



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

INDICE

Premesse

Introduzione

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

Terapia medica

- Schede sulle opzioni farmacologiche
- Percorsi di utilizzo

Conclusioni

PREMESSE

La sindrome di Cushing (forme ACTH-dipendenti: legate alla secrezione di ACTH da parte di un adenoma ipofisario nosograficamente nota come malattia di Cushing o da parte di un tumore ectopico, e forme ACTH-indipendenti) è una malattia rara e il management terapeutico dei pazienti affetti va riservato ai centri che si occupano specificatamente di questa patologia.

L'approccio terapeutico alla sindrome di Cushing è prevalentemente chirurgico, collocandosi il trattamento farmacologico nelle fasi che precedono o seguono l'intervento, nelle recidive e nei casi non suscettibili di terapia chirurgica.

Fino ad ora i farmaci impiegati in tali patologie venivano utilizzati in accordo alla legge 648/96 che consente di erogare a carico del S.S.N. (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;*
- medicinali ancora non autorizzati, ma sottoposti a Sperimentazione clinica;*
- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.*

Oggi ci sono farmaci con indicazione specifica nell'ambito della sindrome di Cushing (forme ACTH-dipendenti e ACTH-indipendenti) e lo specialista si trova a poter operare delle scelte di trattamento, guidate primariamente dalla forma eziologica, ma anche da molti altri fattori dipendenti dalle caratteristiche del paziente. La terapia farmacologica della sindrome di Cushing è quindi destinata a divenire negli anni una terapia personalizzata.

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

INTRODUZIONE

Epidemiologia sul territorio italiano

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

Una pubblicazione risalente a più di venti anni fa stimava per l'Italia settentrionale un tasso d'incidenza di 0.7 casi su milione per anno per la malattia di Cushing¹; sulla base di altri studi condotti in Europa, si può stimare, per la sindrome di Cushing, un'incidenza variabile da 0.7 a 2.4 casi per milione^{2,3}.

Relativamente alla prevalenza, sono disponibili dati sulla malattia di Cushing con una stima di 39.1 casi per milione³; nel portale delle Malattie Orfane (Orphanet) per la sindrome di Cushing è riportata una prevalenza molto variabile da 10 a 90 casi su milione⁴. Il Registro Europeo Ercusyn (European Register on Cushing's Syndrome) indica che la percentuale sul totale dei casi attribuibile alla malattia di Cushing è pari al 66%⁵.

Applicando i dati epidemiologici sopra riportati ai dati demografici della popolazione italiana generale, si possono stimare in Italia per la sindrome di Cushing circa 120-150 nuovi casi/anno e una prevalenza di circa 2.537 pazienti (60.782.668, popolazione residente al 31 dicembre 2014, Geodemo ISTAT, <http://demo.istat.it/pop2014/index.html>).

Secondo Ercusyn il rapporto sesso maschile/sesso femminile 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 donne⁵.

Alla luce dei dati epidemiologici la sindrome di Cushing è considerata una malattia rara secondo il Regolamento dei Farmaci Orfani (EC N.141/2000) che definisce per le malattie rare una prevalenza minore a 5 casi su 10.000 persone.

Il *trend* epidemiologico della sindrome di Cushing sembra in aumento, probabilmente grazie ad un miglioramento delle capacità diagnostiche⁶. Infatti, laddove le forme *overt* sono rare, quelle *mild* sono più frequenti e spesso misconosciute, nascoste tra casi di ipertensione resistenti 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 forma ipofisaria è stata descritta nel 1932 dal neurochirurgo americano Harvey Williams Cushing.

L'eccesso di produzione di glucorticoidi da parte della corteccia surrenalica che caratterizza la patologia di Cushing può essere dovuta a diverse cause^{7,8,9,10}.

- Iperproduzione di ACTH (85%)
 - Adenoma ipofisario corticotropo (cosiddetta malattia di Cushing) (circa 70%)
 - Tumore ACTH secernente extraipofisario (circa 15%)
 - Tumore secernente CRH (molto raro)
- Forme ACTH indipendenti (15-20%) dovute ad un eccesso di secrezione di cortisolo da parte di:
 - Adenoma del corticosurrene (circa 10%)
 - Carcinoma del corticosurrene (circa 5%)
 - Iperplasie corticosurrenaliche (rare)
 - Macronodulare
 - Micronodulare isolata
 - Micronodulare bilaterale pigmentata o PPNAD
 - Mista (in pazienti affetti da Mc Cune Albright e Beckwith-Wiedemann)

Da ricordare che, le sindromi di Cushing ACTH-indipendenti più frequentemente incontrate nella pratica clinica, sono in realtà, forme iatrogene da terapia corticosteroidea.

