

INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA: RISCHIO DI MORTALITÀ AUMENTATO CON PREDNISOLONE vs IDROCORTISONE

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Premessa

Il trattamento di scelta nei pazienti con insufficienza surrenalica è solitamente l'idrocortisone a rilascio immediato, assunto al dosaggio di 15-25 mg suddivisi in 2-3 dosi giornaliere per imitare il ritmo circadiano del cortisolo (1). Tuttavia, in pazienti con ridotta qualità di vita o che trovano difficile aderire a terapie con somministrazioni giornaliere multiple, è possibile prescrivere prednisolone che, essendo più potente e a più lunga emivita dell'idrocortisone, può essere assunto al dosaggio di 3-5 mg suddivisi in 1-2 dosi giornaliere (1). Alcuni studi suggeriscono che il trattamento con prednisolone possa essere associato a un peggior profilo cardio-metabolico (2-4), tuttavia mancano dati robusti che mettano a confronto direttamente idrocortisone e prednisolone. Un recente lavoro ha indagato questo aspetto, valutando l'associazione tra il rischio di mortalità in pazienti con insufficienza surrenalica e il tipo di trattamento sostitutivo utilizzato (5).

Metodi

Studio retrospettivo di coorte che ha usato un registro clinico britannico che raccoglie i dati di numerose cliniche di medicina generale (*Clinical Practice Research Datalink*).

Sono state estratte informazioni riguardo la mortalità di **5478 pazienti con insufficienza surrenalica** primaria (PAI, n = 1542) e secondaria (SAI, n = 3936) trattati con idrocortisone (PAI, n = 1405; SAI, n = 2461) o prednisolone (PAI, n = 137; SAI, n = 897).

Sono stati inoltre selezionati **54 314 individui di controllo** senza diagnosi di insufficienza surrenalica, comparabili per età, sesso, durata del *follow-up* e area geografica.

Risultati

Tutti i pazienti con insufficienza surrenalica (n = 5478). Il rischio di mortalità era aumentato rispetto agli individui di controllo, senza differenze significative tra i due tipi di trattamento sostitutivo. *Hazard ratio* aggiustato per fattori confondenti (aHR): prednisolone 1.76 (IC 95% 1.54-2.01) vs idrocortisone 1.69 (IC 95% 1.57-1.82) (p = 0.65).

Pazienti con PAI (n = 1542). I pazienti trattati con prednisolone erano più anziani (età mediana alla diagnosi 64 vs 46 anni), con più elevata prevalenza di cancro (19% vs 13%) e malattie autoimmuni (39% vs 13%), e assumevano fludrocortisone meno frequentemente rispetto a quelli trattati con idrocortisone (34% vs 82%). Dopo aggiustamento dell'analisi statistica per queste differenze cliniche:

- rispetto agli individui di controllo, entrambi i gruppi in terapia sostitutiva avevano maggior rischio di mortalità. Tale rischio era superiore nei pazienti che ricevevano prednisolone (aHR 2.92, IC 95% 2.19-3.91) rispetto a quelli trattati con idrocortisone (aHR 1.90, IC 95% 1.66-2.16) (p = 0.002);
- il rischio di mortalità era aumentato nei pazienti trattati con prednisolone rispetto a quelli trattati con idrocortisone: aHR 1.61 (IC 95% 1.17-2.22) (p = 0.004).

Pazienti con SAI (n = 3936). Non differenze sostanziali delle caratteristiche cliniche e del rischio di mortalità tra pazienti trattati con prednisolone o idrocortisone rispetto agli individui di controllo.

Commento

In questo studio di popolazione, i **pazienti con PAI trattati con prednisolone avevano un aumentato rischio di mortalità rispetto a quelli che ricevevano idrocortisone** dopo aggiustamento per possibili fattori confondenti. L'aumentato rischio di mortalità nei pazienti con insufficienza surrenalica non è certamente un dato nuovo (1,6); tuttavia, il potenziale effetto del tipo di terapia sostitutiva e dell'eziologia dell'insufficienza surrenalica è un risultato di indubbio interesse.



Data la natura retrospettiva e trasversale dello studio, non è possibile stabilire un nesso causale tra terapia con prednisolone e aumentato rischio di mortalità in pazienti con PAI. Tuttavia, è possibile ipotizzare alcuni **meccanismi** responsabili:

- la maggior potenza del prednisolone rispetto all'idrocortisone rende più difficile la titolazione della dose, aumentando il rischio di sovra-dosaggio e di eventi cardio-vascolari;
- l'emivita più lunga del prednisolone determina un'attivazione più prolungata (e possibilmente meno fisiologica) del recettore dei glucocorticoidi;
- il prednisolone ha un'azione mineralcorticoide minore rispetto all'idrocortisone e ciò potrebbe esporre i pazienti con PAI a insufficienza mineralcorticoide relativa. È noto che il deficit di aldosterone non adeguatamente trattato aumenta il rischio di crisi surrenaliche;
- il fattore di conversione idrocortisone/prednisolone storicamente accettato (20 mg idrocortisone = 5 mg prednisolone) è basato su vecchi studi *in vitro*, che valutavano le proprietà anti-infiammatorie di questi farmaci. Tuttavia, mancano dati che mettano a confronto gli effetti metabolici di questi glucocorticoidi, sia a livello sistemico che tissutale.

Ulteriori limiti di questo studio sono: il numero relativamente basso di pazienti trattati con prednisolone; la maggiore anzianità e fragilità clinica dei pazienti con PAI; l'assenza di informazioni riguardo le cause di morte. Tuttavia, gli autori sottolineano che l'aumentato rischio di mortalità associato con prednisolone è significativo dopo un'attenta selezione di individui di controllo comparabili per caratteristiche clinico-epidemiologiche e dopo aggiustamento statistico. Per confermare questi risultati sono necessari studi prospettici su larga scala. Infine, è importante interpretare con cautela i risultati di questo studio nell'ambito della realtà italiana, dove per il trattamento dell'insufficienza surrenalica sono utilizzati prednisone e - soprattutto - cortisone acetato (molecole con caratteristiche farmaco-cinetiche differenti da prednisolone e idrocortisone).

Bibliografia

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 364-89](#).
2. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Hägström M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 3954-61](#).
3. Frey KR, Kienitz T, Schulz J, et al. Prednisolone is associated with a worse bone mineral density in primary adrenal insufficiency. *Endocr Connect* [2018, 7: 811-8](#).
4. Quinkler M, Ekman B, Marelli C, et al; EU-AIR Investigators. Prednisolone is associated with a worse lipid profile than hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency. *Endocr Connect* [2017, 6: 1-8](#).
5. Ngaosuwan K, Johnston DG, Godsland IF, et al. Mortality risk in patients with adrenal insufficiency using prednisolone or hydrocortisone: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 2242-51](#).
6. Ngaosuwan K, Johnston DG, Godsland IF, et al. Increased mortality risk in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e2759-68](#).