

## IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO NELL'IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA CLASSICA

### Introduzione

L'iperplasia surrenalica congenita classica (*classic congenital adrenal hyperplasia, CAH*) da deficit di 21-idrossilasi, 21-OHD-CAH) è una malattia genetica della steroidogenesi surrenalica che colpisce circa 1:15000 nati vivi (1).

Il 21-OHD causa un deficit di cortisolo con conseguente aumento della secrezione di ACTH, che determina iperproduzione di androgeni surrenalici e iperplasia surrenalica.

I pazienti con 21-OHD-CAH hanno due problemi:

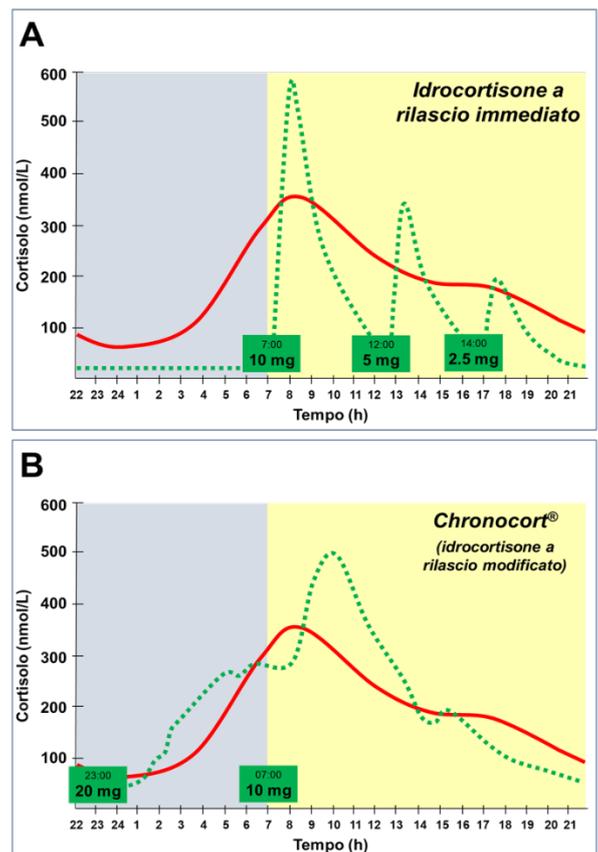
- iposurrenalismo che si associa al rischio di crisi surrenalica;
- iperandrogenismo che si manifesta con genitali ambigui in neonati 46,XX, pubertà precoce, virilizzazione nelle femmine, bassa statura e ridotta fertilità in entrambi i sessi.

Il trattamento della 21-OHD-CAH si basa sulla correzione del deficit di cortisolo e – se necessario – aldosterone.

I glucocorticoidi attualmente utilizzati nel trattamento della 21-OHD-CAH nell'adulto sono idrocortisone a rilascio immediato, prednisone, prednisolone e desametasone. Queste molecole non sono in grado di replicare il ritmo cortisolemico circadiano e, molto spesso, i pazienti sono costretti ad assumere alte dosi di glucocorticoidi prima di andare a dormire, al fine di sopprimere il picco di ACTH che si verifica nelle prime ore del mattino e ottenere un miglior controllo dell'iperandrogenismo. Ciò comporta l'esposizione ad elevati livelli di glucocorticoidi nel corso delle ore notturne (quando la produzione di cortisolo endogeno nei soggetti sani è molto bassa) e si associa a un peggioramento del profilo cardio-metabolico dei pazienti con 21-OHD-CAH (1,2).

Chronocort® (Diurnal Ltd) è una formulazione di idrocortisone a rilascio modificato, sviluppata per imitare il ritmo cortisolemico circadiano (figura 1). Chronocort® (diverso da Plenadren® disponibile in Italia) va assunto due volte al giorno a stomaco vuoto, somministrando tipicamente 2/3 della dose totale giornaliera prima di andare a dormire (alle h 23:00) e 1/3 al risveglio (alle h 07:00). Un precedente studio di fase 2 aveva dimostrato un miglioramento del controllo biochimico di malattia in pazienti con 21-OHD-CAH (3).

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio prospettico randomizzato di fase 3, che ha messo a confronto Chronocort® con terapia standard con glucocorticoidi a rilascio immediato, e dello studio di estensione volto a valutare sicurezza ed efficacia a lungo termine di Chronocort® (4).