Clinica

Le manifestazioni della sindrome di Cushing (forme ACTH-dipendenti e -indipendenti) sono dovute all'esposizione ad una prolungata ed eccessiva secrezione endogena di cortisolo. La sindrome di Cushing è caratterizzata dall'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (ad eccezione delle forme ectopiche ACTH o CRF secernenti), e ed, in generale, dalla perdita del normale ritmo di secrezione circadiano del cortisolo.

Alcuni segni clinici sono patognomonici di tutte le forme di ipercortisolismo, come ad esempio la *facies* a luna piena e le *striae rubrae*, una disposizione centripeta dell'adipe e il ridotto trofismo della muscolatura degli arti. Altre volte la presentazione della patologia è meno specifica e spesso è 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 neuropsichiatrico: depressione maggiore, disturbi del sonno, aggressività, alterazioni della sfera cognitiva, tendenze suicidarie¹¹;
- 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 cardiovascolare: ipertensione arteriosa, alterazione del quadro lipidico, ateromasia, disionemia (principalmente ipokaliemia), rischio tromboembolico elevato per alterazione parametri emocoagulativi.

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^{12,13,14}.

TERAPIA MEDICA

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

Tabella 1

| | |
|---|---|
| Farmaci attivi a livello ipotalamo ipofisario | <ul style="list-style-type: none">– Neuromodulatori<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 (principalmente pasireotide, octreotide, lanreotide) |
| Farmaci attivi a livello surrenalico | <ul style="list-style-type: none">– Inibitori della steroidogenesi con effetto citotossico (mitotano)– Inibitori della steroidogenesi (metirapone, aminoglutetimide, chetoconazolo, etomidate) |
| Farmaci attivi a livello del recettore periferico dei glucocorticoidi | <ul style="list-style-type: none">– Antagonisti dei glucocorticoidi (mifepristone) |

Schede sulle opzioni farmacologiche

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

- Ketoconazole HRA® (Chetoconazolo)
- Cormeto® (Metirapone)
- Signifor® (Pasireotide),

per le cui specifiche indicazioni si fa riferimento alle successive schede del farmaco.

Il Mitotano (Lysodren®) è un farmaco autorizzato nella indicazione per il trattamento sintomatico del carcinoma corticosurrenalico avanzato (non resecabile, metastatico o recidivo) ma è disponibile in Italia, in accordo alla legge 648/96 anche per la sindrome di Cushing grave.

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

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

Di seguito sono riportate per

- Ketoconazole HRA®
- Cormeto®
- Signifor®

delle brevi schede costituite da estratti letterali delle RCP (Riassunto delle caratteristiche di prodotto) approvate da AIFA.

Le RCP *in extenso* sono disponibili ai seguenti indirizzi:

KETOCONAZOLE HRA®

[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)

CORMETO®

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

SIGNIFOR®

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

CHETOCONAZOLO¹⁵

Il chetoconazolo è un inibitore della steroidogenesi. Deriva dell'imidazolo ed è un potente inibitore della sintesi del cortisolo grazie alla capacità di inibire diversi enzimi del citocromo P450 nelle ghiandole surrenaliche. Il chetoconazolo inibisce prevalentemente l'attività della 17 α -idrossilasi, ma inibisce anche le fasi di 11-idrossilazione, e, a dosaggi più alti, l'enzima di scissione della catena laterale del colesterolo. Il chetoconazolo è quindi un inibitore della sintesi di cortisolo e aldosterone. Il chetoconazolo è inoltre un potente inibitore della sintesi degli androgeni, mediante inibizione dell'attività della C17-20 liasi nei surreni e anche nelle cellule di Leydig. Oltre all'effetto di blocco surrenalico, il chetoconazolo può avere effetti diretti anche sulle cellule tumorali corticotrope in pazienti con malattia di Cushing.

Il chetoconazolo 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 della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni.

