

ITALIAN EXPERT POSITION SULLA TERAPIA MEDICA NELLA SINDROME DI CUSHING (forme ACTH-dipendenti e ACTH-indipendenti)

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

TERAPIA MEDICA

Dal punto di vista farmacologico le molecole storicamente impiegate nel trattamento dell'ipercortisolismo possono essere classificate come riportato in tabella 1.

Tabella 1 Classificazione dei farmaci per sede e meccanismo d'azione	
Attivi a livello ipofisario	Neuro-modulatori: <ul style="list-style-type: none"> • antagonisti della serotonina: ciproeptadina, ketanserina, ritanserina • GABA-agonisti: acido valproico Ad azione diretta sul tumore: <ul style="list-style-type: none"> • agonisti della dopamina: bromocriptina, cabergolina • analoghi della somatostatina: pasireotide, octreotide, lanreotide
Attivi a livello surrenalico	Inibitori della steroidogenesi con effetto citotossico: mitotano Inibitori della steroidogenesi: metirapone, aminoglutetimide, chetoconazolo, etomidate
Attivi a livello del recettore periferico dei gluco-corticoidi	Antagonisti dei glucocorticoidi: mifepristone

SCHEDE SULLE OPZIONI FARMACOLOGICHE

In Italia tre farmaci sono approvati per il trattamento medico dell'ipercortisolismo:

- chetoconazolo (Ketoconazole HRA®)
- metirapone (Cormeto®)
- pasireotide (Signifor®),

per le cui specifiche indicazioni si fa riferimento alle successive schede del farmaco, costituite da estratti letterali delle RCP (Riassunto delle caratteristiche di prodotto) approvate da AIFA.

Il mitotano (Lysodren®) è un farmaco autorizzato nell'indicazione per il trattamento sintomatico del carcinoma cortico-surrenalico avanzato (non resecabile, metastatico o recidivo), ma è disponibile in Italia, in accordo alla legge 648/96, anche per la CS grave.

Altri farmaci utilizzati per la CS, ma attualmente non disponibili in Italia, sono mifepristone ed etomidate.

La **scelta del farmaco** è effettuata sulla base del diverso meccanismo d'azione, dell'efficacia, della rapidità di azione ricercata e sulla scorta dei possibili eventi avversi.

Chetoconazolo (1) (Ketoconazole HRA®, RCP in *extenso* disponibile al seguente indirizzo:

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf)

Il chetoconazolo è un inibitore della steroidogenesi, è un potente inibitore della sintesi del cortisolo perchè inibisce diversi enzimi del citocromo P450 a livello surrenalico; inibisce anche la sintesi di aldosterone e degli androgeni, a livello delle cellule di Leydig.

Il chetoconazolo può avere effetti diretti anche sulle cellule tumorali ACTH-secerenti in pazienti con CD.



Vincenzo Toscano¹ (vincenzo.toscano@ospedalesantandrea.it), Massimo Terzolo², Massimo Mannelli³, Marco Boscaro⁴, Francesca Pecori Giraldi⁵, Antonio Stigliano¹

¹UOC Endocrinologia, Dip. Medicina Clinica e Molecolare, La Sapienza Università di Roma, AO S. Andrea

²Divisione di Medicina Interna I, Ospedale San Luigi, Orbassano, Università di Torino

³Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze

⁴Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Ospedale Universitario di Padova

⁵Dipartimento di Scienze Cliniche e di Salute Comunitaria, Università di Milano

Il chetoconazolo è registrato in Europa espressamente per il trattamento di pazienti affetti da ipercortisolismo, è commercializzato in compresse da 200 mg, in confezioni da 60 compresse, ed ha l'indicazione: trattamento del CS endogeno in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni.

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da endocrinologi esperti; la dose deve essere adeguata in modo da normalizzare la cortisolemia (CLU) 24 ore.

La dose raccomandata all'inizio del trattamento è 400-600 mg/die, per via orale, suddivisa in due o tre somministrazioni. Questa dose può essere aumentata rapidamente a 800-1200 mg/die.

La dose giornaliera di chetoconazolo deve essere adeguata periodicamente su base individuale.

I livelli di CLU vengono normalizzati nel 50% circa dei pazienti trattati (range 43-80%). Circa il 75% dei pazienti ha ottenuto una riduzione > 50% dei livelli di CLU.

In uno studio retrospettivo condotto su 200 pazienti con CD, il 4.3% era controllato, il 23.4% mostrava un controllo parziale con una riduzione almeno del 50% di CLU (senza normalizzazione) ed il 27.2% mostrava livelli di CLU inalterati. Un miglioramento dei segni clinici era presente complessivamente nel 55.2% dei pazienti.

