

## Cushing szindróma kezelése metopiron-nal

Eredeti közlemények:

Ceccato, F., Zilio, M., Barbot, M., Albiger, N., Antonelli, G., Plebani, M., Watutantrige-Fernando, S., Sabbadin, C., Boscaro, M., Scaroni, C., et al.:

### **Metypalone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study**

Endocrine volume 62, pages701–711(2018) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30014438>

Lynnette K Nieman, MD, Marco Boscaro, MD, Carla Maria Scaroni, MD, Timo Deutschbein, MD, Emese Mezosi, MD, Natacha Driessens, MD, Carmen Emanuela Georgescu, MD, Alicja Hubalewska-D, Prof, Dilek Berker, MD, et al.:  
**Metypalone Treatment in Endogenous Cushing's Syndrome: Results at Week 12 From PROMPT, a Prospective International Multicenter, Open-Label, Phase III/IV Study**  
Journal of the Endocrine Society, Volume 5, Issue Supplement\_1, April-May 2021, Page A515, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1053>

A Cushing-szindróma egy a vérben keringő magas kortizol szint következtében kialakuló tünetegyüttes, melyre jellemzőek a jól ismert fenotípusos jegyek többek között a holdvilág arc, centrális obesitas, bölény púp, livid striák, hirsutismus, és a sérülékeny bőr. Az érintetteknél kialakulhat secunder hypertonia, diabetes, osteoporosis, valamint fokozottabb lehet a fertőzésekre és thrombosisok előfordulására való hajlam. Napjainkban a kórkép leggyakoribb oka a glucocortikoidok széleskörű terápiás használata következtében kialakuló exogén cushing-szindróma. Jóval ritkább állapot az endogén cushing-szindróma, amikor a beteg szervezetében kialakult hormontermelési zavar okoz cushing-szindrómát. Az endogén cushing-szindrómát ACTH függő (ACTH termelő hipofízis adenoma, ektopiás ACTH szindróma), illetve ACTH független (kortizol termelő mellékvesetumor, adrenokortikális carcinoma, mellékvese hiperplázia) alcsoportokra lehet bontani kóroktanuk szerint. Ezen ritka kórképek becsült incidenciája 2-3/1 millió ember/év.

A betegség kezelésének legfőbb célja a kortizolszint normalizálása, a klinikai tünetek visszafordítása, és amennyiben lehetséges a szekretáló daganat eltávolítása. Első vonalbeli kezelésként műtét ajánlott. Bár az idegsebészeti beavatkozásokat követően az általános remissziós arány 65-90%, ismert, hogy nem minden esetben következik be a kortizol szintek normalizálódása, valamint egy idő után a remisszóba került betegek 30-40%-ában újul ki a

daganat és vele a hiperkortizolizmus. Ilyenkor másodvonalbeli kezelési lehetőségek között egy esetleges ismételt műtéten túl szóba jöhet a sugárterápia, és a különböző támadáspontú gyógyszeres kezelések. A gyógyszeres terápiák alkalmazása, különösen azokban az esetekben javasolt, ha a műtéttől és a sugárkezeléstől nem várható kuratív hatás, vagy a sugárkezelés hatásának kialakulásáig áthidaló megoldásként, valamint ha az intervenciókat megelőzően hiperkortizolizmus kezelése szükséges.

Magyarországon az endogén cushing-szindróma kezelésére az orális metopiron (Cormeto<sup>®</sup>) engedélyezett, amely a mellékvesekéreg kortizol termelésének csökkentését a kortizolszintézis utolsó lépéséért felelős 11-béta-hidroxiáz enzim (CYP11B1) hatékony gátlásán keresztül fejt ki.

A szteroidszintézis gátlók kétféleképpen alkalmazhatóak: dózistitrálással, vagy szteroidszintézis teljes blokkolásával és helyettesítésével. A titrálás során a metopiront 750-1000 mg/nap (3x1 kapszula) dózissal javasolt kezdeni. A kezdő dózis, a hiperkortizolizmus súlyosságától, illetve a cushing-szindróma okától függően változhat. Enyhe cushing-szindrómában, mellékvese adenómában vagy hiperplasiában szenvedő betegeknél kisebb kezdő adag metopiron is elegendő lehet, míg súlyos hiperkortizolizmus, (pl. az UNL 10x-esét meghaladó szabad vizeletkortizol szint) esetén nagyobb kezdő dózis (legfeljebb 1500 mg/nap, 3x2 kapszula) szükséges. A megfelelő dózis elérése érdekében az UFC, illetve kortizol napi görbe monitorozása szükséges a 3., 8., 14., 21., és 35. napon. A vizsgált kortizol szintnek megfelelően 250-500 mg/dózissal érdemes módosítani először az esti adag metopiront, majd egy hét múlva szükséges ismét ellenőrizni a hormonszintet. A szteroidszintézis gátlás következtében lehetséges mellékhatásként kialakuló hypadrenia felismeréséről és kezeléséről szükséges tájékoztatni a betegeket. Klinikai tünetek között előfordulhat hányinger, étvágytalanság, erős fáradtság, alacsony vérnyomás, szédülés álló helyzetben. Amennyiben a beteg tapasztalja a fent említett tüneteket, szükséges teendők közé tartozik a szteroidszintézis gátló gyógyszer elhagyása, parenterális hidrokortizon injekció alkalmazása, illetve sürgősségi ellátás igénybevétele. A hypadreniás krízis elhárítását követően a metopiron fokozatos titrálását kell végezni a krízist megelőző dóziséig. A metopiron további lehetséges mellékhatásként kialakuló hirsutizmus melyel, férfi betegeknél nem okoz problémát ezért az ő esetükben különösen ajánlható a gyógyszer alkalmazása.

