

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια από γλυκοκορτικοειδή

Σπύρος Ν Νίκας

Ρευματολόγος

Ιωάννινα

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

14° Πανελλήνιο Συνέδριο
ΕΠΕΜΥ

Υβριδικό
Με φυσική παρουσία

Ρόδος

29 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ - 2 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2022

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

- ΚΑΜΙΑ για τη σημερινή ομιλία
- Τα τελευταία 2 χρόνια: Pfizer, Novartis, Amgen, ELPEN



Η σωστή προσέγγιση

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια από γλυκοκορτικοειδή

2θης Φλοιο- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια από **εξωγενώς μακροχρόνια** χορήγηση γλυκοκορτικοειδών

> Φυσιολογικές δόσεις
για > 3 - 4 εβδ

Τα πράγματα είναι απλά ...

- Δεν υπάρχει ρευματολόγος που να μην έχει δώσει κορτιζόνη - Δεν το έχουμε συζητήσει

- 4 όρους :

Ανεπαρκής παραγωγή ΓΚ

Απότομη διακοπή ΓΚ >20ημ

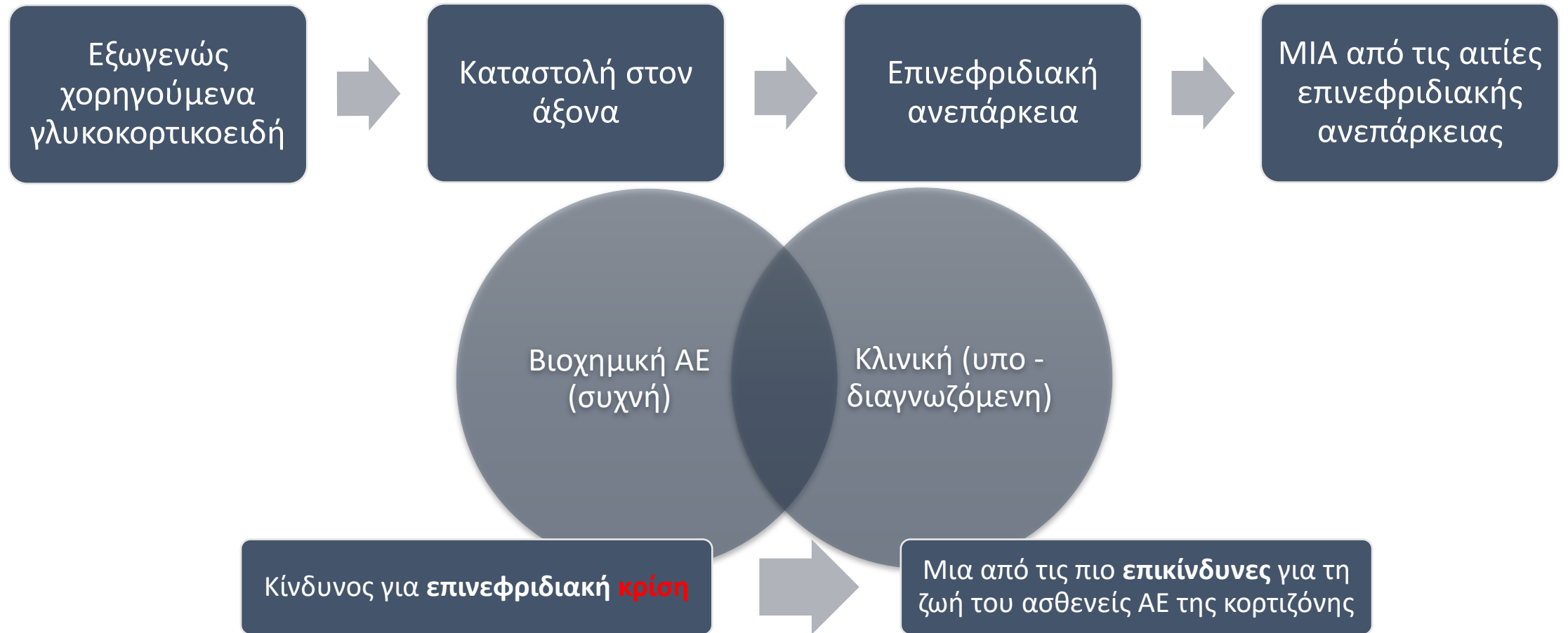
Υπόταση – shock

- **Καταστολή** άξονα -> επινεφριδιακή **ανεπάρκεια** -> επινεφριδιακή **κρίση**

- Κατά την μείωση δόσης -> **σύνδρομο απόσυρσης**

συμπτώματα ~ υποκείμενου νοσήματος

Κάποια εισαγωγικά



Πόσο συχνό πρόβλημα είναι ?

ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΓΚ -> **48.7%** (βιοχημικές ενδείξεις)

- Αιματολογικές κακοήθειες (60%)
- Μεταμόσχευση νεφρού (56.2%)
- ΦΝΕ (52.2%)
- Ρευματικά νοσήματα (39.4%)
- Εισπνεόμενα ΓΚ (7.8%) (fluticasone)
- Ενδοαρθρικά ΓΚ -> 52%

Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis FREE

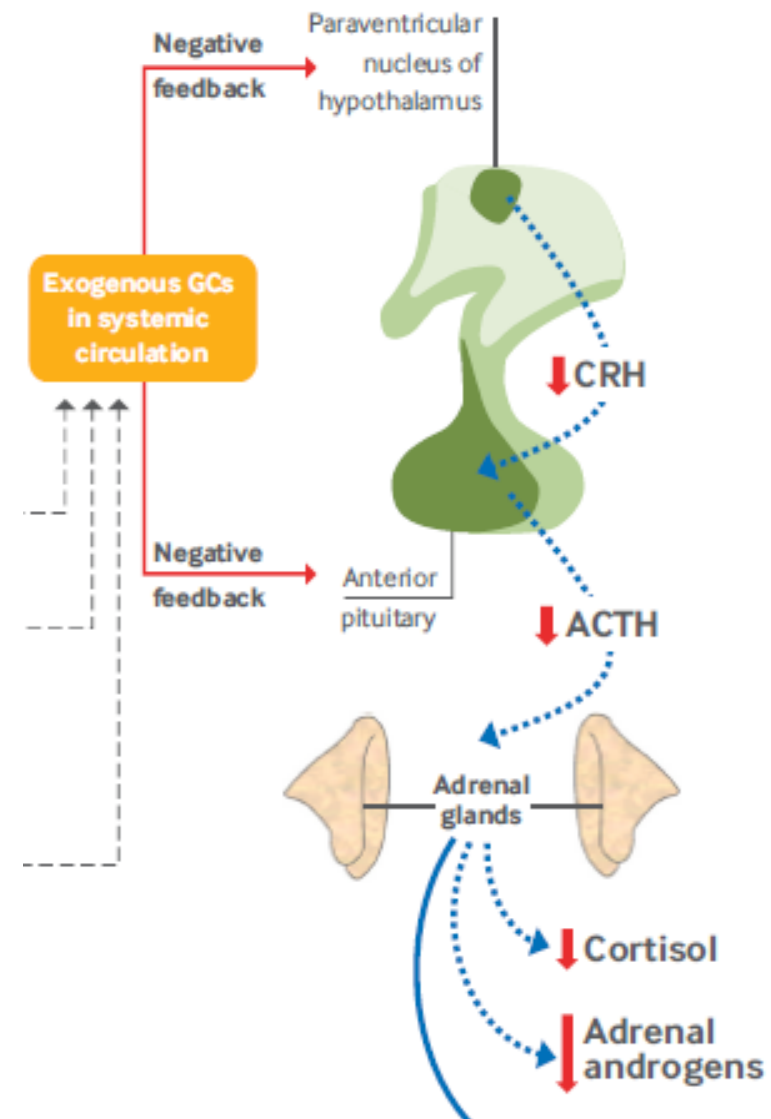
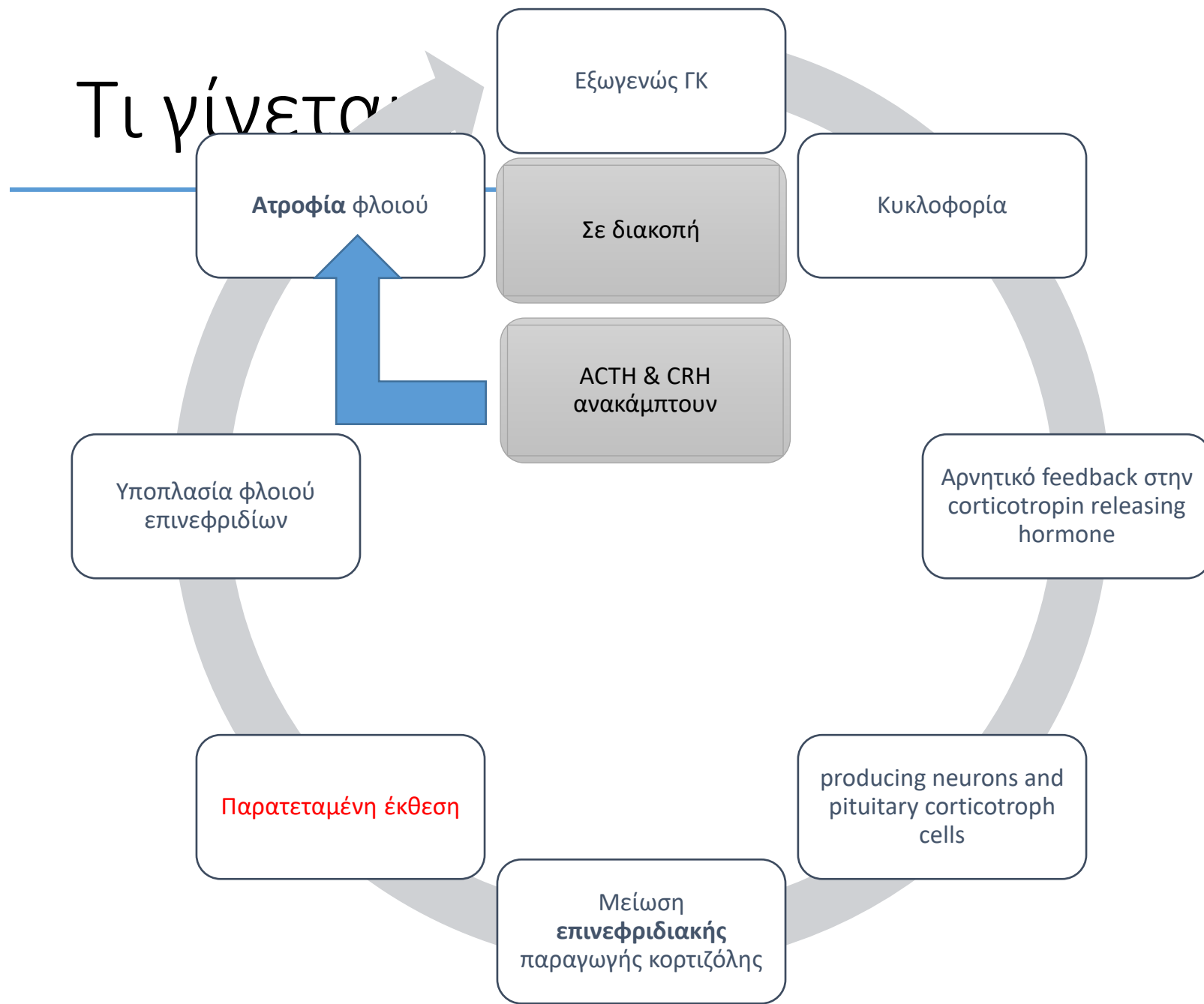
Leonie H. A. Broersen, Alberto M. Pereira, Jens Otto L. Jørgensen, Olaf M. Dekkers ✉