Sono stati trattati con chetoconazolo anche pazienti con CS da ACTH ectopico. In uno studio canadese su 12 pazienti, 10 mostravano una riduzione dei livelli di CLU mentre 5 presentavano una risoluzione completa con dosi di 400-1200 mg/die.

Si è verificato un miglioramento clinico anche in assenza di risposta ormonale completa.

Il farmaco è stato impiegato anche in alcuni pazienti con tumore surrenalico, con iperplasia adrenocorticale nodulare (NAH) primaria. Nella maggior parte dei pazienti il trattamento ha migliorato i sintomi clinici.

Dati di cinetica

Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 1-2 ore dopo somministrazione orale di 200 mg assunti durante i pasti.

L'emivita del chetoconazolo aumenta con la dose e la durata del trattamento. A dosi > 400 mg/die, sono state riferite emivite da 3 a 10 ore. Circa il 13% della dose è escreto nelle urine. La principale via di eliminazione è attraverso la bile nel tratto intestinale.

Precauzioni e avvertenze

*Nel 10-15% dei pazienti si osserva un fenomeno di **escape** che ribadisce la necessità del controllo clinico e biochimico a lungo termine. In questi casi può essere necessario un aumento della dose per mantenere l'efficacia terapeutica.*

*Prima di iniziare il trattamento è obbligatorio misurare gli enzimi epatici (transaminasi, gamma-GT e fosfatasi alcalina) e la bilirubina. A causa della sua **epatotossicità**, il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livelli di enzimi epatici > 2x il limite superiore di normalità (LSN).*

Durante il trattamento vanno misurati gli enzimi epatici e la bilirubina:

- ogni settimana il primo mese
- mensilmente per 6 mesi
- ogni settimana per un mese allorché si aumenta la dose.

In caso di aumento degli enzimi epatici $\geq 3x$ LSN, chetoconazolo deve essere immediatamente interrotto e non deve essere reintrodotta a causa del rischio di grave epatotossicità.

Chetoconazolo deve essere interrotto senza esitazione se si sviluppano sintomi clinici.

Sebbene l'epatotossicità si osservi generalmente all'inizio del trattamento ed entro i primi sei mesi di terapia, il monitoraggio degli enzimi epatici deve essere effettuato secondo criterio clinico.

Il cortisolo plasmatico e/o salivare e/o il CLU devono essere monitorati almeno entro la prima settimana di trattamento e poi periodicamente ad intervalli regolari, dal momento che durante il trattamento può manifestarsi insufficienza surrenalica.

È consigliabile eseguire il monitoraggio degli effetti del farmaco sull'intervallo QTc (ECG basale, dopo la prima settimana, in seguito quando clinicamente indicato).

Il chetoconazolo è metabolizzato prevalentemente da CYP3A4. I farmaci induttori enzimatici (carbamazepina, desametasone, fenobarbital, fenitoina, rifampicina) possono ridurre significativamente la biodisponibilità. Gli inibitori potenti di CYP3A4 (antidepressivi, cimetidina, claritromicina, dilitiazem, eritromicina, inibitori delle proteasi) possono aumentarne la biodisponibilità. Chetoconazolo è un inibitore potente di CYP3A4 e può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (calcio-antagonisti, alprazolam, astemizolo), con potenziamento dei loro effetti. Il chetoconazolo può inibire il trasporto di farmaci da parte della P-gp, causando un possibile aumento della concentrazione plasmatica di questi medicinali.

Il chetoconazolo è controindicato durante la gravidanza e non deve essere impiegato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Metirapone (2) (Cormeto[®], RCP in extenso disponibile al seguente indirizzo:

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002235_043094_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

*Metirapone inibisce la sintesi di cortisolo e corticosterone **bloccando la 11β-idrossilasi surrenalica**. La riduzione della cortisolemia determina un aumento riflesso di ACTH, con un aumento marcato della secrezione surrenalica dei precursori, 11-desossicortisolo e desossicorticosterone, e un corrispondente aumento dei livelli plasmatici di questi steroidi e dei loro metaboliti nelle urine.*

Il metirapone autorizzato in Italia è commercializzato in capsule molli da 250 mg, in confezioni da 50 capsule (Cormeto[®]) ed è indicato per la gestione dei pazienti con CS. Il farmaco va assunto per via orale.

La dose iniziale di metirapone per la gestione della CS può variare da 250 a 1.000 mg/die, a seconda della gravità dell'ipercortisolismo e della causa della CS.

Dopo i primi giorni di trattamento la dose giornaliera deve essere aggiustata per abbassare i livelli medi della cortisolemia e/o di livelli di CLU a un valore target normale o fino a raggiungere la dose massima tollerata di metirapone. Il periodo di aggiustamento della dose è solitamente di 1-4 settimane.