**Figura 1.** Profilo cortisolemico circadiano medio in soggetti sani (linea rossa) a confronto con idrocortisone a rilascio immediato in tre somministrazioni giornaliere (A) e idrocortisone a rilascio modificato (B). Modificato da: Porter J et al, *Arch Dis Child* 2017, 102: 199-205.



	<b>Chronocort® (n = 61)</b>	<b>Terapia standard (n = 61)*</b>	<b>Studio di estensione (n = 91)</b>
Età mediana (range)	35 (19-61)	40 (19-68)	35 (20-67)
Donne	42 (68.9%)	36 (59%)	62 (68.1%)
BMI mediana (range) (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 (18.0-43.7)	27.0 (19.7-36.8)	28.3 (18.0-43.7)
Trattati con fludrocortisone	52 (85%)	52 (85%)	77 (85%)
Dose mediana di glucocorticoidi (mg/die) all'inizio dello studio (range)†	25 (12-50)	25 (12.5-80)	30 (10-55)
Buon controllo di malattia all'inizio dello studio#	20 (37.7%)	32 (52.4%)	52 (50.0%)

\* idrocortisone 39, prednisolone 22, desametasone 5, prednisone 2  
 † Espressa come equivalenti di idrocortisone  
 # 17OHP delle ore 09:00 < 1200 ng/mL (~ x 3 limite superiore di norma)

### Lo studio

**122 pazienti adulti con 21-OHD-CAH** sono stati **randomizzati** a Chronocort® (n = 61) o a continuare la loro terapia *standard* con glucocorticoidi (n = 61) **per 6 mesi** (tabella).

Durante questo periodo i pazienti eseguivano tre profili sierici di 17-idrossiprogesterone (17OHP) e androstenedione (A4) della durata di 24 ore. 17OHP e A4 sono i parametri più comunemente utilizzati per stabilire il controllo di malattia in pazienti con 21-OHD-CAH. I valori di 17OHP e A4 venivano valutati indipendentemente da due diversi medici "in cieco", che stabilivano se e come modificare il dosaggio dei glucocorticoidi (figura 2).

Al termine dei 6 mesi, ai pazienti veniva offerto di partecipare allo **studio di estensione** durante il quale tutti venivano trattati con Chronocort®. Durante lo studio di estensione i ricercatori avevano accesso ai risultati di 17OHP e A4 e potevano modificare (se necessario) la dose di Chronocort®, prendendo in considerazione anche il quadro clinico. Pertanto, lo studio di estensione offriva la possibilità di valutare la risposta al trattamento **in un contesto simile a quello di una normale visita ambulatoriale**.

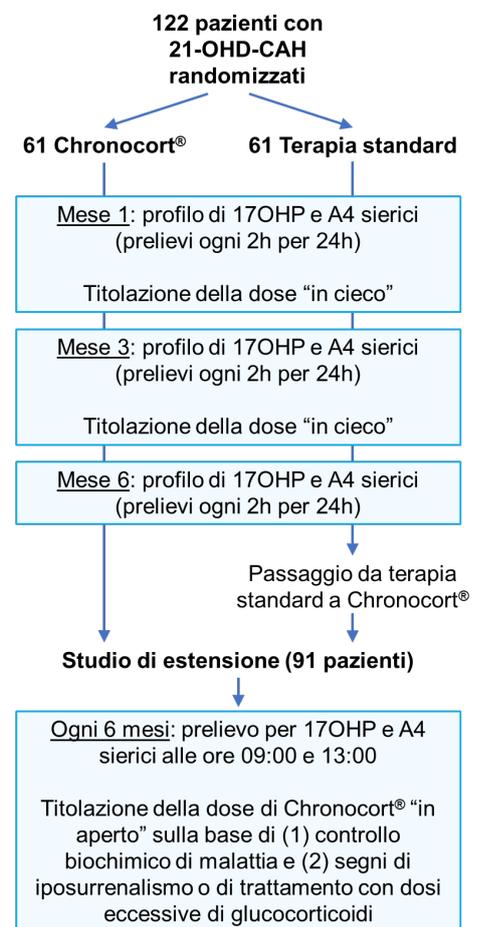


Figura 2. Disegno dello studio.

