

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

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Parte prima

- Premesse
- Introduzione
 - Epidemiologia sul territorio italiano
 - Classificazione eziologica
 - Clinica
 - Percorsi diagnostici

Parte seconda

- Terapia medica
- Schede sulle opzioni farmacologiche
 - Chetoconazolo
 - Metirapone
 - Pasireotide

Parte terza

- Percorsi di utilizzo del trattamento farmacologico
 - in fase pre-chirurgica
 - in fase post-chirurgica
 - come unica terapia
- Conclusioni

PREMESSE

La sindrome di Cushing (CS), che comprende forme ACTH-dipendenti (causate dall'ipersecrezione di ACTH da un adenoma ipofisario, malattia di Cushing – CD –, o da un tumore ectopico) e forme ACTH-indipendenti, è una **malattia rara, la cui gestione terapeutica va riservata ai centri che si occupano specificamente** di questa patologia.

L'approccio terapeutico alla CS è prevalentemente chirurgico, mentre il trattamento farmacologico viene considerato nelle fasi pre- o post-chirurgiche, nelle recidive e nei casi non suscettibili di terapia chirurgica.

Finora i farmaci impiegati in tali patologie venivano utilizzati in accordo alla legge 648/96, che consente di erogare a carico del Sistema Sanitario Nazionale, quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica dell'AIFA, medicinali:

- innovativi in commercio in altri Stati, ma non sul territorio nazionale;
- ancora non autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Oggi ci sono farmaci con indicazione specifica nell'ambito della CS (sia per le forme ACTH-dipendenti che ACTH-indipendenti) e lo specialista si trova a poter operare scelte di trattamento guidate soprattutto dall'eziologia della sindrome, ma anche da molti altri fattori dipendenti dalle caratteristiche individuali del paziente. La terapia farmacologica della CS è quindi destinata a divenire negli anni una terapia personalizzata.

Il presente documento non ha la pretesa di fornire schemi di trattamento, ma piuttosto di proporre le basi scientifiche ed eventuali suggerimenti nell'impiego dei farmaci disponibili.



Vincenzo Toscano¹ (vincenzo.toscano@ospedalesantandrea.it), **Massimo Terzolo**², **Massimo Mannelli**³, **Marco Boscaro**⁴, **Francesca Pecori Giraldi**⁵, **Antonio Stigliano**¹

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

INTRODUZIONE

Epidemiologia sul territorio italiano

In Italia non sono disponibili dati epidemiologici aggiornati sull'ipercortisolismo ACTH-indipendente (CS), mentre è disponibile un numero maggiore di dati sull'ipercortisolismo ACTH-dipendente (CD), la forma più frequente.

Una pubblicazione risalente a più di venti anni fa stimava per l'Italia settentrionale un tasso d'incidenza per il CD di 0.7 casi/milione/anno (1); sulla base di altri studi condotti in Europa, si può stimare, per la CS, un'incidenza variabile da 0.7 a 2.4 casi/milione/anno (2,3).

Per quanto riguarda la prevalenza, sono disponibili dati sul CD (stima di 39.1 casi/milione) (3), mentre per la CS è riportata nel portale delle Malattie Orfane (*Orphanet*) una prevalenza molto variabile (10-90 casi/milione) (4).

Il Registro Europeo Ercusyn (*European Register on Cushing's Syndrome*) indica che la percentuale dei casi attribuibile al CD è pari al 66% del totale (5). In Italia si può quindi stimare che ci siano circa 120-150 nuovi casi/anno di CS con una prevalenza di circa 2.537 pazienti.

Secondo Ercusyn il rapporto M/F è di 1:4 e l'età media alla diagnosi è di 47 ± 14 anni (*range*: 15-75 anni) per gli uomini e 44 ± 14 anni (*range*: 15-84) nelle donne (5).

Alla luce dei dati epidemiologici, la CS è considerata una malattia rara (prevalenza < 5 casi/10.000).

Il *trend* epidemiologico della CS sembra in aumento, probabilmente grazie a un miglioramento delle capacità diagnostiche (6). Mentre **le forme floride** sono rare, quelle **lievi sono più frequenti e spesso misconosciute**, nascoste tra casi di ipertensione arteriosa resistente alla terapia, forme di diabete tipo 2 in pazienti senza familiarità e con scarso compenso metabolico, casi di osteoporosi con crolli vertebrali precoci o di irsutismo ingravescente in pazienti di sesso femminile.

Classificazione eziologica

La produzione eccessiva di gluco-corticoidi da parte della corteccia surrenalica può essere dovuta a diverse cause (7-10) (tabella 1).

