05$ ).
- ACTH levels at 240 min and the area under the curve (AUC) were lower ( $P < 0.05$ ) during PLEN than HC, while cortisol peaks and AUC were similar.
- 30-AddiQoL total score also improved ( $P = 0.04$ ) during PLEN.





PER  
NESSUNO




## Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Stefan R. Bornstein (chair), Bruno Allolio, Wiebke Arlt, Andreas Barthel, Andrew Don-Wauchope, Gary D. Hammer, Eystein S. Husebye, Deborah P. Merke, M. Hassan Murad, Constantine A. Stratakis, and David J. Torpy\*

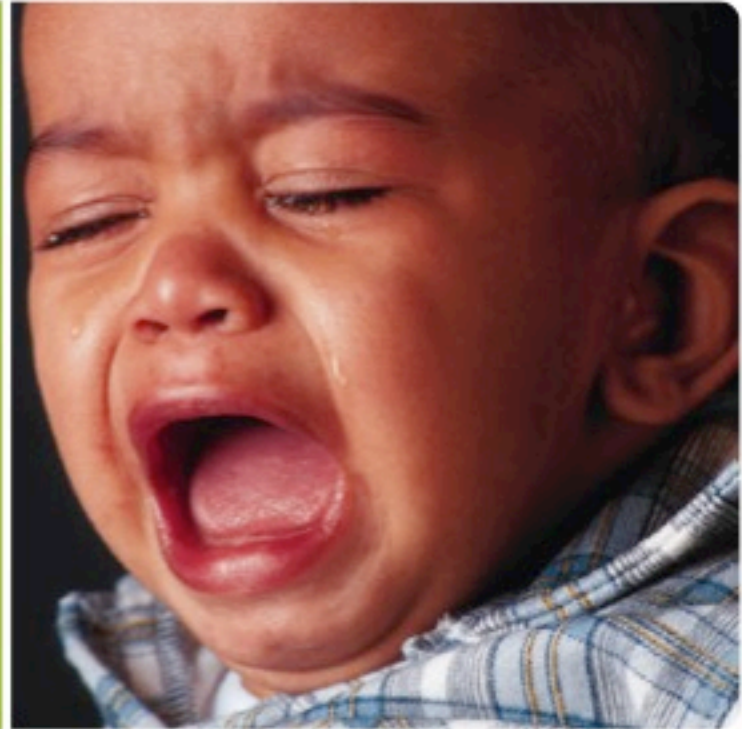
J Clin Endocrinol Metab, February 2016, 101(2):364-389



- Si raccomanda l'impiego di tale terapia in tutti i pazienti con PAI confermata (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗⊗).
- Si suggerisce l'impiego di idrocortisone (15-25 mg) o cortisone acetato (20-35 mg) in 2-3 somministrazioni orali giornaliere, con una dose maggiore al mattino al risveglio, la successiva nel primo pomeriggio (2 h dopo pranzo) nel regime con 2 dosi giornaliere, oppure a pranzo e nel pomeriggio (almeno 4-6 ore prima di andare a letto) nel regime con 3 dosi giornaliere. In casi individuali possono essere presi in considerazione regimi a più dosi giornaliere o con dosi modificate secondo superficie o peso corporeo (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- In alternativa all'idrocortisone, è suggerito l'impiego del prednisolone (3-5 mg/di), somministrato una o due volte al giorno, soprattutto nei pazienti con bassa compliance (livello di evidenza 2, qualità ⊗○○○).
- È sconsigliato l'impiego del desametasone a causa del rischio di effetti collaterali cushingoidi e per la difficoltà a calibrare la dose (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- Il monitoraggio terapeutico va effettuato mediante attenta valutazione clinica di peso corporeo, pressione arteriosa in orto e clinostatismo, livello di energia, segni di franco ipercortisolismo (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗⊗○).
- È sconsigliato il monitoraggio terapeutico mediante valutazioni ormonali, mentre è raccomandato l'aggiustamento della terapia sulla base della risposta clinica (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗⊗○).



Quello che  
non so...



# HOW TO ADAPT FOR DAILY LIFE?



- In cases of defined strong and prolonged physical activity (e.g. intensive fitness training or running for several hours), an additional hydrocortisone dose of 5–10 mg is recommended. In contrast, short physical activity does not seem to require additional doses.
- An additional dose of hydrocortisone might also be considered in situations of severe and prolonged psychological stress (e.g. death of a relative, acute depression) as such conditions have also been reported to cause adrenal crisis
- Shift work leads to adaptation of cortisol profiles in healthy subjects according to their sleep-wake cycles.
- In case of hot climate or strong perspiration, it is necessary to increase the fludrocortisone dose (0.1–0.2 mg/day) and/or the salt intake.