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da medici esperti in endocrinologia o medicina interna che abbiano a disposizione opportune strutture di monitoraggio delle risposte biochimiche, poiché la dose deve essere adeguata in modo da soddisfare le esigenze terapeutiche del paziente, in base alla normalizzazione dei livelli di cortisolo.

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

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

L'efficacia e la sicurezza del chetoconazolo nel trattamento della sindrome di Cushing, dovuta a tutte le cause, sono state descritte in diversi studi retrospettivi pubblicati, revisioni dei dati e casi clinici. Oltre 800 pazienti sono stati trattati con chetoconazolo, con durata e modalità di trattamento variabili.

I livelli di cortisolo libero urinario (UFC) si sono normalizzati nel 50% circa dei pazienti che ricevevano chetoconazolo. Le percentuali di risposta variavano tra il 43% e l'80% a seconda degli studi e dei criteri di definizione della risposta. Circa il 75% dei pazienti ha ottenuto una riduzione superiore al 50% dei livelli di UFC durante il trattamento con chetoconazolo rispetto ai livelli pre-terapeutici.

In uno studio retrospettivo condotto su 200 pazienti con malattia di Cushing il 49,3% era controllato, il 23,4% mostrava un controllo parziale con una riduzione almeno del 50% di UFC (senza normalizzazione) ed il 27,2% mostrava livelli di UFC inalterati. Un miglioramento dei segni clinici era presente complessivamente nel 55,2% dei pazienti.

Sono stati valutati i dati relativi a 91 pazienti con sindrome da ACTH ectopico trattati con chetoconazolo, unitamente a 18 casi clinici individuali. In uno studio canadese, su 12 pazienti valutabili, 10 mostravano una riduzione dei livelli di cortisolo libero urinario, ma solo cinque presentavano una risoluzione completa con dosi di chetoconazolo da 400 mg/die a 1200 mg/die.

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

Sono disponibili in letteratura i dati di 17 pazienti con tumori surrenalici e di 2 pazienti con iperplasia adrenocorticale nodulare (NAH) primaria trattati con chetoconazolo, unitamente a 17 casi clinici individuali di pazienti con tumori benigni o maligni o NAH e 2 casi pediatrici con sindrome di McCune Albright. Nella maggior parte dei pazienti è stato notato un miglioramento clinico dopo l'inizio della terapia.

Dati di cinetica

Le concentrazioni plasmatiche massime medie di circa 3,5 µg/ml si raggiungono entro 1-2 ore in seguito alla somministrazione orale di una dose singola da 200 mg assunta durante i pasti.

L'eliminazione plasmatica è bifasica, con un'emivita di 2 ore durante le prime 10 ore e in seguito di 8 ore. 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, di cui il 2-4% come farmaco inalterato. La principale via di eliminazione è attraverso la bile nel tratto intestinale.

Precauzioni e avvertenze:

In circa il 10-15% dei pazienti trattati con chetoconazolo, si osserva un fenomeno di escape che ribadisce la necessità del controllo clinico e biochimico a lungo termine di questi pazienti. Se si verifica tale fenomeno può essere necessario un ulteriore aumento della dose per mantenere i livelli di cortisolo nella norma.

Prima di iniziare il trattamento con chetonazolo è obbligatorio misurare gli enzimi epatici (ASAT, ALAT, gammaGT e fosfatasi alcalina) e la bilirubina. A causa dell'epatotossicità nota del chetoconazolo, il trattamento non deve essere iniziato in

pazienti con livelli di enzimi epatici che superino di oltre 2 volte il limite superiore di normalità.

Durante il trattamento si deve eseguire la misurazione degli enzimi epatici (ASAT, ALAT, gammaGT e fosfatasi alcalina) e della bilirubina:

- con cadenza settimanale per un mese dopo l’inizio del trattamento*
- quindi con cadenza mensile per 6 mesi*
- con cadenza settimanale per un mese ogni volta che si aumenta la dose.*

In caso di incremento degli enzimi epatici uguale o superiore a 3 volte il limite superiore di normalità, 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 criteri medici.

La funzionalità surrenalica deve essere monitorata ad intervalli regolari, dal momento che durante il trattamento può manifestarsi insufficienza surrenalica in condizioni di carenza relativa di cortisolo. I livelli di cortisolo sierico o plasmatico e/o salivare e/o di cortisolo libero urinario devono essere monitorati almeno entro una settimana dall’inizio del trattamento con chetoconazolo, e in seguito periodicamente.

