

## KETOCONAZOLO NELLA SINDROME DI CUSHING: VALE LA PENA PROVVARLO?

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Il ketoconazolo (Kc) è un derivato imidazolico sviluppato come agente anti-micotico, che inibisce la sintesi di colesterolo, steroidi sessuali e cortisolo. Per queste proprietà è ampiamente utilizzato nel trattamento della sindrome di Cushing. Precedenti studi ne hanno già validato l'efficacia, con un buon profilo di tolleranza; gli effetti collaterali sono soprattutto eruzioni cutanee e disturbi gastro-intestinali, tra i quali la disfunzione epatica, riscontrabile nel 10% dei pazienti, sembra essere il più rilevante. Gli studi effettuati finora sono però basati su un numero ristretto di pazienti e su un *follow-up* limitato, cosa che non ha permesso di stabilire quale sia il reale rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo di questo farmaco nei pazienti con sindrome di Cushing. A causa della tossicità epatica, recentemente l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ne hanno raccomandato la **sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio in tutta l'Unione Europea come anti-micotico**. L'EMA, consapevole del suo importante uso nella sindrome di Cushing, per garantire che i pazienti con sindrome di Cushing in terapia non fossero lasciati senza trattamento, ha affermato che **le autorità nazionali competenti potessero rendere disponibili tale farmaco in condizioni controllate** per garantire il trattamento di questi pazienti.

Anche per chiarire meglio i limiti del suo utilizzo, Castinetti et al hanno recentemente condotto uno studio per valutarne efficacia e tollerabilità. Si tratta di uno studio retrospettivo, condotto in centri di riferimento di terzo livello, nel quale sono stati inclusi 200 pazienti con malattia di Cushing trattati con Kc: 40 pazienti lo hanno ricevuto prima dell'intervento, 32 come trattamento primario (rifiuto o impossibilità di intervento chirurgico) e 128 come trattamento di seconda linea. Il *follow-up* è stato condotto utilizzando la cortisoluria 24 ore (CLU), i segni clinici di ipercortisolismo (peso, valori pressori, glicemia) e funzione epatica. Il primo controllo del CLU è stato effettuato in un periodo variabile fra 1 e 4 settimane.

Sono stati considerati **controllati** i pazienti con normale CLU in due dosaggi consecutivi, **controllati parzialmente (miglioramento)** quelli con una riduzione di CLU > 50%, **non controllati** quando la riduzione di CLU risulta < 50%, oppure in caso di intolleranza al farmaco. All'ultima visita è stato considerato indice di miglioramento dei valori pressori una riduzione di almeno 10 mmHg della pressione sistolica e/o diastolica nei pazienti ipertesi, e un miglioramento del controllo glicemico quando almeno uno dei seguenti parametri veniva rispettato: riduzione della dose di insulina (>10% della dose totale), riduzione del numero di farmaci per il trattamento del diabete, riduzione dei valori di HbA1c senza aggiunta di ulteriori farmaci. La tabella mostra i risultati.

Risultati		
	Controllo	Miglioramento
<b>Trattamento pre-chirurgico</b>	48.7%	50%
<b>Trattamento primario</b>	50%	67.8%
<b>Trattamento post-chirurgico</b>	49.2%	50%

La percentuale di successo si è mantenuta analoga nel tempo, anche nel gruppo di pazienti trattati per più di 24 mesi.

Per quanto riguarda l'**aderenza** terapeutica, i pazienti ancora in trattamento all'ultima visita erano 42. Le principali ragioni di interruzione del trattamento sono state:

- mancanza di efficacia nel 26.8%;
- iniziale successo terapeutico con un successivo fallimento nel 6.9%;
- effetti collaterali nel 25.6%.

La valutazione della **funzionalità epatica** ha mostrato un incremento lieve degli enzimi epatici nel 13.5% e il rialzo > 5 volte il limite superiore di normalità nel 2.5%. Non sono state osservate epatiti fatali.



Giuseppe Reimondo ([giuseppe.reimondo@unito.it](mailto:giuseppe.reimondo@unito.it)) & Marcella Coletta  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna 1 a Indirizzo Endocrinologico,  
AOU San Luigi di Orbassano, Università di Torino

A cura di:  
Renato Cozzi

### Conclusioni

I dati ottenuti da questo studio sembrano confermare l'efficacia del Kc nel trattamento della malattia di Cushing.

Diversi studi hanno mostrato come il Kc sia responsabile di danno epatico. Invece in questo studio non è emerso nessun caso di epatite fulminante; solo nel 16% dei casi è stato riportato un incremento degli enzimi epatici, nella maggior parte dei casi di lieve entità e regredito entro 1-2 settimane dalla riduzione del dosaggio o dall'interruzione del trattamento.

In conclusione gli autori ritengono che il bilancio rischio/beneficio sia a favore dell'utilizzo del Kc nei pazienti con malattia di Cushing che richiedono trattamento medico.

### Alcune considerazioni

Il lavoro ha certamente il merito di valutare l'efficacia e gli effetti collaterali del Kc in una casistica ampia, ma il limite maggiore è determinato dalla natura retrospettiva dello studio e da un *follow-up* non omogeneo, che seguiva le abitudini cliniche di ciascuno dei centri di riferimento. Come sottolineato dagli stessi autori, la possibilità di uno studio prospettico controllato appare, tuttavia, assai remota visto che il Kc è ampiamente utilizzato nel trattamento dell'ipercortisolismo da decenni.

**I risultati sono a favore dell'uso del farmaco e confermano che, in casi selezionati, il trattamento medico della malattia di Cushing possa essere una reale opportunità.** Occorre comunque un attento monitoraggio delle complicanze, in particolare a breve termine dall'inizio del trattamento (un **controllo di enzimi epatici settimanale per un mese**) e va considerato come una percentuale rilevante di pazienti abbia sospeso il trattamento in corso di *follow-up* (quasi il 75%, di cui quasi il 60% per inefficacia o comparsa di effetti collaterali).

In ultimo il disegno dello studio non permette una comparazione dei risultati di efficacia e sicurezza del Kc con altri farmaci utilizzati nella malattia di Cushing.

### Bibliografia

1. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? J Clin Endocrinol Metab [2014](https://doi.org/10.1210/jc.2013-3628), DOI <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3628>.
2. Trainer PJ. New options for the medical treatment of Cushing's syndrome. Indian J Endocrinol Metab [2013](https://doi.org/10.4103/1745-8175.12458), [17](https://doi.org/10.4103/1745-8175.12458): 245-8.
3. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. Eur J Endocrinol [2008](https://doi.org/10.1055/e-0000-0000-91-9), [158](https://doi.org/10.1055/e-0000-0000-91-9): 91-9.
4. Chou SC, Lin JD. Long-term effects of ketoconazole in the treatment of residual or recurrent Cushing's disease. Endocr J [2000](https://doi.org/10.1046/j.1479-7528.2000.47.401-6), [47](https://doi.org/10.1046/j.1479-7528.2000.47.401-6): 401-6.
5. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. N Engl J Med [1987](https://doi.org/10.1056/NEJ198703178128), [317](https://doi.org/10.1056/NEJ198703178128): 812-8.
6. Tabarin A, Navarranne A, Guérin J, et al. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's disease and ectopic ACTH syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) [1991](https://doi.org/10.1046/j.1365-2214.1991.34.63-9), [34](https://doi.org/10.1046/j.1365-2214.1991.34.63-9): 63-9.