

Metirapon Cushing-szindrómában

Mezősi Emese

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika

A „Al-Salama, Z.T. Metirapone in Cushing's syndrome: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect* **37**, 393–406 (2021). cikk összefoglalója, a Medis Hungary Kft. felkérésére

A metirapon (Metopirone) egy piridin származék, amit több mint hatvan éve használnak a Cushing-szindróma kezelésére. Eredetileg diagnosztikai tesztként fejlesztették ki, a HPA tengely betegségeinek vizsgálatára. A Cushing-szindróma oka az esetek 80%-ban az ACTH túltermelése (ezen belül 60-70% hypophysis ACTH termelő adenoma, 5-10% ektópiás ACTH termelés), 20%-ban pedig a mellékvese betegsége (cortisol termelő mellékvese adenoma, carcinoma, macronodularis hyperplasia, illetve primer pigmentált micronodularis hyperplasia). A hypercorticismus kezelésének célja az elsődleges ok megszüntetése, a cortisol szint normalizálása és a társuló komorbiditások javítása/megszüntetése. Bár végleges gyógyulás műtéttől remélhető, ennek sikertelensége esetén egyre gyakrabban alkalmaznak gyógyszeres terápiát. A metirapon az EU-ban törzskönyvezett az endogén Cushing-szindróma kezelésére.

A metirapon a 11-beta hidroxiláz hatékony gátlója, ez az enzim felelős a cortisol szintézis utolsó lépéséért. A cortisol szint csökkenése az ACTH és a 11-deoxycortisol szint emelkedését váltja ki. A metirapon aktív metabolitja a metirapol, mindkettő hatékonyan gátolja a 11-hidroxiláz mindkét izoenzimjét, a 11-beta-hidroxilázt (CYP11B1) és a 18-hidroxilázt (CYP11B2), ezáltal a cortisol és az aldosteron termelés is csökken. A gyógyszernek van extraadrenalis hatása is, gátolja a perifériás glükokortikoid metabolizmust is. Hatása nagyon rövid idő alatt kialakul, a cortisol szint csökkenése már 15-30 perc múlva észlelhető, a hatás maximuma két óra múlva van és a hatástartam kb. 7 óra. Alkalmazása naponta 3-4 alkalommal ajánlott.

A steroid termelés gátlóit kétféle terápiás protokoll szerint lehet alkalmazni: 1. dózistitrálás – a kezelés alacsony dózissal kezdődik és folyamatosan emelik a kívánt hatás eléréséig; 2. block-replace módszer – a kezelést nagy dózissal kezdik, gyorsan emelik a maximális tolerált dóziséig és glükokortikoid pótlással egészítik ki. Az utóbbi esetben a cél a cortisol termelés teljes gátlása és a mellékvese elégtelenség elkerülése érdekében a fiziológiás szintű mellékvese hormonpótlás. A block-replace módszer elsősorban ciklikus Cushing-szindrómában és nagyon súlyos hypercorticismusban jön szóba, de az ellátó orvos preferenciája szerint egyéb esetekben is alkalmazható. A metirapon 250 mg-os kapszula formájában érhető el, a kezdődő dózis általában 750 mg (3x1 kapszula), de nagyon súlyos hypercorticismusban 1500 mg-mal is indítható a kezelés, míg enyhébb formákban kevesebb is adható. A kezelés elkezdését követően néhány nappal, majd a fenntartó dózis eléréséig hetente javasolt a kezelés hatásának ellenőrzése; később át lehet térni havonta-kéthavonta történő kontrollra. A szérumban cortisol szint mellett hasznos a 24 órás vizelet cortisol ürítés ellenőrzése – a cél a normál tartomány elérése. A fenntartó dózis 500-6000 mg/nap (2-24 kapszula), 3 vagy 4 részre elosztva. A kapszulákat étkezés után javasolt bevenni. Az irodalomban kb. 700 beteg metirapon kezelését közzétették; használják első vonalban tartós kezelésként, a tervezett műtét előkészítésére és sikertelen műtét után, monoterápiában és kombinációban (elsősorban ketokonazollal és mitotannal kombinálva).