È consigliabile eseguire il monitoraggio degli effetti del farmaco sull’intervallo QTc. L’ECG va eseguito prima dell’inizio della terapia con chetoconazolo, entro una settimana dall’inizio del trattamento ed in seguito quando clinicamente indicato.

Il chetoconazolo è metabolizzato prevalentemente da CYP3A4. Induttori enzimatici possono ridurre significativamente la biodisponibilità di chetoconazolo. Gli inibitori potenti di CYP3A4 possono aumentare la biodisponibilità di chetoconazolo. Chetoconazolo è un inibitore potente di CYP3A4 e può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima. Ciò può e/o prolungare i loro effetti, compresi quelli avversi. 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.

METIRAPONE¹⁶

Metirapone agisce inibendo la sintesi degli adrenocorticosteroidi. Riduce la produzione di cortisolo e corticosterone inibendo la reazione di 11 β -idrossilazione nella corteccia surrenale. L'eliminazione del forte meccanismo di feedback negativo esercitato dal cortisolo determina un aumento della produzione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte dell'ipofisi. Il blocco continuo delle fasi enzimatiche che portano alla produzione di cortisolo e corticosterone induce un aumento marcato della secrezione corticosurrenale dei loro precursori immediati, 11-desossicortisolo e desossicorticosterone, che sono deboli soppressori del rilascio di ACTH, e un corrispondente aumento dei livelli plasmatici di questi steroidi e dei loro metaboliti nelle urine. Questi metaboliti possono essere individuati facilmente determinando i livelli urinari dei 17-idrossicorticosteroidi (17-OHCS) o degli steroidi 17-chetogenici (17-KGS).

Il metirapone autorizzato in Italia è commercializzato in capsule molli da 250 mg, e in confezioni da 50 capsule (CORMETO®) ed è indicato (oltre che come test diagnostico per la carenza di ACTH e nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente) per la gestione dei pazienti con sindrome di Cushing endogena. Il farmaco va assunto per via orale.

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

Dopo alcuni giorni dall'inizio del trattamento la dose giornaliera deve essere aggiustata per abbassare i livelli medi di cortisolo plasmatico/sierico e/o i livelli di cortisolo libero nelle urine delle 24 ore 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.

Alla soppressione completa della produzione di cortisolo ottenuta con metirapone è possibile aggiungere una terapia corticosteroidica sostitutiva fisiologica (regime block and replace). Questa 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 circolanti di cortisolo e in via potenziale ipocortisolismo/iposurrenalismo.

Pertanto è necessario monitorare e istruire i pazienti sui segni e sui sintomi associati a ipocortisolismo (p. es. debolezza, affaticamento, anoressia, nausea, vomito, ipotensione, iperkaliemia, iponatremia, ipoglicemia). In caso di ipocortisolismo documentato potrebbe essere necessaria una terapia sostitutiva temporanea a base di steroidi esogeni (glucocorticoidi) e/o la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Cormeto®.

Dati di cinetica

Il metirapone è assorbito rapidamente (i picchi delle concentrazioni plasmatiche vengono raggiunte un'ora dopo la somministrazione orale) ed eliminato dal plasma in seguito a somministrazione orale. Metirapol, la forma ridotta di metirapone, è il principale metabolita attivo. Otto ore dopo una singola dose orale il rapporto di metirapone/metirapol nel plasma è 1:1,5. L'emivita di eliminazione plasmatica di metirapone è di circa 2 ore dalla somministrazione orale.

Precauzioni ed avvertenze:

*Durante il trattamento con Cormeto® i pazienti con sindrome di Cushing ectopica sono a rischio di infezioni opportunistiche come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Per questa popolazione è possibile valutare un trattamento profilattico appropriato.*

Il trattamento a lungo termine con Cormeto® può provocare ipertensione a causa dell'eccesso di secrezione di desossicorticosterone.

Tra le reazioni avverse al farmaco sono comuni capogiri, sedazione, cefalea, nausea e vomito, rare irsutismo e dermatite allergica.

