

## DISFUNZIONE SURRENALICA E MORTALITÀ IN RELAZIONE ALL'USO DI GLUCOCORTICOIDI ORALI

I glucocorticoidi sono ampiamente usati per il trattamento di malattie infiammatorie croniche, con impiego di varie vie di somministrazione (orale, inalatoria, topica, intra-articolare e parenterale). Nel 2008 si stimava che lo 0.8% della popolazione adulta del Regno Unito avesse usato glucocorticoidi per un periodo  $\geq 3$  mesi, cifra che aumentava al 3% nelle donne  $> 80$  anni. Tra gli eventi avversi associati all'impiego di glucocorticoidi rientrano l'insufficienza surrenalica e la sindrome di Cushing iatrogena (1-3). Una recente meta-analisi di 36 studi clinici controllati e 38 studi osservazionali, comprendente 3753 individui in terapia con glucocorticoidi, ha riportato un rischio assoluto di insufficienza surrenalica del 31.7% (48.7% nel caso di pazienti trattati con glucocorticoidi orali) (1). Studi precedenti avevano anche dimostrato che l'uso prolungato di glucocorticoidi si associa ad alto rischio di mortalità (4), anche se in molti casi i decessi erano legati alla malattia di base trattata. Tuttavia, non sono ancora disponibili dati circa la correlazione tra dose di glucocorticoidi e stima di questi rischi.

Un recente **studio retrospettivo di coorte** aperta (5) ha analizzato il *database Clinical Practice Research Datalink*, che include i dati di **389 ambulatori di medicina generale** inglesi dal 1998 al 2017 (6). **Scopo** dello studio era valutare la correlazione tra dose di glucocorticoidi orali, rischio di disfunzione surrenalica iatrogena (sia iposurrenalismo che sindrome di Cushing) e mortalità.

Lo studio ha incluso pazienti **adulti** (età media 59 anni, 65.6% donne) **affetti da sei malattie infiammatorie croniche** (48.6% polimialgia reumatica e arterite a cellule giganti, 28.3% artrite reumatoide e 23.1% malattia infiammatoria intestinale, lupus eritematoso sistemico e vasculite). I pazienti sono stati divisi in due gruppi in relazione al rilascio di almeno una prescrizione di glucocorticoidi orali nel periodo compreso tra un anno prima dell'inizio dello studio e la fine del *follow-up*: utilizzatori di glucocorticoidi ( $n = 70.638$ ) e non utilizzatori ( $n = 41.166$ ). Lo stato di esposizione ai glucocorticoidi (valutato includendo qualsiasi tipo di glucocorticoide orale) comprendeva le dosi correnti e cumulative, derivanti dal contenuto del farmaco prescritto (es. 5 mg), dalle indicazioni fornite (es. due volte al giorno) e dalla quantità prescritta (es. 100 compresse).

Lo steroide maggiormente impiegato (nel 98% dei pazienti) era il prednisolone. Per i restanti glucocorticoidi è stata utilizzata una conversione in dosi equivalenti (*prednisolone-equivalent doses* – PED): 10 mg di prednisolone sono stati considerati equivalenti a 0.96 mg di beclometasone, 1.09 mg di budesonide, 1.5 mg di betametasona e desametasona, 8 mg di metilprednisolone e triamcinolone, 10 mg di prednisone, 12 mg di deflazacort, 40 mg di idrocortisone e 50 mg di cortisone acetato.

La **dose cumulativa totale** ricevuta dai pazienti durante il periodo di *follow-up* (media **5.5 anni**) è risultata pari a 5701 mg PED (= 1531 mg/anno), con dosi maggiori per i pazienti con lupus eritematoso sistemico e vasculite (9923 mg PED). Durante il *follow-up*, in meno dell'1% dei casi è stata registrata la valutazione dei livelli circolanti di ACTH e cortisolo.

Nel *database* sono stati registrati 183 casi (0.3%) di insufficienza surrenalica, 71% dei quali diagnosticati durante un accesso in ospedale e 4.9% desunti dal registro di mortalità. La tabella 1 riporta tassi di incidenza e *hazard ratio* (HR).

Tabella 1			
Insufficienza surrenalica			
		Tassi	IC 95%
Incidenza complessiva (per 1000 persone/anno)		0.41	0.35-0.47
Dosi giornaliere	Non utilizzatori	0.30	0.25-0.37
	PED > 7.5 mg/die	0.86	0.65-1.15
Dosi cumulative ultimo anno	< 960 PED	1.91	1.37-2.66
	> 3055 PED	30.48	22.27-41.71
		HR	IC 95%
Per ogni aumento di 5 mg/die		1.07	1.04-1.09
Per dose cumulativa totale 1000 mg		1.09	1.08-1.10
Per dose cumulativa 1000 mg nell'ultimo anno		2.25	2.15-2.35



Ci sono stati 248 casi (0.4%) di sindrome di Cushing, 20% circa dei quali diagnosticati durante un accesso in ospedale e 80% durante cure primarie. La tabella 2 riporta tassi di incidenza e HR.

