

## Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study

Ferriere A, Cortet C, Chanson P, Delemer B, Caron P, Chabre O, Reznik Y, Bertherat J, Rohmer V, Briet C, Raingeard I, Castinetti F, Beckers A, Vroonen L, Maiter D, Cephise-Velayoudom FL, Nunes ML, Haissaguerre M, Tabarin A.

*Eur J Endocrinol. 2017 176(3):305-314.*

### RIASSUNTO

**Objective:** The efficacy of cabergoline in Cushing's disease (CD) is controversial. The aim of this study was to assess the efficacy and tolerability of cabergoline in a large contemporary cohort of patients with CD. **Design:** We conducted a retrospective multicenter study from thirteen French and Belgian university hospitals. **Methods:** Sixty-two patients with CD received cabergoline monotherapy or add-on therapy. Symptom score, biological markers of hypercortisolism and adverse effects were recorded. **Results:** Twenty-one (40%) of 53 patients who received cabergoline monotherapy had normal urinary free cortisol (UFC) values within 12 months (complete responders), and five of these patients developed corticotrophic insufficiency. The fall in UFC was associated with significant reductions in midnight cortisol and plasma ACTH, and with clinical improvement. Compared to other patients, complete responders had similar median baseline UFC (2.0 vs 2.5xULN) and plasma prolactin concentrations but received lower doses of cabergoline (1.5 vs 3.5 mg/week,  $P < 0.05$ ). During long-term treatment (>12 months), cabergoline was withdrawn in 28% of complete responders because of treatment escape or intolerance. Overall, sustained control of hypercortisolism was obtained in 23% of patients for 32.5 months (19-105). Nine patients on steroidogenesis inhibitors received cabergoline add-on therapy for 19 months (1-240). Hypercortisolism was controlled in 56% of these patients during the first year of treatment with cabergoline at 1.0 mg/week (0.5-3.5). **Conclusions:** About 20-25% of CD patients are good responders to cabergoline therapy allowing long-term control of hypercortisolism at relatively low dosages and with acceptable tolerability. No single parameter, including the baseline UFC and prolactin levels, predicted the response to cabergoline.

### COMMENTO

Questo ampio studio retrospettivo, condotto in 13 ospedali universitari di Belgio e Francia, si è posto come obiettivo quello di valutare efficacia e tollerabilità di cabergolina, sia in monoterapia che in *add-on* ad inibitori della steroidogenesi surrenalica, in pazienti affetti da malattia di Cushing. Complessivamente sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi a 62 pazienti con malattia di Cushing trattati con cabergolina dal 2003 al 2015 (53/62 in monoterapia e 9/62 in *add-on*).

Il controllo di malattia è stato valutato sulla base di criteri clinici e biochimici.

In merito ai criteri clinici è stato utilizzato uno score clinico che rispecchiasse gravità dei segni/sintomi propri dell'ipercortisolismo endogeno (irsutismo, obesità, gibbo dorsale, ipokaliemia, strie rubrae, miopatia prossimale, fragilità cutanea, intolleranza glucidica/diabete mellito, ipertensione arteriosa, disturbi psichiatrici) ed il loro andamento in corso di terapia con cabergolina. Dal punto di vista biochimico sono stati valutati: cortisolo libero urinario delle 24 ore (UFC), ACTH plasmatico mattutino, cortisolo sierico notturno, curva giornaliera del cortisolo sierico e prolattina. La normalizzazione dell'UFC in due valutazioni consecutive o lo sviluppo di insufficienza surrenalica erano considerati indice di risposta completa al trattamento. I pazienti che invece riducevano l' UFC  $\geq 50\%$ , senza normalizzarlo, erano considerati parzialmente responsivi al trattamento.

I risultati dello studio mettono in evidenza come cabergolina in monoterapia si associ ad una risposta completa a 12 mesi nel 40% dei pazienti, al dosaggio mediano settimanale di 1.5 mg (0.5-4 mg/settimana). La normalizzazione dell'UFC si associava a significativa riduzione di tutti gli altri indici biochimici di malattia valutati così come ad una significativa riduzione del *clinical score* e ad un miglioramento del peso corporeo, del profilo pressorio e dell'assetto glucidico. La normalizzazione dell'UFC era raggiunta nella maggior parte dei pazienti entro i primi 6 mesi di trattamento. Il 7% dei pazienti otteneva invece una risposta parziale mentre nei restanti pazienti (53%) il trattamento con cabergolina non si associava ad alcun beneficio.

I pazienti *responders* al trattamento presentavano livelli sovrapponibili di UFC e prolattina al basale rispetto ai *non-responders* e non emergeva correlazione tra il dosaggio di cabergolina e il decremento dei livelli di UFC.

Nel lungo-termine (19–105 mesi) il 23% dei pazienti manteneva il controllo clinico e biochimico di malattia al dosaggio mediano di cabergolina di 1.5 mg/settimana (0.5–3.5 mg/settimana) mentre nel 28% il trattamento veniva interrotto per *escape* o intolleranza.

In merito all'impiego di cabergolina in *add-on* ad inibitori della steroidogenesi surrenalica, il 56% dei pazienti mostrava una risposta completa alla terapia combinata nel primo anno di trattamento al dosaggio mediano di cabergolina di 1 mg/settimana (0.5–3.5 mg/settimana).

Il principale punto di forza dello studio è senza dubbio la numerosità dei pazienti valutati, la più ampia presente ad oggi in letteratura. Il principale limite, la natura retrospettiva dello stesso e conseguentemente la mancanza di un disegno standardizzato relativamente a tempi di monitoraggio, dosi di cabergolina e successiva titolazione.

I risultati appaiono in linea con precedenti studi prospettici, suggerendo efficacia e sicurezza di cabergolina in un sottogruppo selezionato di pazienti, indipendentemente dal grado iniziale di ipercortisolismo. In assenza di criteri clinici in grado di predire al momento la risposta al trattamento, appare indicato iniziare cabergolina al dosaggio di 1.5–2 mg/settimana considerando poco probabile una risposta in assenza di significativa riduzione dell'UFC dopo 1-2 mesi di trattamento al dosaggio di 4 mg/settimana. Indispensabile il monitoraggio periodico, biochimico e clinico, anche nel lungo termine per la possibilità di insufficienza surrenalica o *escape*.

*Laura Trementino*

*Ospedale di Stato della Repubblica di San Marino*

*Modulo Funzionale di Malattie Endocrino-Metaboliche*

*San Marino (RSM)*

*e-mail: [laura.trementino@gmail.com](mailto:laura.trementino@gmail.com)*