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

Non esistono o sono in numero limitato dati relativi all'uso di metirapone in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva. Cormeto® non è raccomandato durante la gravidanza salvo in caso di chiara necessità (in questo caso occorre monitorare la pressione arteriosa e gestire l'ipertensione con misure appropriate) e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

PASIREOTIDE¹⁷

Il pasireotide è un esapeptide ciclico, analogo della somatostatina iniettabile. Come gli ormoni peptidici naturali somatostatina-14 e somatostatina-28 (conosciuti anche come fattori inibitori del rilascio della somatotropina [SRIF]) ed altri analoghi della somatostatina, il pasireotide esercita la sua attività farmacologica legandosi ai recettori della somatostatina. Sono conosciuti cinque sottotipi del recettore umano per la somatostatina: hsst1, 2, 3, 4 e 5. Questi sottotipi del recettore, in condizioni fisiologiche normali, sono espressi in diversi tessuti. Gli analoghi della somatostatina si legano ai recettori hsst con diversi gradi di affinità. Il pasireotide si lega con alta affinità a quattro dei cinque hsts. I recettori della somatostatina sono espressi in molti tessuti, specialmente nei tumori neuroendocrini in cui gli ormoni sono secreti in eccesso, incluso l'ACTH nella malattia di Cushing. Studi in vitro hanno mostrato che le cellule dei tumori corticotropi dei pazienti con malattia di Cushing hanno un'alta espressione di hsst5 mentre gli altri sottotipi del recettore non sono espressi o sono espressi a livelli più bassi. Il pasireotide si lega ed attiva quattro dei cinque hsts, specialmente l'hsst5, negli adenomi corticotropi con produzione di ACTH, con conseguente inibizione della secrezione di ACTH.

Il pasireotide attualmente presente in Italia (Signifor®), è commercializzato in fiale da 1 ml contenenti 0,3-0,6-0,9 mg di principio attivo come pasireotide diaspartato, in diverse confezioni contenenti fiale multiple (6,18,30,60 fiale), ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace. Il farmaco va iniettato due volte al giorno per iniezione sottocutanea.

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

Uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di Signifor®: lo studio ha arruolato 162 pazienti che sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere ognuno una somministrazione sottocutanea di 0,6 mg o 0,9 mg di Signifor® due volte al giorno. Al mese 6, la normalizzazione dei livelli medi 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 randomizzati con pasireotide 0,6 mg e 0,9 mg due volte al giorno rispettivamente.

Dati di cinetica:

In volontari sani, pasireotide è rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma è raggiunta entro 0,25-0,5h. La Cmax e l'AUC sono approssimativamente proporzionali alla dose dopo la somministrazione di dosi singole e multiple. Nei pazienti con malattia di Cushing, il 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 della farmacocinetica di popolazione suggerisce che sulla base della Cmax, e AUC, il 90% dello stato stazionario nei pazienti con malattia di Cushing si raggiunge dopo circa 1,5, e 15 giorni, rispettivamente. In volontari sani, il pasireotide è largamente distribuito e la distribuzione tra cellule del sangue e plasma è indipendente dalla concentrazione e dimostra che il pasireotide è primariamente localizzato nel plasma (91%). Il legame alle proteine plasmatiche è moderato (88%) e indipendente dalla concentrazione. Sulla base dei dati in vitro il pasireotide sembra essere un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp (P-glycoprotein). Il pasireotide è metabolicamente molto stabile e dati in vitro mostrano che il pasireotide non è un substrato, inibitore o induttore di qualsiasi principale enzima del CYP450.

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

Precauzioni ed avvertenze:

Sono state frequentemente riportate alterazioni nei livelli di glucosio nel sangue dei volontari sani ed in pazienti trattati con pasireotide; 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 malattia di Cushing con scarso controllo glicemico (come definito da valori di HbA1c >8% durante la terapia antidiabetica) sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate (ad esempio chetoacidosi). I valori della glicemia a digiuno e dell'HbA1c generalmente diminuiscono dopo i 28 giorni successivi all'interruzione del pasireotide, ma rimangono al di sopra dei valori basali.

Lo stato glicemico (glicemia a digiuno/emoglobina A1c [FPG/HbA1c]) deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con pasireotide.

Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica prima del trattamento con pasireotide e dopo una, due, quattro, otto e dodici settimane durante il trattamento. Successivamente la funzionalità epatica deve essere monitorata come clinicamente indicato.

La colelitiasi è una reazione avversa nota associata all'uso prolungato degli analoghi della somatostatina ed è stata frequentemente riportata negli studi clinici con pasireotide. È raccomandata pertanto un'indagine ecografica della cistifellea prima e durante il trattamento.

