

Léčba osilodrostatem u ACTH dependentního Cushingova syndromu

V říjnu 2024 uspořádala Slovenská endokrinologická společnost s Českou endokrinologickou společností, Lékařskou fakultou Univerzity Komenského v Bratislavě a s V. interní klinikou LF UK a Univerzitní nemocnicí Bratislava již 47. endokrinologické dny s mezinárodní účastí. Mezi partnery pořadatelů byla i společnost Recordati, která představila problematiku endogenního Cushingova syndromu (CS). Jak uvedl docent MUDr. Martin Kužma, PhD., (Bratislava), podle doporučení Evropské endokrinologické společnosti je léčba CS nezbytná pro snížení mortality a souvisejících komorbidit.

Účinná léčba zahrnuje normalizaci produkce/koncentrace nebo působení kortizolu (například antagonizací účinku kortizolu na receptor pro glukokortikoidy) či zaměření na specifickou etiologii CS.¹

Chirurgická resekce kauzální léze (lézí) je obecně přístupem první volby. Volba léčby druhé linie, včetně medikace, bilaterální adrenalectomie a radiální terapie (u kortikotropních tumorů), musí být u každého pacienta individuální.¹

K indikacím farmakologické léčby patří:¹

- odložení nebo kontraindikace operace,
- přetrvávající hyperkortizolismus po úvodní operaci,
- závažný hyperkortizolismus nebo hyperkortizolismus spojený s malignitou na zvládnutí život ohrožujícího hyperkortizolismu,
- stav po ozáření hypofýzy u pacientů s tumorem hypofýzy s přetrvávající sekrecí adrenokortikotropního hormonu (ACTH),
- ektopická produkce ACTH s okultními nebo neresekovatelnými nádory a/nebo metastatickou chorobou.

Výběr léčebné modality

„Při volbě metody léčby je nutné zohlednit etiologii Cushingova syndromu,“ předeslal docent Kužma.

U adenomu se dává přednost opakovaní chirurgického řešení. V úvahu připadá inhibice steroidogeneze a terapie cílená na kortikotropní adenom. V případě nutnosti se přistupuje k bilaterální adrenalectomii (**tab. 1**).

U adenomu nadledviny lze použít kromě adrenalectomie inhibitory steroidogeneze. **U ektopické sekrece** v případě, že není možné odstranit příčinu chirurgicky, připadají v úvahu inhibitory steroidogeneze.

Účinnost ketokonazolu a metyraponu

Za nejstarší farmakologickou modalitu označil docent Kužma ketokonazol. Jde o derivát imidazolu s antifungální aktivitou, který narušuje adrenální a gonadální steroidogenezi tím, že inhibuje štěpení postranního řetězce.¹ Podle četných studií se účinnost

ketokonazolu pohybuje v rozmezí 40–65 %.

Metyrapon inhibuje 11 β -hydroxylázu, která katalyzuje přeměnu 11-deoxykortizolu na kortizol. Jeho účinnost je podobná jako u ketokonazolu – kolem 50 %.

Osilodrostat

Osilodrostat je inhibitor syntézy kortizolu. Silně inhibuje 11 β -hydroxylázu (CYP11B1), enzym zodpovědný za poslední stupeň biosyntézy kortizolu v nadledvinách. Inhibice CYP11B1 je spojena s akumulací prekurzorů jako 11-deoxykortizol a s urychlením biosyntézy steroidů v kůře nadledvin včetně androgenů. Pokles plazmatických hladin kortizolu u CS stimuluje negativní zpětnou vazbu sekreci ACTH, která urychluje biosyntézu steroidů.² Počáteční dávka 2 mg dvakrát denně se může zvyšovat o 1–2 mg každé dva týdny až na 30 mg dvakrát denně.

