

MALATTIA DI CUSHING: METANALISI SULL'EFFICACIA DELLA TERAPIA MEDICA

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La chirurgia trans-sfenoidale è la terapia di scelta nella malattia di Cushing. Il **trattamento farmacologico** è **indicato** in pazienti con:

- persistenza o recidiva di malattia dopo intervento chirurgico;
- contro-indicazioni alla chirurgia;
- ipercortisolismo severo per il controllo della malattia in attesa di intervento chirurgico o radioterapia.

I farmaci disponibili vengono abitualmente classificati in tre categorie a seconda del livello di azione (tabella 1).

Tabella 1 Classificazione dei farmaci	
Livello d'azione	Farmaci
Ipofisi	Cabergolina Pasireotide Temozolomide
Surrene	Ketoconazolo Metirapone Mitotane Etomidate Levoketoconazolo Osilodrostat
Recettore dei glucocorticoidi	Mifepristone

Una recente **metanalisi** (1) ha valutato efficacia ed effetti collaterali della terapia farmacologica (esiti primari) ed eventuali benefici su comorbidità e riduzione della cortisolemia (esiti secondari).

Revisori indipendenti hanno selezionato **27 studi** (4 randomizzati, 13 prospettici, 10 retrospettivi) su cabergolina, pasireotide, ketoconazolo, metirapone, osilodrostat. Non sono state considerate altre terapie farmacologiche (mifepristone, mitotane, etomidate) e sono stati esclusi gli studi su temozolomide (per scarsa chiarezza sui criteri di inclusione) e su levoketoconazolo (poiché i dati disponibili riguardavano pazienti con ipercortisolismo di diverse eziologie). Un unico studio ha confrontato due farmaci (cabergolina e ketoconazolo), ma il numero di pazienti era esiguo e i criteri di randomizzazione non chiari.

ESITI PRIMARI

Tabella 2 Controllo di malattia con i diversi farmaci		
Farmaco	Percentuale di controllo di malattia	N studi (partecipanti)
Cabergolina	35% (27-43)	6 studi (141 partecipanti)
Pasireotide	44% (30-60) 29% (25-35) considerando solo studi randomizzati	8 studi (522 partecipanti)
Ketoconazolo	41% (36-46)	6 studi (450 partecipanti)
Metirapone	66% (46-87)	4 studi (66 partecipanti)
Osilodrostat	66% a 48 settimane	1 studio (97 partecipanti)

Controllo di malattia

L'efficacia sul controllo di malattia è stata valutata usando i **parametri** utilizzati dai singoli studi (tabella 2): la cortisolemia delle 24 h nella maggior parte dei lavori, la cortisolemia mattutina in tre studi, la combinazione di cortisolo salivare notturno e test di inibizione con desametasone a bassa dose in uno studio e la media delle misurazioni di cortisolemia durante la giornata in un altro.



La metanalisi ha mostrato efficacia simile di ketoconazolo, cabergolina e pasireotide; è stata evidenziata una **maggior efficacia del metirapone** (ma l'intervallo di confidenza era ampio per l'esiguità del campione); nell'unico studio incluso su osilodrostat è stata riportata un'efficacia del 66% a 48 settimane.

Eventi avversi

Sono stati analizzati i dati disponibili per definire la frequenza dei principali effetti collaterali (tabella 3). Eventi avversi severi (determinanti ospedalizzazione o prolungamento di ospedalizzazione, inabilità, morte) sono stati descritti solo con pasireotide (17%).