Deve essere eseguito il monitoraggio per l'effetto sull'intervallo QTc e un ECG prima di iniziare la terapia con Signifor®. Pasireotide deve essere usato con cautela e il rapporto beneficio/rischio attentamente valutato nei pazienti che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QT.

Il trattamento con Signifor® porta ad una rapida soppressione della secrezione di ACTH (ormone adrenocorticotropo) nei pazienti con malattia di Cushing. Una soppressione rapida, completa o quasi completa di ACTH può portare ad una diminuzione dei livelli di cortisolo in circolo e potenzialmente ad un transitorio ipocortisolismo/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 (ad esempio TSH/T4 libero, 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.

| | PASIREOTIDE | METIRAPONE | CHETOCONAZOLO |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Indicazioni da RCP | Trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace. | Per la gestione dei pazienti con sindrome di Cushing endogena Test diagnostico per la carenza di ACTH e nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente. | Trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni |
| Monitoraggio e avvertenze | Lo stato glicemico (glicemia a digiuno/emoglobina A1c [FPG/HbA1c]) deve essere valutato prima di iniziare il trattamento. Monitoraggio della funzionalità epatica. Indagine ecografica della cistifellea prima e durante il trattamento. Monitoraggio per l'effetto sull'intervallo QTc ed ECG prima del trattamento Monitoraggio delle funzioni ipofisarie (ad esempio TSH/T4 libero, GH/IGF-1) prima e periodicamente durante la terapia | 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. | Epatotossicità: il trattamento non deve essere iniziato se i livelli di enzimi epatici > 2 volte il limite. Prima di iniziare il trattamento e durante bisogna effettuare un monitoraggio epatico La funzionalità surrenalica deve essere monitorata ad intervalli regolari. Monitoraggio per l'effetto sull'intervallo QTc con ECG prima dell'inizio della terapia e entro una settimana dall'inizio del trattamento. Interazioni farmacologiche multiple |
| Eventi avversi comuni o molto comuni | Insufficienza corticosurrenalica, iperglicemia, diabete mellito, diminuzione dell'appetito, diabete mellito di tipo 2, aumento dell'emoglobina glicosilata, della gamma-glutamilttransferasi, dei livelli di alanina aminottransferasi, della lipasi, dell'amilasi nel sangue, prolungamento del tempo di protrombina mal di testa, 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 | Capogiri, sedazione, cefalea, ipotensione, nausea, vomito | Nausea, dolore addominale, vomito, diarrea, insufficienza surrenalica, test di funzionalità epatica anormale e enzima epatico aumentato, prurito, eruzione cutanea |

Percorsi di utilizzo del trattamento farmacologico

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

La terapia chirurgica, ove possibile, è l'approccio primario nel trattamento della sindrome di Cushing (forme ACTH-dipendenti e -indipendenti) attraverso chirurgia dell'ipofisi¹⁴, 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:

- TRATTAMENTO MEDICO IN FASE PRE-CHIRURGICA
- TRATTAMENTO MEDICO IN FASE POST-CHIRURGICA

Talvolta però il trattamento chirurgico non è eseguibile tempestivamente o non è risolutivo a lungo termine, oppure presenta delle controindicazioni legate al compromesso stato di salute del soggetto. Pertanto è necessario rivolgersi al trattamento farmacologico da istituire in ragione delle condizioni cliniche del paziente.

- TRATTAMENTO MEDICO

I tre scenari sono brevemente analizzati di seguito.

Al termine del capitolo, la tabella 3 che schematizza quanto presente nelle RCPs dei farmaci attualmente autorizzati in Italia applicandolo ai percorsi di utilizzo riportati.

Trattamento medico in fase pre-chirurgica

Il trattamento medico pre-chirurgico è tendenzialmente di breve durata, e volto a ridurre l'ipercortisolemia e i sintomi conseguenti per preparare adeguatamente il paziente all'atto operatorio. Diversi sono i fattori che ne influenzano la scelta: in primis la forma eziologica di base, quindi le condizioni generali e lo stato di gravità clinica del paziente infine, la rapidità d'azione nel ridurre i livelli di cortisolo da parte del preparato farmacologico da utilizzare. Quest'ultimo punto, riveste una particolare importanza nel ridurre i tempi necessari a rendere il paziente eleggibile 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 severi, 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 alla terapia chirurgia in tempi brevi, il trattamento medico può servire a mantenere stabilizzato il paziente.