A metirapon hatékonyságáról prospektív és retrospektív vizsgálatokból is rendelkezünk adatokkal. Ezek közül kiemelt érdemel a PROMPT III/IV fázisú multicentrikus klinikai vizsgálat, amelynek végleges eredményei még közlés alatt vannak. A 12 hetes analízis alapján a vizelet cortisol a betegek

47%-ában normalizálódott és további 33%-ban legalább 50%-t csökkent. A cortisol értékek csökkenése már egy hét után szignifikáns volt és az értékek tovább javultak a 12. hétig. A normális cortisol szint eléréséig medián 34 nap telt el. Másodlagos végpontként a klinikai tünetek javulása a betegek 66%-ában volt kimutatható, a vérnyomás, a szénhidrát háztartás és a koleszterinszint egyaránt javult. A metirapon kezelés hosszabb távon is hatékonynak bizonyult. A legnagyobb retrospektív vizsgálatban 195 beteg vett részt, a terápiás válasz 81%-ban megfelelő volt. A tartós, több éves kezelés eredménye kielégítő volt primer bilateralis macronodularis adrenocorticalis hyperplasiában, eredménytelenül operált ACTH-dependens Cushing-szindrómában és autonom cortisol elválasztást mutató mellékvese adenomában is.

A metirapon általában jól tolerálható gyógyszer. Leggyakrabban gastrointesztinális mellékhatások, hányinger, hányás jelentkeznek, amelyek általában a kezelés kezdetén vagy dózisemeléskor észlelhetők, csökkenthetők a gyógyszer étkezést követő vagy tejjel történő bevitelével. A másik gyakori mellékhatás csoport a mellékvese elégtelenség tünetei (alacsony vérnyomás, szédülés, gyengeség, étvágytalanság, fogyás), amelyek a hatással szorosan összefüggenek és a dózis csökkentésével, a kezelés átmeneti felfüggesztésével vagy block-replace kezelés bevezetésével uralhatóak. A retrospektív vizsgálatban hypadreniára utaló tünetek a betegek 7%-ában jelentkeztek. A tartós kezelés során kialakulhat hypertonia, oedema és hypokalaemia, ami a felhalmozódó 11-desoxycorticosteron mineralokortikoid hatásának tulajdonítható. A PROMPT vizsgálatban a betegek 14%-ánál jelentkezett perifériás oedema, 8%-ánál hypokalaemia, minden esetben a 12. kezelési hét előtt, enyhe vagy mérsékelt súlyosságú formában. Az androgén előanyagok felhalmozódása a hirsutismus vagy acné súlyosbodásához, vagy de novo megjelenéséhez vezethet, néhány közölt eset található az irodalomban. A mineralokortikoid és androgén mellékhatásokra egyaránt jó hatású a spironolakton kezelés.

Összefoglalva, a metirapon hatékony és jól tolerálható kezelés Cushing-szindrómában gyors hatáskezdettel és igazolt hosszú távú eredményességgel, a hypercortisolismus valamennyi típusában, első és másodvonalban, monoterápiában és kombinációs kezelés részeként. A jelenlegi klinikai irányelv a steroid termelés gátlóit a műtét után másodvonalban ajánlja Cushing-kórban, első vonalban okkult vagy metasztatikus ektópiás ACTH termelés esetén és kiegészítő kezelésként mellékvesekéreg carcinómában. A terápia célja a cortisol szint normalizálása. Szubklinikus Cushing-szindrómában a metirapon hozzájárul a diurnális ritmus visszatéréséhez, az éjszakai glükokortikoid expozíció csökkentéséhez, miközben a napközbeni cortisol szintek nem változnak. A gyors hatáskezdet és a rövid hatástartam lehetővé teszi a személyre szabott terápiát.

A teljes közlemény elérhető a <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40267-021-00853-y.pdf> linken.