Tabella 3 Tipo e frequenza di effetti collaterali con i diversi farmaci	
Farmaco	Eventi avversi (frequenza)
Cabergolina	Escape (14%), vertigini (12%), nausea (1%), astenia (0.7%)
Pasireotide	Diarrea (30%), iperglicemia (29%), dolori addominali (29%), cefalea (24%), diabete (21%), nausea (21%), astenia (20%), colecistite (13%)
Ketoconazolo	Incremento transaminasi (14%), diarrea e dolori addominali (8%), insufficienza surrenalica (6%), eruzione cutanea (3%)
Metirapone	Nausea (18%), vertigini (17%), irsutismo (17%), ipokaliemia (9%), astenia (7%)
Osilodrostat (dati derivanti da un unico studio)	Cefalea (43%), nausea (42%), sintomatologia da accumulo di precursori (ipertensione, ipokaliemia, irsutismo, 42%), astenia (28%), insufficienza surrenalica (28%)

ESITI SECONDARI

Riduzione della cortisoloria delle 24 h

Poiché i vari studi utilizzavano diverse metodiche, per valutare la riduzione della cortisoloria è stata utilizzata la SMD (*Standardized Mean Difference*), che consente il confronto tra le medie dei valori di cortisoloria ottenuti pre- e post-terapia. È stato possibile analizzare la variazione dei valori di cortisoloria per cabergolina, ketoconazolo e pasireotide (tabella 4). In tutti i casi si è sottolineata un'elevata eterogeneità.

Tabella 4 Riduzione della cortisoloria	
Farmaco	SMD
Cabergolina	-2.4 (-4.5, -0.25)
Pasireotide	-0.94 (-1.17, -0.71)
Ketoconazolo	-2.88 (-5.18, -0.58)

Miglioramento delle comorbidità

Sono stati ricercati dati riguardanti l'effetto dei diversi farmaci su pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), colesterolo, trigliceridi, BMD e circonferenza vita. I dati sulla PA sono quelli descritti più frequentemente ma con elevata variabilità e in assenza di chiare informazioni su trattamenti concomitanti con farmaci anti-ipertensivi. È stato possibile eseguire una metanalisi dei dati solo per il pasireotide (tabella 5).

Tabella 5 Miglioramento comorbidità	
Parametro	SMD
BMI	-1.49
Circonferenza vita	-3.54
PAS	-6.30
PAD	-4.32

Riguardo alla cabergolina, uno studio ha descritto una riduzione di 20 mm Hg di PAS e 10 mm Hg di PAD a 5 mesi in 4/18 pazienti; un secondo lavoro ha segnalato una riduzione della PA da 141 a 118 mm Hg a 12 mesi in 10 pazienti.

Uno studio in pazienti trattati con ketoconazolo ha rilevato una riduzione della PA media da 148/105 a 115/85 dopo 23 mesi; un altro lavoro ha riscontrato un adeguato controllo pressorio nel 40% dei pazienti inclusi.

COMMENTO

I **limiti** principali di questa metanalisi sono la derivazione dei risultati da studi non controllati, la scarsa numerosità dei pazienti inclusi nei vari studi (la malattia di Cushing è rara) e la scarsa uniformità dei parametri utilizzati per definire il controllo di malattia. **I risultati non consentono pertanto un chiaro confronto di efficacia tra i vari farmaci.**

Va inoltre sottolineato che nello studio non viene considerata la gravità dell'ipercortisolismo e la durata nel controllo della malattia nel tempo: questo può comportare una stima erronea dell'efficacia di farmaci utilizzati sia nei pazienti con le forme più lievi che in quelli con le forme più severe di ipercortisolismo.

In **conclusione**, l'assenza di studi di confronto non consente di definire la superiorità di un farmaco rispetto a un altro. Va comunque sottolineato che, rispetto al passato, la disponibilità attuale di un ventaglio più ampio di farmaci attivi nel controllo dell'ipersecrezione di cortisolo consente al clinico maggiori possibilità terapeutiche. Inoltre, efficacia ed effetti collaterali delle terapie mediche vanno sempre confrontate con le altre opzioni terapeutiche disponibili nella malattia di Cushing persistente o recidivante (surrenectomia bilaterale, re-intervento sull'ipofisi, radioterapia ipofisaria) o in presenza di contro-indicazioni alla chirurgia.

È necessaria la conoscenza dell'efficacia e degli effetti collaterali delle singole terapie per guidare la scelta clinica, che dovrà essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente e alla severità dell'ipercortisolismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Corrêa Galendi JS, Correa Neto AMS, Demetres M, et al. Effectiveness of medical treatment of Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2021, 12: 732240](#).