Secondo un recente *consensus statement* sulle forme di sindrome di Cushing ACTH-dipendenti¹⁴ la maggior parte delle esperienze nella terapia medica prechirurgica sono state acquisite con gli inibitori della steroidogenesi, come chetoconazolo e metirapone. Questi farmaci risultano efficaci, in maniera dose dipendente, nella maggior parte dei pazienti, e sono utili, nella maggior parte dei casi, nel mitigare rapidamente i sintomi gravi della malattia di base. In particolare la rapidità d'azione e la maneggevolezza del metirapone è utile nei casi di forme con ipercortisolemia severa. Agli esclusivi fini di una rapida gestione preoperatoria bisogna però considerare la necessità di monitoraggio epatico intensivo, richiesto per il chetoconazolo.

Trattamento medico in fase post-chirurgica

Malgrado l'intervento chirurgico, possono presentarsi:

- Recidive da adenoma surrenalico
- Recidive da carcinoma surrenalico
- Recidive da adenoma ipofisario
- Recidive da tumori non ipofisari secernenti ACTH

Le recidive sono molto rare nel caso di adenoma surrenalico, ma possono presentarsi quando si interviene su un carcinoma o anche nei casi di iperproduzione di ACTH ectopico. Nella malattia di Cushing, circa un 25-35% dei casi sottoposti ad intervento chirurgico sono trattati farmacologicamente dopo la chirurgia per ricorrenza o persistenza della malattia. Quale trattamento farmacologico su base eziopatogenetica, pasireotide ha la sua indicazione d'elezione in questi casi.

Nella fase postchirurgica la scelta del farmaco è influenzata dalle condizioni cliniche del paziente, ma risente della durata prevista del trattamento.

Esperienze di uso a lungo termine si hanno con gli inibitori della steroidogenesi, sia metirapone che chetoconazolo, che sono riportati mantenere il controllo sulla produzione di cortisolo per follow up anche di anni. Nei soggetti di sesso maschile, l'inibizione della sintesi degli androgeni dovuta al chetoconazolo, nel lungo periodo, è causa di effetti estrogenizzanti. Tali farmaci sono anche utilizzabili per terapie di combinazione, sia al fine di ridurre più efficacemente l'ipercortisolemia, bloccando la cascata sintetica enzimatica a più livelli, sia per impiegare un dosaggio inferiore dei singoli farmaci minimizzandone quindi l'impatto metabolico.

La terapia farmacologica può essere utilizzata anche nella latenza, di durata variabile, dell'efficacia terapeutica della terapia radiante nelle forme ipofisarie¹⁸.

Trattamento medico

Pur essendo il trattamento chirurgico centrale nel *management* del paziente con sindrome di Cushing alcuni pazienti non possono essere sottoposti all'intervento e vengono trattati solo con terapia medica. Si tratta ad esempio di casi con una massa tumorale non accessibile o nelle forme neoplastiche metastatiche di stadio avanzato, nei casi in cui le condizioni sistemiche del paziente appaiono compromesse e infine nel caso in cui il paziente rifiuti o non sia candidato all'intervento chirurgico¹⁹.

In tali casi le uniche possibilità sono date dal trattamento farmacologico.

Ancora una volta 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 *responders* può essere presa in considerazione una prosecuzione del trattamento a dosaggi più bassi.

In caso di pazienti *non responders*, o pauciresponsivi o di pazienti che, nel tempo, subiscono un *escape*, il farmaco di prima scelta può essere sostituito o associato ad un altro farmaco.

Anche in caso di problemi di tollerabilità il trattamento farmacologico può essere modificato.

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

La politerapia 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, come ad esempio farmaci il cui effetto si manifesti in tempi brevi (metirapone e/o chetoconazolo) a un farmaco più lento (come mitotano)²⁰, come è stato testato in un gruppo di pazienti con malattia di Cushing.

Nella malattia di Cushing, è stata sperimentata l'associazione tra farmaci con meccanismi d'azione diversi come chetoconazolo (farmaco inibitore della steroidogenesi) associato a cabergolina e pasireotide (*farmaco tumor-direct*)²¹.