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 100, Issue 6, 1 June 2015,
Pages 2171–2180, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1218>

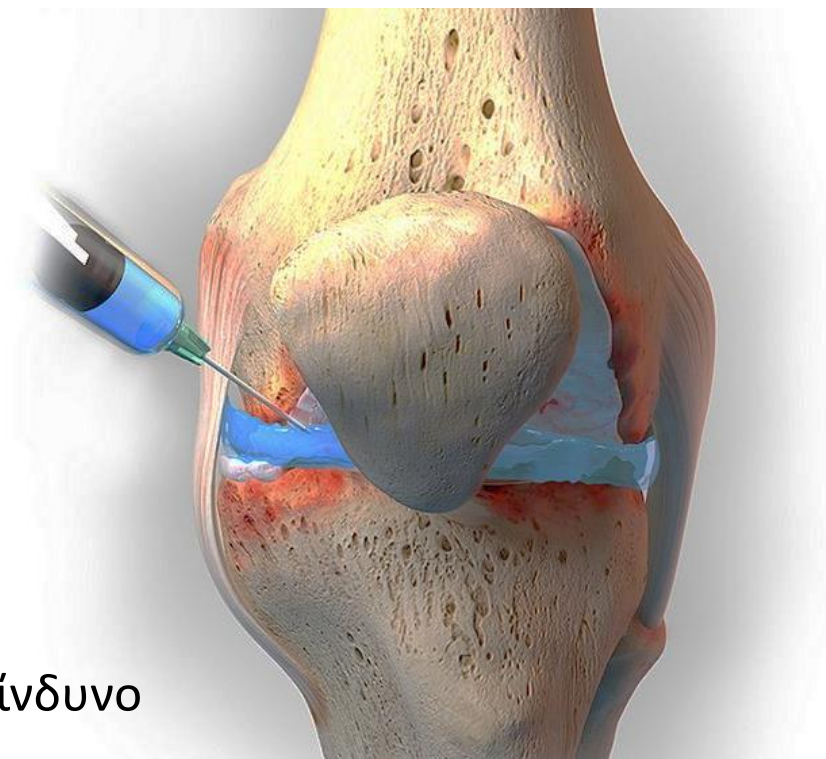
Published: 01 June 2015 **Article history** ▼

Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2171-80

Τι γίνεται



Ενδοαρθρικά ΓΚ



- Ανίχνευση γλυκοκορτικοειδών στα **ούρα για μήνες** μετά την ΙΑ (-> παρατεταμένη συστημ απορρόφηση)
- επαναλαμβανόμενες εγχύσεις – υψηλές δόσεις => αυξάνουν τον κίνδυνο
- Σε φλεγμονώδεις αρθροπάθειες -> έγχυση σε περιοχή με υψηλή **αγγειοβρίθεια**
- ΟΑ : βιοχημικές ενδείξεις ΦΕΑ **2** ή 4 **εβδ** μετά ΙΑ methylprednisolone acetate ή betamethasone acetate/betamethasone sodium phosphate => **25%** ή 5%

Μεγαλύτερο πρόβλημα εγχύσεις στην ΣΣ

Are Corticosteroid Injections Associated With Secondary Adrenal Insufficiency in Adults With Musculoskeletal Pain? A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. Clin Orthop Relat Res. **2022 Jun** 1;480(6):1061-1074.

Johnston PC, Lansang MC, Chatterjee S, Kennedy L. Intra articular glucocorticoid injections and their effect on hypothalamicpituitary- adrenal (HPA)-axis function. Endocrine 2015;48:410-6

Παράγοντες κινδύνου για ΕΑ

- Συστημικά χορηγούμενα ΓΚ, και κυρίως αυτά με

✓ μακρά ημίσεια ζωή

✓ Και πιο ισχυρά

✓ Μεγάλη δόση – μεγάλο διάστημα (?)

Άμεση αρνητική δράση στον άξονα

Schlaghecke R., Kornely E., Santen R.T., Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary--adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. N Engl J Med. 1992;326:226–230.

Drug type	Drug	Prednisolone equivalent doses (using 5 mg prednisolone as reference)*
Short acting glucocorticoids with lower potency (biological half life <12 h)	Hydrocortisone	20 mg
	Cortisone acetate	25 mg
	Deflazacort	6 mg
Intermediate acting glucocorticoids with intermediate potency (biological half life 12-36 h)	Prednisone	5 mg
	Prednisolone	5 mg
	Methylprednisolone	4 mg
	Triamcinolone	4 mg
Long acting glucocorticoids with higher potency (biological half life 36-54 h)	Dexamethasone	0.50 mg
	Betamethasone	0.50 mg

Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. Int J Mol Sci 2017;18:2201.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου ΕΑ

- **Βραδινή χορήγηση**

- αυξημένη ευαισθησία σε ΓΚ -> Βραδινή δόση -> αυξημένες ΑΕ

- **Πολλαπλές ημερήσιες δόσεις**

- circadian ACTH release

ΑΝΤΙΘΕΤΑ

- Παρ' ημέρα χορήγηση
- Ώσεις μεγάλων δόσεων

Μικρότερο κίνδυνος => χρόνος για ανάκαμψη

Eur Thyroid J 2015;4:222-5.

Μεγάλες δόσεις αλλά για διάρκεια < 2 εβδ ->

Ταχεία «ανάρρωση» άξονα

έχουν αναφερθεί όμως και εξαιρέσεις

J Endocrinol Invest 1996;19:30-4.



Άλλοι παράγοντες κινδύνου ΕΑ

- Μείωση μεταβολισμού ΓΚ => αυξημένη έκθεση
- ✓ Πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών -> θετική ή αρνητική δράση
- ✓ Dexamethasone και σε μικρότερο βαθμό predniso(lo)ne -> Cytochrome P450 3A4 (**CYP3A4**) – ritonavir (αύξηση μεταβολίτη κορτιζόνης κατά 37%)

Drug interactions

CYP3A4 inhibitors

CYP3A4 is the major pathway for the inactivation of most prescribed glucocorticoids. CYP3A4 inhibitors are expected to increase the systemic exposure to synthetic glucocorticoids (ie, higher risk of GI-AI):

- *Strong inhibitors* include boceprevir, ceritinib, clarithromycin, cobicistat, darunavir, idelalisib, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, mifepristone, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, and voriconazole
- *Moderate inhibitors* include amiodarone, aprepitant, cimetidine, conivaptan, crizotinib, ciclosporin, diltiazem, dronedarone, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, fosaprepitant, grapefruit juice, imatinib, isavuconazole, netupitant, nilotinib, ribociclib, schisandra, and verapamil