Una volta ottenuta la soppressione completa della produzione di cortisolo, è possibile aggiungere una terapia sostitutiva corticosteroidica fisiologica. La terapia sostitutiva va iniziata quando il livello sierico o urinario di cortisolo è nell'intervallo normale e le dosi di metirapone vengono aumentate per ottenere la soppressione totale della secrezione di cortisolo.

Il prodotto deve essere usato solo sotto la supervisione di specialisti che abbiano a disposizione la strumentazione adeguata per il monitoraggio delle risposte cliniche e biochimiche. Il trattamento con Cormeto[®] determina una riduzione rapida dei livelli di cortisolemia con potenziale iposurrenalismo.

I pazienti vanno quindi informati come riconoscere i segni e i sintomi di iposurrenalismo (debolezza, astenia, anoressia, nausea, vomito, ipotensione, iperkaliemia, iponatremia, ipoglicemia). Quando l'iposurrenalismo viene documentato, può essere necessaria una terapia sostitutiva temporanea con corticosteroidi e/o la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Cormeto[®].

Dati di cinetica

Il metirapone è assorbito rapidamente (picco di concentrazioni plasmatiche un'ora dopo la somministrazione orale) ed eliminato rapidamente dal plasma. L'emivita di eliminazione plasmatica di metirapone è di circa 2 ore dopo somministrazione orale.

Precauzioni e avvertenze

*I pazienti con CS ectopica sono a rischio di infezioni opportunistiche come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Per questa popolazione è possibile valutare un trattamento profilattico appropriato.*

*Il trattamento cronico con Cormeto® può provocare **ipertensione** a seguito di un'eccessiva secrezione di desossicorticosterone.*

Reazioni avverse: capogiri, sedazione, cefalea, nausea e vomito, rare irsutismo e dermatite allergica.

Cormeto può potenziare la tossicità del paracetamolo (acetaminofene) nell'uomo.

Dati relativi all'uso di metirapone in donne in gravidanza sono limitati, per cui Cormeto® non è raccomandato in gravidanza salvo in caso di chiara necessità (con monitoraggio della pressione arteriosa e sua gestione con misure appropriate) e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Pasireotide (3) (Signifor®, RCP in extenso disponibile al seguente indirizzo:

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001534_042032_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

*Il pasireotide è un **analogo della somatostatina** che esercita la sua attività legandosi ai recettori della somatostatina (RS). Gli analoghi della somatostatina si legano ai RS con diversi gradi di affinità. Il pasireotide si lega con alta affinità a quattro dei cinque RS. Studi in vitro hanno dimostrato che le cellule dei tumori ACTH secernenti dei pazienti con CD hanno un'alta espressione di RS5. Il pasireotide negli adenomi ipofisari ACTH secernenti attiva quattro dei cinque RS, specialmente RS5, con conseguente inibizione della secrezione di ACTH.*

Il pasireotide (Signifor®) è commercializzato in fiale da 1 ml contenenti 0.3-0.6-0.9 mg di pasireotide diaspato, in diverse confezioni contenenti fiale multiple (6,18,30,60 fiale), ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CD per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace. Il farmaco va iniettato sc due volte al giorno.

Due mesi dopo l'inizio della terapia di Signifor® i pazienti devono essere valutati per il beneficio clinico e per quelli che non rispondono dopo due mesi di questo trattamento deve essere considerata l'interruzione.

Uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Signifor®: 162 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Signifor® sc 0.6 mg o 0.9 mg x 2/die. Dopo 6 mesi, la normalizzazione di CLU è stata osservata nel 14.6% (95% CI 7.0-22.3) e nel 26.3% (95% CI 16.6-35.9) dei pazienti trattati con pasireotide 0.6 mg e 0.9 mg x 2/die, rispettivamente.

Dati di cinetica

In volontari sani, pasireotide è rapidamente assorbito e il picco nel plasma è raggiunto entro 0.25-0.5 h. La Cmax e l'AUC sono approssimativamente proporzionali alla dose dopo dosi singole e multiple. Nei pazienti con CD, pasireotide dimostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente nel range di dose da 0.3 mg a 1.2 mg due volte al giorno. L'analisi farmacocinetica suggerisce che sulla base della Cmax, e AUC, il 90% dello stato stazionario nei pazienti con CD si raggiunge dopo circa 1.5, e 15 giorni, rispettivamente.

Pasireotide è eliminato principalmente per via epatica (escrezione biliare), con un minimo contributo della via renale.