Tabella 3 - Riassunto della possibili applicazioni dei farmaci attualmente approvati in Italia nei diversi percorsi di utilizzo.

| | | PAZIENTI CON IPERCORTISOLISMO | CATEGORIE SPECIALI CON IPERCORTISOLISMO | | | | |
|--|--|-------------------------------|---|---|---|------------|------------------------|
| | | | Donne con Insulismo | Pazienti con preesistente danno epatico | Pazienti con ipercortisolismo severo che necessita di trattamento immediato | Gravidanza | Popolazione pediatrica |
| TRATTAMENTO MEDICO IN FASE PRE-CHIRURGICA | Forme ectopiche | KETO/METO | METO | KETO | METO | | |
| | Forme ipofisarie (malattia di Cushing) | KETO/METO | METO | KETO | METO | | |
| | Forme surrenaliche | KETO/METO | METO | KETO | METO | | |
| TRATTAMENTO MEDICO IN FASE POST-CHIRURGICA | Forme ectopiche | KETO/METO | METO | KETO | METO | | |
| | Forme ipofisarie (malattia di Cushing) | PASIREOTIDE | PASIREOTIDE | KETO | METO | | |
| | Forme surrenaliche | KETO/METO | METO | KETO | METO | | |
| TRATTAMENTO MEDICO * | Forme ectopiche | KETO/METO | METO | KETO | METO | | |
| | Forme ipofisarie (malattia di Cushing) | PASIREOTIDE | PASIREOTIDE | KETO | METO | | |
| | Forme surrenaliche | KETO/METO | METO | KETO | METO | | |

*In caso di trattamento chirurgico non eseguibile e/o rifiuto paziente.

KETO/METO

PASIREOTIDE

KETO

METO

CONCLUSIONI

Il trattamento dell'ipercortisolismo ACTH-dipendente e -indipendente sta vivendo, un periodo di rinnovamento grazie alla presenza di nuove opzioni terapeutiche autorizzate per la specifica indicazione. Le sfide, per il medico che deve gestire questi pazienti, sono numerose e impegnative e 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 conduce ad un utilizzo "personalizzato" della terapia farmacologica, in base alle caratteristiche cliniche e al momento della storia clinica del paziente in cui il trattamento medico deve agire.

Ruotando attorno all'atto chirurgico, momento centrale della gestione del paziente con ipercortisolismo ACTH-dipendente e -indipendente, risultano di particolare

delicatezza il periodo pre-operatorio, post-operatorio, e, ovviamente, il trattamento dei casi, per diverse ragioni, non affrontabili chirurgicamente.

Le difficoltà nell'identificazione dei pazienti affetti ed il percorso a volte molto lungo, prima di giungere ad una diagnosi di certezza, fanno arrivare all'atto chirurgico pazienti con problematiche di tipo internistico spesso rilevanti. La possibilità di "controllare" la malattia e il suo corredo sintomatologico prima dell'intervento chirurgico, in tempi rapidi, è quindi di fondamentale importanza. Nel caso delle recidive post chirurgiche il trattamento farmacologico deve poter rispondere ad 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 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, vol 5, pp 159–168. Eds G Faglia, P Beck-Peccoz, B Ambrosi, P Travaglini & A Spada. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991
- ² Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U 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.orphana.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](http://www.orphana.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, Toth M, Strasburger CJ et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics Eur J Endocrinol. 2011;165:383-92. doi: 10.1530/EJE-11-0272. Epub 2011 Jun 29
- ⁶ Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. J Am Board Fam Med. 2012;25:199-208. doi: 10.3122/jabfm.2012.02.110227
- 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, Guillaume B, Girard F, Luton JP 2002 Cushing's disease. In: Melmed S, ed. The pituitary. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell; 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 Nov;71(5):703-5. doi: 10.1016/j.mehy.2008.05.036. Epub 2008 Sep 17.
- ¹² Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: a Consensus Statement J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;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, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: a Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2454-62
- ¹⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf
- ¹⁶ https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002235_043094_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
- ¹⁷ https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001534_042032_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
- ¹⁸ 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. doi: 10.1210/jc.2012-3200. Review. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3091
- ¹⁹ Nieman LK Update in the medical therapy of Cushing's disease Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20:330-4
- ²⁰ Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF 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. doi: 10.1210/jc.2011-0536. Epub 2011 Jul 13.
- ²¹ 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; 362:1846-1848.