CYP3A4 inducers

CYP3A4 inducers are expected to decrease the systemic exposure to synthetic glucocorticoids. Therefore, patients who have underlying GI-AI may develop signs and symptoms of cortisol deficiency:

- *Strong inducers* include apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, fosphenytoin, lumacaftor, lumacaftor-ivacaftor, mitotane, phenobarbital, phenytoin, primidone, and rifampicin
- *Moderate inducers* include bexarotene, bosentan, cenobamate, dabrafenib, efavirenz, elagolix/estradiol/norethindrone acetate combination, eslicarbazepine, etravirine, lorlatinib, modafinil, nafcillin, pexidartinib, rifabutin, rifapentine, and St John's wort (*Hypericum perforatum*)

Concomitant use of other drugs

- Megestrol acetate potentially increases the risk of adrenal suppression because of its glucocorticoid activity.
- High dose medroxyprogesterone acetate can inhibit release of adrenocorticotrophic hormone and exerts weak glucocorticoid activity

Manenschijn L, van den Akker EL, Lamberts SW, van Rossum EF. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. Ann N Y Acad Sci 2009;1179:179-98

Venneri MA, Hasenmajer V, Fiore D, et al. Circadian Rhythm of Glucocorticoid Administration Entrain Clock Genes in Immune Cells: A DREAM Trial Ancillary Study. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2998-3009.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΕΑ

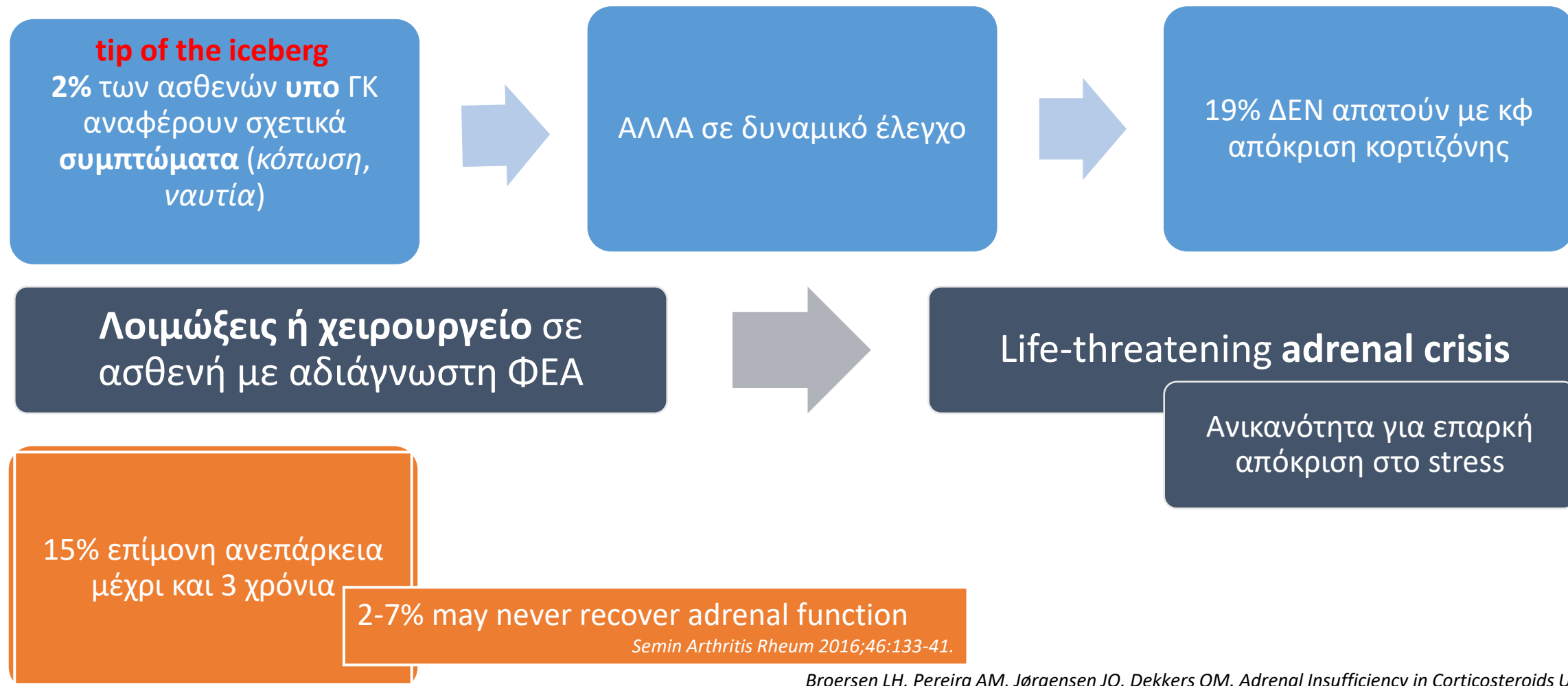
- Φύλο, ηλικία, BMI
- Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
- proinflammatory cytokines
- Πολυμορφισμοί CYP enzymes
- cytochrome P450 oxidoreductase