Precauzioni ed avvertenze

Alterazioni della glicemia sono state riportate frequentemente; il grado di iperglicemia sembrava essere più elevato nei pazienti con condizioni pre-diabetiche o con diabete mellito concomitante. Durante lo studio registrativo i livelli di HbA1c aumentavano significativamente e si stabilizzavano, ma non ritornavano ai valori basali. I pazienti con CD con scarso controllo glicemico (HbA1c > 8% in terapia antidiabetica) sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate (ad esempio chetoacidosi). Ventotto giorni dopo l'interruzione del pasireotide, i valori della glicemia a digiuno e dell'HbA1c generalmente diminuiscono ma rimangono al di sopra dei valori basali.

Prima di iniziare il trattamento deve essere valutato lo stato glicemico (glicemia a digiuno/HbA1c). Il monitoraggio della funzionalità epatica è raccomandato prima del trattamento e in trattamento dopo una, due, quattro, otto e dodici settimane. Successivamente la funzionalità epatica deve essere monitorata come clinicamente indicato.

Durante il trattamento è stata riportata frequentemente colelitiasi per cui viene raccomandata un'ecografia della colecisti prima e in corso di terapia.

Prima di iniziare la terapia e durante il trattamento con Signifor® deve essere eseguito il controllo ECG per l'effetto sull'intervallo QTc. Nei pazienti a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QT Pasireotide deve essere usato con cautela e il rapporto beneficio/rischio essere attentamente valutato.

Nei pazienti con CD il trattamento con Signifor® porta ad una rapida soppressione della secrezione di ACTH. Una soppressione rapida, completa o quasi completa di ACTH può portare ad una diminuzione della cortisolemia e potenzialmente ad un transitorio iposurrenalismo.

Poiché l'azione farmacologica di pasireotide imita quella della somatostatina, non si può escludere l'inibizione di ormoni ipofisari diversi dall'ACTH. Il monitoraggio delle funzioni ipofisarie (TSH/FT4, GH/IGF-1) prima e periodicamente durante la terapia con Signifor® deve essere considerato in modo clinicamente appropriato. Signifor® non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

In tabella 2 sono sintetizzate le indicazioni, le principali precauzioni/avvertenze e gli eventi avversi più comuni/comuni dei tre farmaci autorizzati.

Tabella 2			
Sintesi da Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto			
	Chetoconazolo	Metirapone	Pasireotide
Indicazioni da RCP	Trattamento della CS endogena in adulti e adolescenti > 12 anni.	Per la gestione dei pazienti con CS endogena. Test diagnostico per il deficit di ACTH e nella diagnosi differenziale della CS ACTH-dipendente.	Trattamento di pazienti adulti con CD per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.
Monitoraggio e avvertenze	Epatotossicità: il trattamento non deve essere iniziato se livelli di enzimi epatici > 2 LSN. Durante il trattamento monitoraggio epatico periodico. La funzionalità surrenalica deve essere monitorata ad intervalli regolari. Monitoraggio per l'effetto sull'intervallo QTc con ECG prima dell'inizio della terapia ed entro una settimana dall'inizio del trattamento. Interazioni farmacologiche multiple.	Monitoraggio delle risposte cliniche e biochimiche. Rischio di infezioni opportunistiche come polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> . Può potenziare la tossicità del paracetamolo nell'uomo.	Glicemia a digiuno/HbA1c prima di iniziare il trattamento. Monitoraggio della funzionalità epatica. Ecografia addominale prima e durante il trattamento. ECG prima del trattamento, poi periodicamente per l'effetto sull'intervallo QTc. Monitoraggio delle funzioni ipofisarie: TSH/FT4, GH/IGF-1 prima e periodicamente durante la terapia.

<p>Eventi avversi comuni o molto comuni</p>	<p>Nausea, dolore addominale, vomito, diarrea, insufficienza surrenalica, alterazione test di funzionalità epatica, prurito, eruzione cutanea.</p>	<p>Capogiri, sedazione, cefalea, ipertensione, nausea, vomito.</p>	<p>Insufficienza surrenalica, iperglicemia, diminuzione dell'appetito, diabete mellito di tipo 2, aumento dell'A1C, GGT, delle transaminasi, delle lipasi, delle amilasi, prolungamento del tempo di protrombina, cefalea, bradicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo QT, ipotensione, diarrea, dolore addominale, nausea, vomito, dolore addominale alto, colelitiasi, alopecia, prurito, mialgia, artralgia, reazione in sede di iniezione, affaticamento.</p>
--	--	--	---

BIBLIOGRAFIA

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR -
Product Information/human/003906/WC500181492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf)
2. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002235_04309
4_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002235_043094_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3)