

**EFFICACIA DI METIRAPONE
NELLA SINDROME DI CUSHING**

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Di recente è stato pubblicato uno studio retrospettivo multicentrico riguardante l'effetto di metirapone (nome commerciale in Italia Cormeto) sul più ampio campione finora pubblicato di pazienti con sindrome di Cushing trattati con questo farmaco (dati raccolti dal 1997 al 2013 in 13 centri in UK).

Tra i **195 pazienti** trattati, 115 erano affetti da malattia di Cushing (CD), 37 da forme da ACTH ectopico (EAS), 43 da carcinoma surrenalico, 10 da adenoma surrenalico e 30 da iperplasia surrenalica ACTH-indipendente.

Sono stati presi in considerazione 4 parametri biochimici per definire l'eucortisolemia e quindi l'efficacia terapeutica:

- la curva media giornaliera dei valori sierici di cortisolemia (CDC): calcolata come media dei prelievi effettuati nel corso della giornata (dai 3 agli 8 punti per paziente); considerata a *target* se < 300 nmol/L (10.9 µg/dL);
- cortisolemia basale ore 9: considerata a *target* se inferiore al limite superiore della norma per il metodo di dosaggio usato o < 600 nmol/L (21.7 µg/dL) se il limite del dosaggio usato era superiore a tale valore;
- cortisolemia basale ore 9 < 331 nmol (12 µg/dL);
- cortisolo libero urinario delle 24 ore (CLU) entro i *range* di riferimento dei dosaggi.

La maggior parte dei pazienti è stata trattata con **metirapone in monoterapia** (164/195) per una durata media di circa 8 mesi. Al termine del *follow-up* sono stati evidenziati significativi miglioramenti dei parametri biochimici presi in considerazione (tab 1).

Tabella 1				
Risultati nell'intera casistica				
	n	Pre-trattamento	Post-trattamento	p
CDC nM/L (µg/dL)	91	722.9 (26.2)	348.6 (12.6)	< 0.001
Cortisolemia h 9 nM/L (µg/dL)	123	882.9 (32.0)	491.1 (17.8)	< 0.0001
CLU nM/24 h (µg/24 h)	37	1483 (537)	453 (164)	0.003

All'ultimo *follow-up* sono stati riscontrati i risultati riportati in tab 2.

Tabella 2			
Risultati all'ultimo follow-up			
	n	A target	In miglioramento
CDC	91	52%	81%
Cortisolemia h 9 < limite superiore della norma < 331 nmol/L (12 µg/dL)	123	83%	86%
		56%	

Tabella 3	
Dose mediana di farmaco (mg/die) secondo patologia	
Malattia di Cushing	1375
Forme da ACTH ectopico	1500
Forme surrenaliche benigne	750
Forme surrenaliche maligne	1250

Nei 124 pazienti in cui il metirapone è stato utilizzato **in preparazione al successivo intervento chirurgico**, la durata media del trattamento è stata di circa 4 mesi e anche in questi casi sono stati evidenziati miglioramenti (tab 4).



	n	Pre-trattamento	Post-trattamento	p
CDC nM/L ($\mu\text{g/dL}$)	70	691.5 (25.1)	351.5 (12.6)	< 0.0001
Cortisolemia h 9 nM/L ($\mu\text{g/dL}$)	82	779.7 (28.3)	495.6 (17.8)	< 0.0001
CLU nM/24 h ($\mu\text{g/24 h}$)	25	1318 (478)	525 (164)	0.008

Malattia di Cushing	1500
Forme da ACTH ectopico	2250
Forme surrenaliche benigne	1000
Forme surrenaliche maligne	1000

Come **trattamento secondario alla chirurgia di base** sono stati invece trattati (per un periodo medio di 17 mesi) con metirapone in mono-terapia 21 pazienti, con dosaggio mediano finale di 1500 mg/die: 17/21 pazienti hanno raggiunto l'eucortisolemia di (6 trattati con *block-and-replace* e 11 con il solo adeguamento di dosaggio)(tab 6).

	n	Pre-trattamento	Post-trattamento	p
CDC nM/L ($\mu\text{g/dL}$)	12	478.5 (17.3)	248.9 (9)	0.001
Cortisolemia h 9 nM/L ($\mu\text{g/dL}$)	17	659.6 (23.9)	281.3 (10.2)	0.002

In 38 pazienti, trattati con metirapone **in monoterapia a lungo termine** (durata media = 18.6 mesi), è stata registrata CDC a *target* nel 72% dei pazienti, cortisolemia < 331 nmol (12 $\mu\text{g/dL}$) nel 77%, cortisolemia inferiore al limite superiore della norma nel 94% dei pazienti e CLU a *target* nel 64% dei pazienti.

Ventinueve pazienti sono stati trattati con metirapone in combinazione, prevalentemente con ketoconazolo o mitotane.

Il trattamento è risultato ben **tollerato**, con eventi avversi lievi e reversibili nel 25% dei pazienti, gastrointestinali o vertigini. Nel 15% dei casi il dosaggio è stato ridotto, in 12 casi (23%) il metirapone è stato sospeso temporaneamente, con risoluzione della sintomatologia in 11 pazienti su 12. Non è stato segnalato iperandrogenismo, solo incremento di acne in un paziente. Molti degli eventi avversi segnalati sono correlati all'iposurrenalismo: in questi casi è stata intrapresa una terapia *block-and-replace*. In 3 pazienti diabetici in terapia è stata riportata ipoglicemia, verosimilmente correlata al miglioramento dell'ipercortisolemia. È stato inoltre effettuato un attento monitoraggio dei livelli di potassiemia, che è significativamente aumentata nel corso del *follow-up* (da 3.68 a 3.9 nmol/L, p = 0.003).

Limiti dello studio: disegno retrospettivo, sebbene sia la più grande casistica studiata.

In **conclusione**: **metirapone** è una terapia **efficace** nel trattamento dell'ipercortisolemia **sia a breve che a lungo termine**. In sintesi **più dell'80%** dei pazienti ha mostrato un **miglioramento** dei parametri biochimici e in media **oltre il 50%** dei pazienti ha raggiunto l'**eucortisolemia**.

Bibliografia

1. Daniel E, et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's Syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. J Clin Endocrinol Metab [2015, DOI: 10.1210/jc.2015-2616](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2616).