<b>Tabella 2</b>			
<b>Sindrome di Cushing iatrogena</b>			
		<b>Tassi</b>	<b>IC 95%</b>
Incidenza complessiva (per 1000 persone/anno)		0.55	0.49-0.62
Dosi giornaliere	Non utilizzatori	0.28	0.23-0.35
	PED > 7.5 mg/die	2.37	1.99-2.83
Dosi cumulative ultimo anno	< 960 PED	1.86	1.33-2.60
	> 3055 PED	60.90	48.78-76.03
		<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>
Per ogni aumento di 5 mg/die		1.09	1.08-1.11
Per dose cumulativa totale 1000 mg		1.10	1.08-1.11
Per dose cumulativa 1000 mg nell'ultimo anno		2.31	2.23-2.40

Si sono verificati 22317 **decessi** in pazienti utilizzatori di glucocorticoidi (31.6% vs 18.3% nei non utilizzatori), per malattie cardio-vascolari (32.4% vs 32.3%), neoplasie (21% vs 19.3%) e infezioni (13.3% vs 12.1%). La tabella 3 riporta tassi di incidenza e HR.

<b>Tabella 3</b>			
<b>Mortalità</b>			
<b>Tasso complessivo (per 1000 persone/anno)</b>			
Dosi giornaliere (mg/die)	< 4.9	36.09	
	≥ 7.5	66.38	
Dosi cumulative ultimo anno (PED)	< 960	272.5	
	> 3055	1818	
		<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>
Per ogni aumento di 5 mg/die		1.06	1.05-1.06
Per dose cumulativa totale 1000 mg		1.03	1.03-1.04
Per dose cumulativa 1000 mg nell'ultimo anno		2.05	2.04-2.06

Tra i pazienti con insufficienza surrenalica indotta da glucocorticoidi, 74 (40.4%) sono deceduti, il 50% dei quali entro 11 mesi dopo la diagnosi e il 15.6% con insufficienza surrenalica registrata come causa di morte.

Tra i pazienti con sindrome di Cushing iatrogena, 112 pazienti (45.2%) sono deceduti, il 50% dei quali entro 36 mesi dopo la diagnosi.

**La causa primaria del decesso sono state le infezioni, sia nei pazienti con insufficienza surrenalica (44.6%) che con sindrome di Cushing (5.4%).**

Sulla base di tali risultati, gli autori concludono che i pazienti in terapia con glucocorticoidi orali per malattie infiammatorie croniche presentano un **rischio relativamente aumentato di insufficienza surrenalica, sindrome di Cushing e mortalità, in maniera dose-dipendente**. In particolare, per ogni incremento della dose giornaliera di 5 mg PED il rischio risulta aumentato del 7% per insufficienza surrenalica, 9% per sindrome di Cushing e 6% per mortalità. Allo stesso modo, il rischio risulta raddoppiato per tutti gli eventi per ogni aumento della dose cumulativa di 1000 mg nell'ultimo anno.

I bassi tassi di incidenza osservati di insufficienza surrenalica (0.41/1000 persone/anno) e sindrome di Cushing (0.55/1000 persone/anno), se confrontati con altri studi, evidenziano una **potenziale mancanza di consapevolezza di tali eventi da parte dei medici** e la necessità di una maggiore educazione del medico e dei pazienti sui rischi di disfunzione surrenalica indotta dai glucocorticoidi.

### Commento

Lo studio fornisce nuove informazioni circa la dose-dipendenza nell'insorgenza di insufficienza surrenalica in pazienti con malattie infiammatorie croniche in terapia steroidea orale, evenienza molto comune nella pratica clinica. In particolare si pone l'attenzione sul ruolo delle alte dosi, sia giornaliere che cumulative.

Sulla base dei precedenti studi (1,2), si riteneva il rischio di insufficienza surrenalica generalmente basso nei pazienti che assumono glucocorticoidi orali a bassa dose (5-10 mg PED/die) per un periodo < 2 settimane e aumentato in quelli che assumono terapia ad alte dosi (> 20 mg PED/die) per un periodo > 2 settimane oppure dosi intermedie (10-20 mg PED/die) per un periodo > 3 settimane. Nel presente studio si riportano invece incrementi del rischio di insufficienza surrenalica del 7% per ogni incremento di 5 mg della dose giornaliera.

A differenza di precedenti studi, è qui riportata una minore incidenza di insufficienza surrenalica. Tale fatto, oltre a sottolineare quanto sostenuto dagli autori circa la sotto-stima di tali eventi da parte dei medici che prescrivono glucocorticoidi, può risentire dell'assenza di valutazioni ormonali nel *database* analizzato. La problematica clinica principale dell'iposurrenalismo iatrogeno è la corretta diagnosi (6) e il presente studio mostra il ricorso a valutazioni ormonali in < 1% dei casi.

Per quanto concerne i risultati sulla sindrome di Cushing iatrogena, lo studio riporta anche in questo caso una stretta dose-dipendenza, con un incremento del rischio del 9% per ogni incremento di 5 mg della dose giornaliera, a differenza di precedenti studi che non quantificavano in maniera precisa tale rischio (3).

Il messaggio finale circa la necessità di **maggior attenzione clinica e di attenta valutazione ormonale, indipendentemente dalla presenza di segni o sintomi suggestivi di insufficienza surrenalica**, è pienamente condivisibile, così come quello di un'attenta valutazione clinica per il rischio di sviluppare una sindrome di Cushing iatrogena.

### Bibliografia

1. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2171-80](#).
2. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [2016, 46: 133-41](#).
3. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2005, 34: 371-84](#).
4. Movahedi M, Costello R, Lunt M, et al. Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol* [2016, 31: 1045-55](#).
5. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3757-67](#).
6. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3888-921](#).