All'inizio dello studio l'84% dei pazienti assumeva la dose maggiore di glucocorticoidi (terapia *standard*) subito prima di andare a dormire. Al termine dei primi 6 mesi, entrambi i gruppi (Chronocort® vs terapia *standard*) raggiungevano un migliore controllo biochimico a scapito di un aumento della dose giornaliera di glucocorticoidi (mediana 30 mg nel gruppo Chronocort® vs 31.3 mg nel gruppo terapia *standard*). Ciononostante, la terapia *standard* non era in grado di sopprimere il picco mattutino di ACTH e quindi l'aumento di 17OHP e A4 nelle prime ore della giornata. Al contrario, **Chronocort®** permetteva il raggiungimento di un eccellente **controllo dell'iperandrogenismo**, che rimaneva **stabile nel corso delle 24 ore** (figura 3).

91 pazienti decidevano di continuare nello studio di estensione. Di questi, il 42% aveva un buon controllo di malattia alla valutazione basale (definito come 17OHP sierico delle ore 09:00 < 1200 ng/mL). **L'80% dei pazienti raggiungeva un buon controllo di malattia a 18 mesi, nonostante una riduzione progressiva della dose giornaliera di Chronocort®** (mediana 30 mg al basale vs 20 mg a 18 mesi).

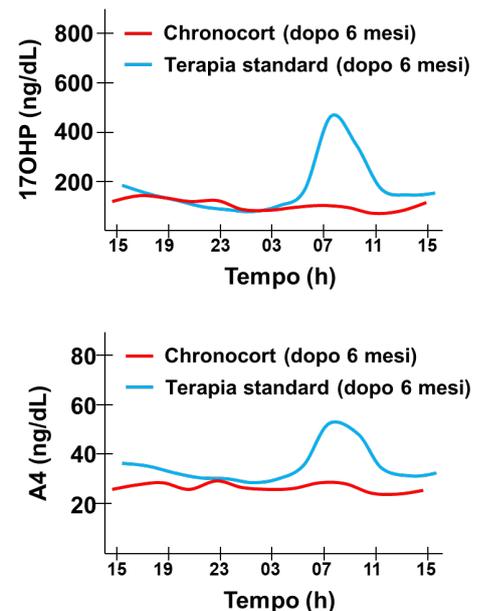
Gli autori non hanno riscontrato differenze nell'incidenza di eventi avversi tra gruppo Chronocort® e gruppo terapia *standard*. Tuttavia, i pazienti trattati con Chronocort® avevano **meno eventi stressanti e/o crisi iposurrenaliche** che richiedevano un aumento temporaneo della dose di glucocorticoidi (43% vs 59% nella terapia *standard*) e riportavano **benefici clinici nel 25% dei casi**, inclusi ricomparsa del ciclo mestruale, gravidanza del *partner* e miglioramento della conta spermatica in un paziente con *testicular adrenal rest tumors*. Inoltre, **non si registravano crisi surrenaliche** nel gruppo Chronocort®.

### Commento

Questo studio di fase 3 dimostra che Chronocort® migliora il controllo biochimico di malattia in adulti con 21-OHD-CAH, che si mantiene nel tempo e si associa a benefici clinici. L'aumento della dose (sia di Chronocort® che della terapia *standard*) durante i primi 6 mesi dello studio non riflette la pratica clinica, in quanto l'endocrinologo deve prendere in considerazione non solo il controllo biochimico di malattia ma anche il contesto clinico e metabolico. Infatti, si è osservata una riduzione significativa della dose giornaliera di Chronocort® durante lo studio di estensione, in un contesto simile alla pratica clinica in cui i cambi di dose erano gestiti direttamente dall'endocrinologo. Questo dato è di particolare interesse, in quanto una riduzione della dose di glucocorticoidi si associa a un miglioramento del profilo cardio-metabolico a lungo termine nei pazienti con iposurrenalismo.

### Bibliografia

1. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* [2020](#), **383**: 1248-61.
2. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc* [2019](#), **3**: 1227-45.
3. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* [2015](#), **100**: 1137-45.
4. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* [2021](#), **106**: e2063-77



**Figura 3:** Controllo biochimico di malattia 6 mesi dopo la randomizzazione. Le linee rappresentano i valori medi di 17OHP e A4 nel corso di 24h. *Modificato da (4).*