Osilodrostat byl ověřován v programu klinických studií fáze I–IV (LINC

Tab. 1 Algoritmus léčby hyperkortizolismu u adenomu hypofýzy

Mírný	Středně těžký	Středně těžký
24-UFC ≤ dvojnásobek referenční hodnoty	24-UFC > dvojnásobek < desetinásobek referenční hodnoty	24-UFC ≥ desetinásobek referenční hodnoty
Primární antagonisty kortikotropního působku (pasireotid nebo cabergolin)	Inhibitor adrenální steroidogeneze (monoterapie)	Inhibitor adrenální steroidogeneze (monoterapie nebo kombinace) Kombinační léčba má být použita jako iniciální nebo v managementu refrakterního hyperkortizolismu Pokud nelze hyperkortizolismus zvládnout maximální tolerovanou farmakoterapií, je možné zvolit chirurgickou bilaterální adrenalectomii

24-UFC – 24hodinová koncentrace volného kortizolu v moči

1–6). Docent Kužma představil osmítýdenní registrační studii LINC 3 se 137 pacienty randomizovanými v poměru 1 : 1 buď k užívání osilodrostatu, nebo k placebu. Ve skupině s osilodrostatem dosáhlo a udrželo normální průměrnou 24hodinovou koncentraci volného kortizolu v moči (24-UFC) 86,1 % léčených oproti 29,4 % v placebové skupině ($p < 0,0001$). Po osmi týdnech zaslepené fáze ještě následovala otevřená fáze.³

V 36týdenní studii LINC 4 s obdobným designem bylo randomizováno 73 pacientů k léčbě osilodrostatem, nebo k placebu. Kompletní odpověď (v týdnu 36) si udrželo 77,1 % nemocných léčených osilodrostatem oproti 8,0 % pacientů na placebu ($p < 0,0001$).⁴

Osilodrostát u ektopického CS

Cílem retrospektivní práce francouzských autorů bylo zhodnotit skutečnou účinnost a bezpečnost osilodrostatu u pacientů s ektopickým CS. Do retrospektivní multicentrické studie z reálné klinické praxe bylo zapojeno celkem 33 pacientů s intenzivním/těžkým hyperkortizolismem. Primárním cílem byla normalizace UFC.

U 11 pacientů užívajících osilodrostát jako monoterapii první volby se medián 24-UFC dramaticky snížil (ze 26násobného zvýšení nad horní hranici normálu [ULN 2,9–659] na 0,11násobek ULN [0,08–14,9]; $p < 0,001$). U devíti z nich bylo normalizace 24-UFC dosaženo za dva týdny (medián). Třináct dalších pacientů bylo dříve léčeno klasickými inhibitory steroidogeneze. U těchto pacientů monoterapie osilodrostatem, použitá

jako druhá linie, vyvolala signifikantní snížení 24-UFC (z 2,6násobku ULN [1,1–144] na 0,22násobek ULN [0,12–0,66]; $p < 0,01$). Devět dalších pacientů dostávalo osilodrostát v kombinaci s jiným antikortizolickým lékem, přičemž 24-UFC se snížila z 11,8násobku ULN (0,3–247) na 0,43násobek ULN (0,33–2,4) ($p < 0,01$). Souběžně s tím se hlavní klinické symptomy/komorbidity dramaticky zlepšily (krevní tlak, hyperglykemie a hypokalemie), což umožnilo přerušování léčby nebo snížení dávky. Adrenální insuficience (st. 3–4) byla hlášena u 8 z 33 pacientů.⁵ Jeden pacient zemřel. Jak podotkl docent Kužma, tato data však nejsou zcela dostačující.

Bezpečnostní profily

U ketokonazolu je nejzávažnějším nežádoucím účinkem cytolytická hepatitida (< 5 % těžká), objevují se gastrointestinální potíže, raš, mužský hypogonadismus a gynekomastie. U metyraponu se podobně jako u osilodrostatu vyskytuje nauzea, dyspepsie, hirsutismus, akné a u vyšších dávek hypokalemie, hypertenze a otoky.

Kazuistika

U osmadvacetileté ženy se v srpnu 2017 objevily amenorea, nespavost, strie a nárůst hmotnosti. Byla zjištěna porucha glukózové tolerance, hypertenze, hirsutismus, snížená kostní denzita. V prosinci 2017 byl diagnostikován ACTH dependentní CS s laboratorními hodnotami: UFC 1 918 nmol/24 hodin (norma 153–759), ACTH 49,5 pg/ml (0–46), plazmatický kortizol 978 nmol/l. Na

magnetické rezonanci (MRI) byl nalezen mikroadenom hypofýzy (6 mm × 4 mm × 4 mm). V dubnu 2018 byla pacientka operována (transfenoidální resekce tumoru). Po operaci na MRI přetrvává podezření na reziduální tumor. Do ledna 2020 je pacientka stabilizovaná (UFC, sérový kortizol, ACTH). Užívá inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, vitamin D, kalcium, antikonceptci a byl exstirpován tukový hrbol.