Tabella 1 Distribuzione eziologica delle diverse forme di sindrome di Cushing		
Tipo	Sottotipo	Frequenza
Iperproduzione di ACTH		85%
	Adenoma ipofisario ACTH-secerne (CD)	circa 70%
	Tumore ACTH-secerne extra-ipofisario	circa 15%
	Tumore secernente CRH	molto raro
Forme ACTH-indipendenti		15-20%
	Adenoma del corticosurrene	circa 10%
	Carcinoma del corticosurrene	circa 5%
	Iperplasie cortico-surrenaliche:	rare
	• Macro-nodulare	
• Micro-nodulare isolata		
• Micro-nodulare bilaterale pigmentata o PPNAD		
• Mista (in pazienti affetti da Mc Cune Albright e Beckwith-Wiedemann)		

Da ricordare che le **CS ACTH-indipendenti più frequentemente incontrate nella pratica clinica sono, in realtà, forme iatrogene da terapia corticosteroidica.**

Clinica

Le manifestazioni della CS sono dovute all'esposizione a un'eccessiva secrezione endogena prolungata di cortisolo. La CS è caratterizzata dall'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (ad eccezione delle forme

ACTH- o CRH-secermenti) e, in generale, dalla perdita del normale ritmo di secrezione circadiano del cortisolo. Alcuni **segni clinici** sono **patognomonic** di tutte le forme di ipercortisolismo:

- *facies* a luna piena
- *striae rubrae*
- disposizione centripeta dell'adipe
- ridotto trofismo della muscolatura degli arti.

Altre volte la presentazione della patologia è meno specifica e spesso può essere variabile da soggetto a soggetto.

Dal punto di vista **metabolico** queste forme sono caratterizzate da: intolleranza al glucosio o franco diabete e, nei bambini, aumento di peso con arresto accrescitivo.

La patologia è poi gravata da un insieme variegato di segni/sintomi, che possono portare il paziente a consultare diverse figure specialistiche, prima di arrivare all'attenzione dell'endocrinologo. Tra quelli più frequenti sono annoverabili:

- a livello cutaneo: riduzione dello spessore del derma, ecchimosi, acne, irsutismo e alopecia;
- a livello neuro-psichiatrico: depressione maggiore, disturbi del sonno, aggressività, alterazioni della sfera cognitiva, tendenze suicidarie (11);
- a livello riproduttivo: irregolarità mestruali nelle femmine, disfunzione erettile nei maschi, calo della *libido* in ambedue i sessi;
- a livello muscolo-scheletrico: cifo-scoliosi per fratture vertebrali, osteoporosi non correlata all'età, debolezza muscolare prossimale con amiotrofia;
- a livello urologico: nefrolitiasi;
- a livello immunitario: sensibilità alle infezioni e aumentato rischio di sepsi;
- a livello cardio-vascolare: ipertensione arteriosa, alterazione del quadro lipidico, ateromasia, disionia (principalmente ipokaliemia), elevato rischio trombo-embolico per alterazione parametri emo-coagulativi.

Percorsi diagnostici

La diagnosi dell'ipercortisolismo e l'individuazione dell'eziologia che ne sottende, sono percorsi complessi che sono stati analizzati da precedenti *Consensus* Internazionali cui si fa riferimento (12-14).

BIBLIOGRAFIA

1. Ambrosi B, Faglia G & Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region. Epidemiology of pituitary tumors. In: Pituitary Adenomas: new trends in basic and clinical research; Eds Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P & Spada A. Excerpta Medica, Amsterdam 1991, vol 5: pp 159–168.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* [2001, 86: 117-23](#).
3. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* [1994, 40: 479-84](#).
4. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=8667&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cushing & Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia(e)/gruppo di malattie=sindrome-di-Cushing&title=sindrome-di Cushing&search=Disease_Search_Simple
5. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol* [2011, 165: 383-92](#).
6. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med* [2012, 25: 199-208](#).
7. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* [1998, 19: 647-72](#).
8. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* [1995, 332: 791-803](#).

9. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, et al. Cushing's disease. In: Melmed S, ed. The pituitary, 2nd ed. Blackwell, Malden (MA) 2002: 592–612.
10. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. Lancet [2001, 357: 783–91](#).
11. Guldiken S, Guldiken B. Subclinical Cushing's syndrome is a potential cause of metabolic dementia and rapidly progressive Alzheimer-type dementia. Med Hypotheses [2008, 71: 703-5](#).
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab [2003, 88: 5593-602](#).
13. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. Eur J Endocrinol [2010, 163: 9-13](#).
14. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab [2008, 93: 2454–62](#).

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: ciproptadina, 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)

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

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

PERCORSI DI UTILIZZO DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Obiettivo primario del trattamento è normalizzare i livelli di cortisolo per correggere le manifestazioni cliniche da ipercortisolismo.