Παράγοντες κινδύνου για **κλινική** καταστολή άξονα

(κατά σειρά)

- Επινεφριδιακή κρίση
- Cushingoid (-> καταστολή άξονα)
- PED ≥ 5 mg για >4 εβδ
- Ισχυρούς CYP3A4 inhibitors
- Χωρίς συμπτώματα, αλλά με μακροχρόνια χορήγηση κορτιζόνης < 1 χρόνο
- PED ≥ 5 mg για 2-4 εβδ

Κλινική σημασία



Συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας



Συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας

- **Κόπωση**, αδυναμία ζάλη (όρθια θέση)
- ΓΣ : **ναυτία**, έμετος, διάρροια, έλλειψη όρεξης, κοιλιακό άλγος
- Απώλεια ΣΒ
- Ορθ υπόταση
- Κεφαλαλγία, αρθραλγίες, μυαλγίες
- Επαναλαμβανόμενες – ΕΥΠΑΘΕΙΑ σε λοιμώξεις- αργή ανάρρωση
- υποΝΑ, Λεμφοκυττάρωση

ΜΗ ΕΙΔΙΚΑ

μέχρι και 3 μήνες
μετά την διακοπή των ΓΚ

Η ανάκαμψη θα πάρει
μήνες

Επινεφριδιακή κρίση (adrenal crisis)

Είναι **αποτέλεσμα** της επινεφριδιακής **ανεπάρκειας** ή **Cushing** – **απειλητική** για τη ζωή

Ακόμη και σε ασθενείς με :

- **εισπνεόμενα** γλυκοκορτικοειδή (high dose fluticasone propionate ~ 500/ημ) -> συστηματική απορρόφηση
 - Από του **στόματος** ΓΚ < 2 μηνών
 - Τοπικά χορηγούμενα , ενδοαρθρικά, ορθικά
- Ο πιο συχνός **πυροδοτικός** μηχανισμός -> **λοιμώξεις**
 - 2^η αιτία : **μείωση** ή **διακοπή** ΓΚ

Πότε να την υποπτευθείτε

- Η **διακοπή** μακροχρόνιας χορήγησης ΓΚ -> **υπόταση (-> shock)** , ΓΣ ενοχλήσεις (ναυτία, έμετος) , σοβαρή κόπωση , Πυρετός , νευροψυχιατρική εικόνα, υπογλυκαιμία , Υπονατριαιμία
- Με peak -> **3 μήνες** μετά την διακοπή (άλλες μελέτες : μέσα σε 1 μήνα)
- Διατήρηση -> μήνες



