Effetto di osilodrostat, un potente inibitore orale della 11-beta-idrossilasi, nella malattia di Cushing: studio di fase II

Emanuela Arvat¹

Publicato online: 9 agosto 2016
© Springer International Publishing AG 2016

Commento a:

Osilodrostat, a potent oral 11-beta-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease.

M. Fleseriu, R. Pivonello, J. Young, A.H. Hamrahian, M.E. Molich, C. Shimizu, T. Tanaka, A. Shimatsu, T. White, A. Hilliard, C. Tian, N. Sauter, B.M. Biller, X. Bertagna.

Pituitary (2016) 19:138–148

La malattia di Cushing è associata a un'aumentata morbilità e mortalità, prevalentemente per patologia cardio-vascolare. La terapia chirurgica di asportazione dell'adenoma ipofisario ACTH-secrente, responsabile dell'ipercortisolismo cronico, rappresenta la terapia di scelta per questa malattia. Tuttavia, la persistenza o la recidiva di malattia sono condizioni frequenti per le quali si ricorre alla la terapia medica. Numerosi approcci terapeutici sono stati sinora sperimentati per il controllo dell'ipercortisolismo cronico, con farmaci che agiscono a vari livelli, inibendo la liberazione di ACTH o di cortisolo.

Osilodrostat è un inibitore dell'11-beta-idrossilasi attivo per via orale, in grado di ridurre la sintesi surrenalica di cortisolo. Il suo effetto risulta più potente e la sua durata d'azione più duratura rispetto ad altri inibitori enzimatici surrenalici.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia di Osilodrostat in un gruppo di pazienti con Malattia di Cushing (19 pz, età 18–75 aa). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un trattamento con il farmaco, con dosi iniziali di

4 o 10 mg/die, aumentato sino a 60 mg/die a seconda della risposta, per 22 settimane. L'efficacia della terapia è stata valutata in termini di percentuale di normalizzazione dei livelli di cortisolemia. Sono poi stati considerati altri parametri, quali il cortisolo salivare notturno, le concentrazioni di ACTH e di androgeni di derivazione surrenalica, nonché parametri clinico-metabolici e volume tumorale.

I livelli di cortisolo urinario si sono ridotti in tutti i pazienti, con un tasso di normalizzazione a 22 settimane del 79%. Il farmaco ha ridotto in maniera variabile i livelli di cortisolo salivare notturno, che tuttavia sono rimasti elevati, mentre si è osservato un aumento delle concentrazioni di ACTH e androgeni. Dal punto di vista clinico, il peso e i livelli pressori si sono mantenuti stabili mentre si sono ridotti i livelli di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi. Gli effetti collaterali più rilevanti sono stati: nausea (31%), diarrea (31%), astenia (31%), insufficienza surrenalica (31%), segni di iperandrogenismo (25%), tutti peraltro di grado lieve. Non è stata osservata alcuna modificazione significativa del volume tumorale.

Nel complesso lo studio dimostra che, in pazienti con ipercortisolismo cronico sostenuto da adenoma ACTH-secrente, Osilodrostat è un farmaco efficace nel controllo della sintesi di cortisolo, inducendo normalizzazione della cortisolemia nella maggior parte dei pazienti trattati senza causare effetti collaterali rilevanti. Va tuttavia rilevato che, pur nella valutazione di un breve follow-up, il mancato miglioramento della sintomatologia clinica e l'insorgenza di segni di iperandrogenismo in alcune pazienti pone l'interrogativo sulla reale applicazione clinica del farmaco, che andrà verificata su coorti di pazienti più ampie e con follow-up prolungato.

✉ E. Arvat
emanuela.arvat@unito.it

¹ Divisione di Endocrinologia Oncologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino, Italia