La terapia chirurgica, quando possibile, è l'approccio primario nel trattamento della CS (forme ACTH-dipendenti e -indipendenti), mediante chirurgia ipofisaria (1), del surrene o del tumore secernente ACTH, in relazione alle diverse forme eziologiche. La diminuzione del cortisolo conseguente al trattamento è un indice prognostico di remissione dell'ipercortisolismo.

Ponendo quindi la centralità dell'approccio chirurgico quale terapia eziologica primaria, nell'ambito del trattamento medico si possono distinguere due momenti:

- in fase pre-chirurgica
- in fase post-chirurgica

Talvolta il trattamento chirurgico non è eseguibile tempestivamente o non è risolutivo a lungo termine, oppure presenta delle controindicazioni legate alle scadenti condizioni cliniche del paziente. In questi casi è necessario trattare il paziente farmacologicamente, in ragione delle condizioni cliniche del paziente. I tre scenari sono brevemente analizzati di seguito.

Trattamento medico in fase pre-chirurgica

Il trattamento medico pre-chirurgico è solitamente di **breve durata**, con l'obiettivo di ridurre l'ipercortisolemia e i sintomi collegati, **per preparare adeguatamente il paziente all'atto operatorio**. Diversi fattori ne influenzano la scelta:

1. la forma eziologica di base;
2. le condizioni cliniche generali e lo stato di gravità clinica del paziente;
3. la rapidità d'azione da parte del farmaco nel ridurre i livelli di cortisolo, fattore che riveste una particolare importanza nel ridurre i tempi necessari a rendere il paziente candidabile all'intervento chirurgico.

La necessità di correggere o ridurre rapidamente le alterazioni metaboliche indotte dall'ipercortisolismo (soprattutto ipertensione, diabete, difetti della coagulazione, suscettibilità alle infezioni, psicosi) è particolarmente importante nei casi gravi, in cui i pazienti arrivano all'attenzione del centro specialistico frequentemente con un notevole ritardo diagnostico, o nelle forme da secrezione ectopica di ACTH, che presentano repentini aumenti di cortisolo, o ancora nelle forme surrenaliche più gravi.

Nel caso in cui non sia possibile accedere in tempi brevi alla terapia chirurgica, il trattamento medico può servire a mantenere stabilizzato il paziente.

Secondo un *consensus statement* sulle forme di CS ACTH-dipendenti (1), la maggior parte delle esperienze nella terapia medica pre-chirurgica è stata acquisita con gli inibitori della steroidogenesi (chetoconazolo e metirapone). Questi farmaci risultano efficaci, in maniera dose-dipendente, nella maggior parte dei pazienti, e nella maggior parte dei casi sono utili nel mitigare rapidamente i sintomi gravi della malattia di base. In particolare, la rapidità d'azione e la maneggevolezza del metirapone sono utili nei casi di forme con ipercortisolemia severa. Ai fini di una rapida gestione pre-operatoria bisogna considerare la necessità di monitoraggio epatico intensivo, richiesto per il chetoconazolo.



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

Trattamento medico in fase post-chirurgica

Malgrado l'intervento chirurgico, possono presentarsi recidive:

- da adenoma surrenalico;
- da carcinoma surrenalico;
- da adenoma ipofisario;
- da tumori non ipofisari ACTH-secernenti.

Le recidive sono molto rare nel caso di adenoma surrenalico, mentre possono presentarsi nei casi di carcinoma surrenalico o anche nei casi da ACTH ectopico. Nel CD il 25-35% dei casi sottoposti a intervento chirurgico viene trattato farmacologicamente dopo la chirurgia per recidiva o persistenza di malattia. In questi casi pasireotide ha la sua indicazione d'elezione.

Nella fase post-chirurgica la scelta del farmaco è influenzata dalle condizioni cliniche del paziente, ma risente della durata prevista del trattamento. Con gli inibitori della steroidogenesi (metirapone, chetoconazolo) sono riportati *follow-up* anche di anni che mantengono il controllo sulla produzione di cortisolo. Nei soggetti di sesso maschile, l'inibizione cronica della sintesi degli androgeni causata dal chetoconazolo causa effetti estrogenizzanti.

I farmaci sono utilizzabili anche in combinazione, sia per ridurre più efficacemente l'ipercortisolemia bloccando la cascata sintetica enzimatica a più livelli, sia per impiegare un dosaggio inferiore dei singoli farmaci, minimizzandone gli effetti collaterali.

Nelle forme ipofisarie la terapia farmacologica può essere utilizzata anche nell'attesa dell'efficacia, di durata variabile, della terapia radiante (2).