# P50: INTERCURRENT ILLNESS DOSE REGIMEN IN ADRENAL INSUFFICIENCY WITH A DUAL-RELEASE HYDROCORTISONE FORMULATION DERIVED FROM POPULATION PHARMACOKINETIC MODELLING

Simoneus UGK<sup>1</sup>, Skiric B<sup>2</sup>, Lennqvist M<sup>3</sup>, Johansson G<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, Umeå University, Sweden; <sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology, Uppsala University, University of Gothenburg, Sweden; <sup>3</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, Umeå University, Sweden; <sup>4</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, Umeå University, University of Gothenburg, Sweden



## Figures 1a and 1b. Simulated cortisol concentrations versus time since first dose after IR HC tablet and different dosing regimens

Figure 1a. Simulated cortisol concentrations vs time since first dose after IR HC tablet (—) and dual-release HC tablet BID (—) intermittent illness regimens. The horizontal dashed line indicates the minimum cortisol target threshold.

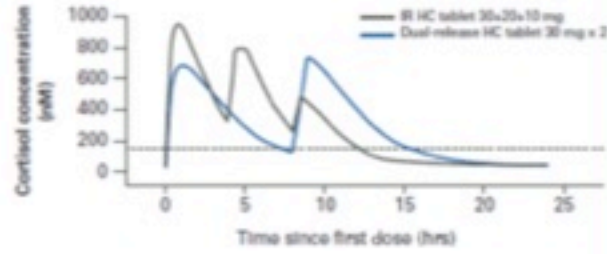
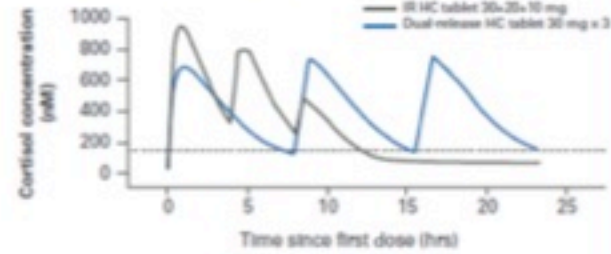


Figure 1b. Simulated cortisol concentrations vs time since first dose after IR HC tablet (—) and dual-release HC tablet TID (—) intermittent illness regimens. The horizontal dashed line indicates the minimum cortisol target threshold.



## CLINICAL QUESTION

**What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy?**

Marie Lebbe and Wiebke Arlt



- Due to the physiological increase in free cortisol during late pregnancy, PAI women should receive a 20–40% increase in hydrocortisone dose between second and third trimester.
- Fludrocortisone dose does not require routine adjustment, but adequacy of dose should be monitored by postural blood pressure and serum electrolytes. Renin is not a valid indicator of mineralocorticoid requirements as it physiologically increases during pregnancy.
- Peripartum management includes the initiation of parenteral administration of hydrocortisone in doses recommended for major surgical stress (50–100 mg hydrocortisone every 6–8 h), which should be initiated at the onset of the active phase of labour or prior to planned Caesarean section.
- After delivery, hydrocortisone dose can be quickly tapered to prepregnancy levels if all is well.

## F. E. 43 anni

- Nel 1977 diagnosi di diabete mellito tipo 1, trattato con microinfusore. Nel 2004 diagnosi di ipotiroidismo e M. di Addison.



### CORTONE IDROCORTISONE A RAPIDO RILASCIO IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO

- Florinef a  $\frac{1}{2}$  co a giorni alterni con 1 co
- Eutirox a 75  $\mu$ g al giorno dal lunedì al venerdì e 100 mcg al giorno sabato e domenica
- Microinfusore per insulina

## F.C. 34 anni

- Intervento per cisti della tasca di Rathke all'età di 18 anni con successive complicanze infettive e idrocefalo. Ipopituitarismo.