2018-as közleményben Ceccato és munkatársai megfigyeléses vizsgálat során értékelték a vizelet szabad kortizol (UFC) és az éjszakai nyál kortizol (LNSC) szintek mérésével a metopiron hatékonyságát. 31 cushing-szindrómában szenvedő, legalább 1 hónapja metopiron kezelésben részesülő betegeket vizsgáltak. A kezelés során kapott medián

dózis 1000 mg volt 9 hónapon keresztül. Már az első hónapot követően csökkent a betegek UFC, LNSC szintje, (-67%, és -57%-kal a kiinduláshoz képest), valamint az UFC szint normalizálódását figyelték meg 12 és 24 hónapot követően (13, illetve 6 betegnél). A súlyos hiperkortizolizmusban szenvedő betegek esetén is az UFC, illetve LNSC szint normál tartományba való kerülését észlelték 3-6 hónap után (>5-szörös kiindulási UFC). A legutolsó vizit során a betegek 70, illetve 37 %-nál lehetett megfigyelni normál UFC, LNSC értékeket. A normalizálódott UFC szintek mellett testsúly csökkenést (-4kg) is észleltek a vizsgálat során. A leggyakoribb mellékhatások közt, a női betegekben észlelhető hirsutizmus, illetve a hypadraenia volt említendő. Vizsgálatuk során Ceccato és munkatársai bebizonyították, hogy endogén cushing-szindrómás betegeknél a metopiron terápia hatása gyorsan, napokon belül kialakuló, hosszú távon hatékony és biztonságos gyógyszeres kezelés, amely hatására nagy arányban várható az UFC szintek normalizálódása (betegek 70%-a).

2020-ban készült multicentrikus, prospektív, nemzetközi vizsgálatban Nieman és kollégái a metopiron hatékonyságát és tolerálhatóságát vizsgálták cushing-szindrómás betegeknél. 50 olyan cushing szindrómás beteget vontak be a kutatásba, akiknél a kiindulási 24 órás vizelet szabad kortizol (UFC) értékei legalább 50%-kal haladták meg a normálérték felső határát (ULN=165 nmol/24h). A metopiront 12 héten keresztül titrálták a normális vizelet és szérum kortizol szintek elérése érdekében. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél az átlag UFC érték normalizálódott 12 hét elteltével. A legfontosabb másodlagos végpont a parciális remisszió volt, melyet a szerzők az mUFC több mint 50%-os csökkenésében definiáltak 12. hét elteltével. Eredmények közül kiemelendő, hogy a betegek 47%-a esetén került az UFC normál tartományba. További 40%-uk esetén az mUFC a normál érték felső határának kétszerese alá csökkent. A betegek 80%-ánál volt tapasztalható több mint 50%-os mUFC csökkenés. Összesen az mUFC kiindulástól számított medián csökkenése a 12 hét alatt -74%-nak mutatkozott. Ezen kívül 26 betegnél (56%-ban) jelentkeztek a vizsgált gyógyszerrel kapcsolatos enyhe, vagy közepes súlyos mellékhatások, amelyek közül leggyakrabban hányinger (24%), csökkent étvágy (18%), fáradtság (14%), fejfájás (10%), perifériás ödéma (6%), hipokalémia (6%), és magas vérnyomás (6%) fordult elő. Visszatérő mellékvesekéreg elégtelenség 6 (12%) betegnél volt tapasztalható. A betegek 14%-a esetén volt szükség dózis módosításra, vagy terápia megszakításra a kezelés során fellépő mellékhatások következtében. A tárgyalt prospektív vizsgálat megerősítette a metopiron hatékony UFC szint csökkentő hatását, valamint a gyógyszerrel szembeni tolerálhatóságot.

Összefoglalva mindkét kellően nagy esetszámú klinikai vizsgálat eredményei alátámasztották a cushing- szindrómás betegeken alkalmazott metopiron terápia hatékony

kortizol szint csökkentő hatását, mely hosszú távon is biztonságos és tolerálható készítménynek minősült.

Készítették: Dr. Nagy Géza és Pálmai Dóra