Trattamento medico come unica terapia

Pur essendo il trattamento chirurgico centrale nella gestione del paziente con CS, alcuni pazienti non possono essere sottoposti all'intervento e vengono trattati solo con terapia medica, come nei casi con una massa tumorale non accessibile, nelle forme neoplastiche metastatiche di stadio avanzato, nei casi in cui le condizioni generali del paziente appaiono compromesse e, infine, nel caso in cui il paziente rifiuti o non sia candidabile all'intervento chirurgico (3).

La scelta della terapia farmacologica si basa sulla forma eziologica, sulle condizioni generali del paziente, sulla gravità della forma clinica, sulla rapidità d'azione e sulla tollerabilità dei farmaci, in considerazione di un possibile trattamento prolungato nel tempo.

Nei pazienti *responder* può essere valutata la prosecuzione del trattamento a dosaggi più bassi.

Nei pazienti non *responder*, o pauci-responsivi o che nel tempo subiscono un *escape*, il farmaco di prima scelta può essere sostituito o associato a un altro farmaco.

Il trattamento farmacologico può essere modificato anche in caso di problemi di tollerabilità.

La sostituzione o l'associazione farmacologica sono decise su base individuale.

La poli-terapia potrebbe trovare indicazione qualora il tentativo con un secondo preparato farmacologico risulti poco efficace. L'associazione potrebbe considerare l'abbinamento di farmaci con diversa rapidità d'azione, ad esempio farmaci a rapido effetto (metirapone e/o chetoconazolo) associati a farmaci più lenti (come mitotano) (4), come è stato verificato in un gruppo di pazienti con CD.

Nel CD è stata sperimentata l'associazione tra farmaci con meccanismi d'azione diversi come chetoconazolo (farmaco inibitore della steroidogenesi) associato a cabergolina e pasireotide (farmaco ad azione diretta sul tumore) (5).

CONCLUSIONI

Il trattamento dell'ipercortisolismo endogeno (ACTH-dipendente e -indipendente) sta vivendo un periodo di rinnovamento grazie alla presenza di nuove opzioni terapeutiche autorizzate per la specifica indicazione.

La gestione terapeutica è riservata ai centri specialistici. Le molecole oggi a disposizione del medico hanno proprietà farmacologiche e meccanismi d'azione molto diversi, così come controindicazioni, in alcuni casi, peculiari. Tutto ciò porta a un utilizzo "personalizzato" della terapia farmacologica, in base alle caratteristiche cliniche e al momento della storia clinica del paziente in cui deve agire il trattamento medico.

Ruotando attorno all'atto chirurgico, momento centrale della gestione del paziente, sono particolarmente delicati il periodo pre-operatorio, post-operatorio, e, ovviamente, il trattamento dei casi che, per diverse ragioni, non sono affrontabili chirurgicamente.

Le difficoltà e il ritardo diagnostico fanno arrivare all'atto chirurgico pazienti con complicanze internistiche spesso rilevanti. La possibilità di "controllare" la malattia e i suoi sintomi prima dell'intervento chirurgico, in tempi rapidi, è quindi di fondamentale importanza.

Nel caso delle recidive post-chirurgiche, il trattamento farmacologico deve poter rispondere a esigenze di durata del trattamento molto variabili, essendo utilizzato in attesa di un secondo intervento o dell'effetto terapeutico della terapia radiante, o, addirittura, come unica opzione.

La terapia farmacologica assume infine un ruolo centrale, laddove rappresenta l'unica possibilità percorribile.

Infine nei casi non *responder* o di *escape* al trattamento medico, la presenza di più opzioni farmacologiche, diverse tra loro, permette eventuali combinazioni o sostituzioni, come nel caso di effetti collaterali non gestibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 2454-62](#).
2. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 1307-18](#).
3. Nieman LK. Update in the medical therapy of Cushing's disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [2013, 20: 330-4](#).
4. Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2796-804](#).
5. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* [2010, 362: 1846-8](#).

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

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

		Riassunto delle possibili applicazioni dei farmaci attualmente approvati in Italia nei diversi percorsi di utilizzo					
		PAZIENTI CON IPERCORTISOLISMO	CATEGORIE SPECIALI				
			Donne con irsutismo	Pre-esistente danno epatico	Trattamento immediato per ipercortisolismo severo	Gravidanza	Pediatria
Fase pre-chirurgica	Forme ectopiche	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
	Forme ipofisarie	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
	Forme surrenaliche	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
Fase post-chirurgica	Forme ectopiche	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
	Forme ipofisarie	Pasireotide	Pasireotide	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
	Forme surrenaliche	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
Trattamento medico esclusivo*	Forme ectopiche	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
	Forme ipofisarie	Pasireotide	Pasireotide	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo
	Forme surrenaliche	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo	Chetoconazolo

*in caso di trattamento chirurgico non eseguibile o rifiuto del paziente

Chetoconazolo	Metopirone	Cheto/Meto	Pasireotide
---------------	------------	------------	-------------



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