Πώς να αποφύγετε μια επινεφριδιακή ανεπάρκεια

- ΓΚ -> μικρότερο διάστημα με την μικρότερη δόση
- Glucocorticoid taper



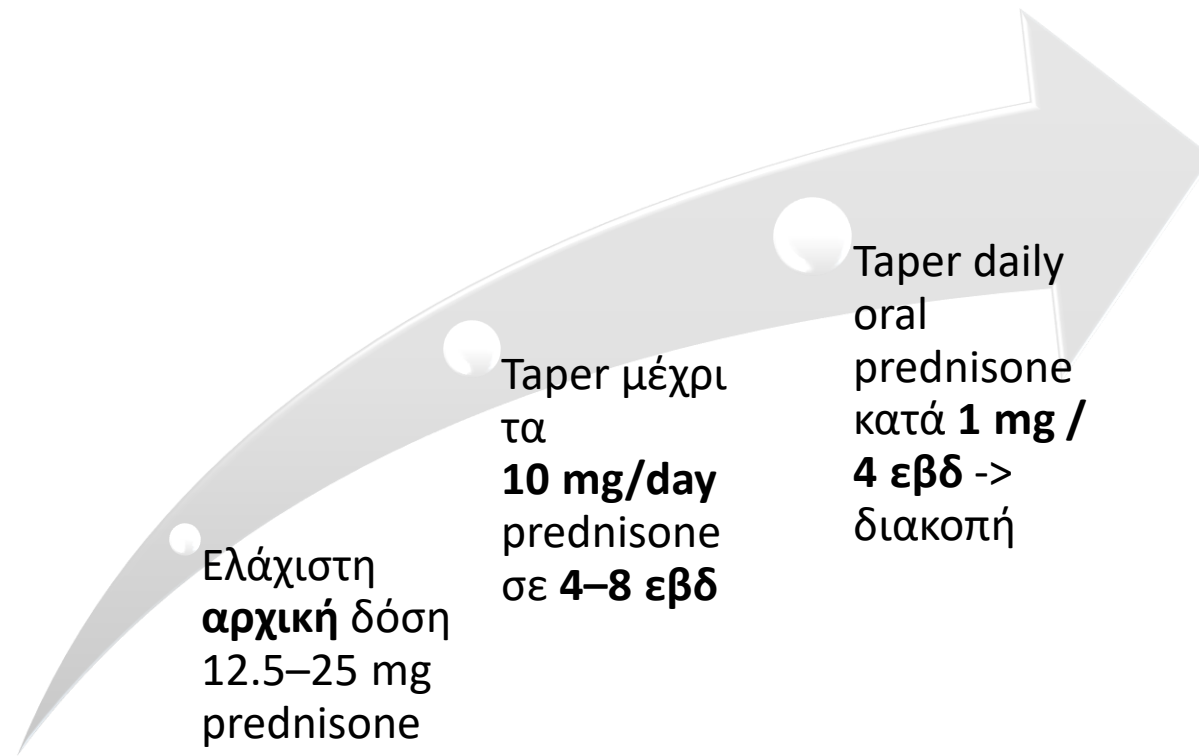
Κάποιες λύσεις

- Χρήση ή στροφή θεραπείας σε **predniso(lo)ne** το συντομότερο
- **Μια** φορά την ημέρα **πρωί**
- predniso(lo)ne >20-40 mg per/ day => μείωση κατά 5-10 mg /**εβδ** -> 20 mg /ημ
- Στη συνέχεια : weekly-monthly predniso(lo)ne μείωση κατά 1-2.5 mg
- Ενημέρωση
- Σε εμφάνιση συμπτωμάτων -> αύξηση δόσης όπου τα συμπτώματα ήταν ανεκτά

Eular ΡΠ

Recommendation

2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative



Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74:1799-1807.

ΓΚ & χειρουργική επέμβαση

- Δεν υπό

Special

2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty

Susan M. Goodman ✉, Bryan D. Springer, Antonia F. Chen, Marshall Davis, David R. Fernandez, Mark Figgie, Heather Finlayson, Michael D. George, Jon T. Giles, Jeremy Gilliland ... See all authors

First published: 20 June 2022 | <https://doi.org/10.1002/art.42140>

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY

Vol. 69, No. 8, August 2017, pp 1538–1551

DOI 10.1002/art.40149

© 2017, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

2017 American College of Rheumatology/American

RA, SpA including AS and PsA, or SLE: Continue the current daily dose of glucocorticoids in patients who are receiving glucocorticoids for their rheumatic condition and undergoing THA or TKA, rather than administering perioperative supra-physiologic glucocorticoid doses (so-called “stress dosing”).

Low

- This recommendation specifically refers to adults with RA, AS, PsA or SLE who are receiving glucocorticoids for their rheumatic condition, and does not refer to JIA patients receiving glucocorticoids who may have received glucocorticoids during childhood developmental stages, or to patients receiving glucocorticoids to treat primary adrenal insufficiency or primary hypothalamic disease.
- The literature review found information on hemodynamic instability in a systematic literature review on patients with rheumatic diseases whose mean prednisone (or equivalent) dose was ≤ 16 mg/day.
- The CDC considers the cutoff for immunosuppression at 20 mg of prednisone/day for at least 2 weeks, and observational studies demonstrate an increase in arthroplasty infection risk with long-term steroid use > 15 mg/day.
- Optimization for THA and TKA should include carefully tapering the glucocorticoid dose prior to surgery to < 20 mg/day, when possible. (102,103).

MD, Giles
B, Mandl

ive
Elective

ΓΚ & χειρουργική επέμβαση

Risk Factors for Infection Following Total Joint Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis

Ranjani Somayaji¹, Cheryl Barnabe^{*,1,2} and Liam Martin¹

¹Department of Medicine, ²Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

- Low-quality **RCT** evidence (rated down for indirectness due to varying glucocorticoid doses, heterogeneity of surgical procedures, and imprecision due to small numbers) and
- evidence from **observational** trials
- summarized in a **systematic** review suggested
- that there was **no significant hemodynamic** difference between
 - those patients given their current daily glucocorticoid dose compared
 - to those receiving “stress-dose” steroids

Σύνδρομο απόσυρσης ΓΚ (*Slocumb's syndrome*)