V lednu 2020 dochází k relapsu klinických potíží v plném rozsahu se zvýšením hodnoty UFC na trojnásobek normy, hodnota ACTH však zvýšena není. V listopadu 2020 je na MRI ostře ohraničené ložisko (7 mm × 6,5 mm × 3,5 mm) na pravém laterálním okraji adenohipofýzy. Diferenciálně diagnosticky zvažován mikroadenom bez projevů expanze. Při porovnání s původním nálezem na MRI se může jednat o reziduum, respektive recidivu původního tumoru. V květnu 2021 byla provedena operace, po níž se normalizovala koncentrace sérového kortizolu, ale hodnota UFC je na trojnásobku ULN s chybným diurnálním variability – nasazen ketokonazol (3 × 200 mg).

V srpnu 2021 jsou provedeny laboratorní kontroly s elevací jaterních enzymů, s trojnásobnou koncentrací UFC, zvýšenou koncentrací sérového kortizolu; ACTH v normě. Na MRI patrné pooperační změny s pseudocystou (8 mm × 2,5 mm × 6 mm). Léčba je tedy bez efektu, ale s nežádoucími účinky. V říjnu 2021 jsou dále zvýšeny koncentrace ALT (alaninaminotransferáza), GMT (gama-glutamyltransferáza) a ALP (alkalická fosfatáza). Neurochirurg nepředpokládá kurabilní efekt další operace.

V lednu 2022 provedeno ozáření Leksellovým gama nožem (35 Gy).

Při kontrole v únoru 2022 jsou jaterní testy v normě, přetrvává zvýšení UFC (dvojnásobek ULN) a pacientka nadále užívá ketokonazol ve zvýšené dávce (4× 200 mg). V červnu 2022 je pro neúčinnost ketokonazol vysazen a nemocná dostává pasireotid 40 mg/28 dní, který užívá s počátečním efektem do května 2023, kdy zjištěny zvýšené hodnoty UFC, ACTH i sérového kortizolu. Žádost o schválení léčby osilodrostatem není schválena; pro relativně uspokojivý klinický stav pacientka nepreferuje bilaterální

adrenalektomii. V listopadu 2023 přidán metyrapon, který pacientka netoleruje (nechutenství, ztráta hmotnosti 7 kg za měsíc, nepravidelný menstruační cyklus), proto byl v prosinci 2023 vysazen. Nález na MRI je stacionární. V lednu 2024 vysazen i pasireotid a zahájena (po domluvě se společností Recordati) terapie osilodrostatem (5 mg). Na této léčbě se pacientce daří dobře, má sklon k hypotenzi, redukovala hmotnost, koncentrace kortizolu v normě (květen 2024). „Léčbu osilodrostatem

hodnotíme jako velmi úspěšnou jak z klinických hledisek, tak i pro zvýšenou kvalitu života pacientky,” komentoval přednášející.

Závěrem docent Kužma shrnul, že primární léčba CS je i nadále chirurgická. Existuje však více možností farmakologické léčby – ketokonazol, metyrapon, pasireotid a osilodrostat, který představuje účinnou terapii s dobrou snášenlivostí a menším počtem nežádoucích účinků.

Zpracovala MUDr. Marta Šimůnková

Literatura

1. Nieman LK, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2807–2831.
2. Isturisa, SPC, EMA, poslední revize 12. 12. 2024.
3. Pivonello R, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:748–761.
4. Gadelha M, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:e2882–e2895.
5. Dormoy A, et al. Efficacy and Safety of Osilodrostat in Paraneoplastic Cushing Syndrome: A Real-World Multicenter Study in France. J Clin Endocrinol Metab 2023;108:1475–1487.