### CORTONE IDROCORTISONE A RAPIDO RILASCIO IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO

- L-Tiroxina 200 mcg al giorno dal lunedì al venerdì e 225 mcg al giorno sabato e domenica,
- Folina 1 co al giorno a mesi alterni,
- Vitamina D 25000 U ogni 15 giorni,
- Melatonina, Levaticeram 750 mg x 2,
- rhGH 0.3 mg al giorno, Etinilestradiolo 50 mcg al giorno per 21 giorni, Medrossiprogesterone 10 mg per 10 giorni



## G.C: 60 anni

- S. di Cushing ACTH indipendente, sottoposta ad intervento di surrenectomia destra ad aprile 2010, in attuale persistente iposurrenalismo parziale (cortisolo

CORTONE

IDROCORTISONE A RAPIDO RILASCIO

IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO



- Atorvastatina 10 mg,
- Vitamina D 30 gtt una volta alla settimana,
- Alendronato 70 mg 1 co alla settimana (prescrivibile con nota 79),
- PPI, Norfloxacina a cicli,
- Ca Carbonato 500 mg,
- folina 1 co

RESEARCH ARTICLE

# European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy

Bertil Ekman<sup>1</sup>, David Fitts<sup>2\*</sup>, Claudio Marelli<sup>3</sup>, Robert D Murray<sup>4</sup>, Marcus Quinkler<sup>5</sup> and Pierre MJ Zelissen<sup>6</sup>



Safety report to EMA every 6 months

Recruitment start  
August 2012

Plenadren<sup>®</sup>  
or other  
glucocorticoid  
therapy

Primary  
analysis after  
1800 patient-years  
of treatment

Treatment decisions made by  
physician and patient

**Figure 1** Flow diagram of the EU-AIR study design.  
EMA, European Medicines Agency.

EU-AIR is an observational study in patients with primary AI, secondary AI or congenital adrenal hyperplasia who are undergoing long-term treatment with modified-release hydrocortisone or other glucocorticoid replacement therapies. Figure 1 provides an overview of the study. Data are collected from endocrinology centres in Germany, the Netherlands, Sweden and the UK. All enrolled patients will be followed during the course of routine clinical practice for the active duration of the registry. All medical care decisions, including those relating to treatment choice, are entirely at the discretion of the patient and registry physician.

The main endpoints of the study are the incidence rates of intercurrent illness events, adrenal crisis events and SAEs, as well as the duration of SAEs and glucocorticoid dose changes related to SAEs.

## Minore flessibilità

## Costo

- **CORTONE ACETATO** 7.69 euro
- **IDROCORTISONE A RILASCIO**
  - 5 mg: 209,42, 4.19 euro a c
  - 20 mg: 368.77, 7.38 euro a c
  - 20 mg: costo di un anno circa
- **IDROCORTISONE A RAPIDO R**
  - Tenuto conto dei gravi motivi deve essere garantita la dispo salute pubblica, del medicina ROUSSEL IOMG COMPRIMÉ, FRANCESE e lingua FRANCES in Italia, in tutti quei casi in c PLENADREN non trova indica presentata dalla SANOFI S.p.A 02/07/2015, con la quale è s scrivente Agenzia l'autorizzazi distribuire a titolo gratuito, ai strutture sanitarie che ne facc

Servizio Sanitario Nazionale  
Autonomia Provinciale

**ALLEGATO**

**Modulo di richiesta fornitura di medicinale importato**

Alla Spett.le Società  
Sanofi S.p.A.  
Viale Bodio 37/b  
20158 Milano

n. verde 800216644  
fax 02 39327555

Il sottoscritto medico Dott. \_\_\_\_\_ in servizio presso \_\_\_\_\_

**CHIEDE a titolo gratuito**

alla SANOFI S.p.A.  
la fornitura del medicinale HYDROCORTISONE ROUSSEL 10MG COMPRIMÉ  
nella quantità di \_\_\_\_\_  
per la cura del paziente\* \_\_\_\_\_ affetto da \_\_\_\_\_

Tale medicinale verrà utilizzato sotto la diretta responsabilità dello scrivente Medico curante, previo ottenimento, ai sensi del D.M. 1 settembre 1995, del consenso informato del paziente o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la tutela o curatela.

Data \_\_\_\_\_

Il Medico curante (firma per esteso e timbro)  
\_\_\_\_\_

per gli aspetti di propria competenza:  
Il Responsabile della struttura sanitaria/Dirigente della Farmacia Ospedaliera  
(firma per esteso e timbro)  
\_\_\_\_\_

Indirizzo della Farmacia Ospedaliera presso la quale deve essere effettuata la fornitura:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\* Nel rispetto della normativa sulla protezione dei dati personali indicare unicamente le iniziali del paziente.



## chi trattare

- Giovani/età lavorativa
- difficoltà nella gestione di molte terapie
- Diabetici
- non adeguato compenso con la terapia in atto