- Σύνδρομο **εξάρτησης** από υπερ-φυσιολογικές συγκεντρώσεις ΓΚ
- Παθοφυσιολογία :
 - καταστολή corticotropin releasing hormone, central noradrenergic , dopaminergic system
 - Μείωση pro-opiomelanocortin related peptides λόγω καταστολής HPAA, and the
 - Αύξηση cytokines (interleukin 6, tumor necrosis factor α) ,prostaglandins
- Οι ασθενείς **δεν νιώθουν καλά** ενώ **λαμβάνουν κορτιζόνη, αλλά σε μικρότερη** δόση από την συνηθισμένη (ταχεία μείωση)
- Ανορεξία, **ληθαργικότητα** ναυτία, **αρθραλγίες, μυαλγία, δέκατα**, ορθ υπόταση , κατάθλιψη άγχος, κρίσεις πανικού ->μήνες
- ΥΠΟ-διαγιγνώσκεται (μοιάζει με ΦΕΑ)

Εκτίμηση - Ανάκαμψη άξονα

- Εκτίμηση -> Ισοδύναμη δόση prednisolone $\leq 5 \text{ mg}$ / ημ , για 1-4 εβδομάδες
- Επανεκτίμηση ανα 3 μήνες
- 24 ώρες μετά την τελευταία δόση κορτιζόνης (εκτός dexam)
- ΤΡΟΠΟΙ :
 - morning cortisol concentrations ($\geq 270 \text{ nmol/L}$ (**10 $\mu\text{g/dL}$**))
 - synthetic ACTH stimulation tests
 - the overnight metyrapone test (πιο σπάνια)
 - the insulin tolerance test (πιο σπάνια)
- Πιο γρήγορη ανάκαμψη-> αλλαγή σε **hydrocortisone**
- Δύσκολη ανάκαμψη σε dexamethasone (μακράς δράσης)

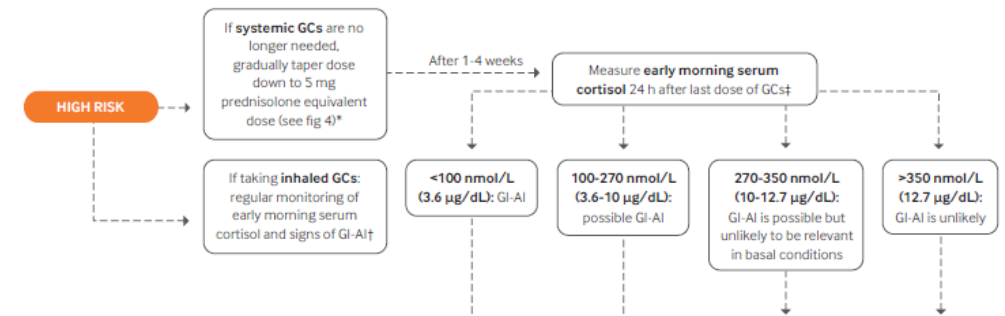
Θεραπεία ανεπάρκειας & απόσυρσης

- **Twice** or thrice daily **hydrocortisone** as a valid replacement scheme in patients with adrenal insufficiency to mimic the physiological cortisol rhythm

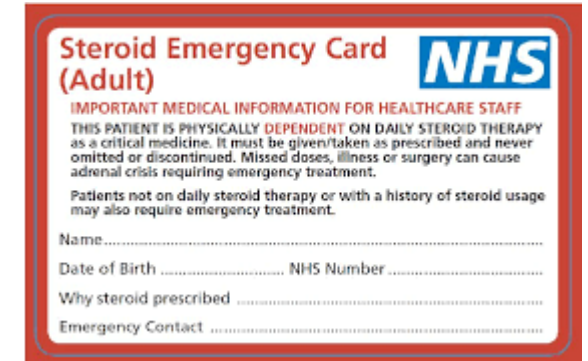
adrenal crisis in a hospital setting, **hydrocortisone** 100 mg bolus injection ->

intravenous infusion of 100 mg hydrocortisone per 24 hours

Σε βελτίωση -> hydrocortisone σε από του στόματος μορφή σε αυξημένη δόση (πχ 2πλάσια) και προοδευτικά μείωση



συμπεράσματα



- Σε **κάθε** ασθενή υπό κορτιζόνη ή πρόσφατη διακοπή => κίνδυνος για ΦΕΑ – ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ
- *Καταστολή άξονα, επινεφρ ανεπάρκεια, επινεφριδιακή κρίση, Σ απόσυρσης*
- **Ατροφία** φλοιού
- ΦΕΑ : Συχνό «βιοχημικά» – 2% συμπτώματα – άτυπα συμπτώματα (κόπωση, ναυτία)
- Επινεφριδιακή κρίση: επικίνδυνη για τη ζωή (λοιμώξεις, χειρουργείο (?), απότομη διακοπή)
- 1 δόση – πρωί – πρεδνιζόνη – tapering

