

Personalizacja leczenia w ACTH-zależnym zespole Cushinga - ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych

STRESZCZENIE

Zespół Cushinga (ang. *Cushing syndrome*, CS) stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne w praktyce endokrynologicznej. Leczeniem z wyboru CS pozostaje resekcja chirurgiczna guza odpowiedzialnego za nadmierną sekrecję kortyzolu. W ostatnich latach, dzięki opracowaniu nowych leków, możliwości terapeutyczne w zakresie leczenia i kontroli hiperkortyzolemii istotnie się poszerzyły, co pozwoliło ugruntować farmakoterapię jako skuteczną opcję terapeutyczną drugiego rzutu, szczególnie u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową postacią choroby. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii osilodrostatem czy pasyreotydem u pacjentów z chorobą Cushinga (ang. *Cushing disease*, CD) pochodzą jednak głównie z badań klinicznych. Farmakoterapia znajduje również zastosowanie jako leczenie pomostowe przed planowanym zabiegiem chirurgicznym (zwłaszcza w przypadkach ciężkiego CS [ang. *severe CS*, SCS]) oraz w sytuacjach, gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe lub istnieją przeciwwskazania do jego wykonania.

Biorąc pod uwagę zróżnicowaną etiologię CS oraz szerokie spektrum nasilenia hiperkortyzolemii, obrazu klinicznego i powikłań choroby, leczenie farmakologiczne u poszczególnych pacjentów wymaga znacznej indywidualizacji. W doborze farmakoterapii należy uwzględnić szybkość działania oraz skuteczność leku w celu osiągnięcia zadowalającej kontroli hiperkortyzolemii, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz łatwość stosowania, aby zapewnić adherencję pacjenta wobec terapii i uzyskać satysfakcjonujące efekty. Kontrola wzrostu guza przysadki stanowi dodatkowy czynnik, który należy uwzględnić przy wyborze leczenia u wybranej grupy pacjentów z CD. Dostępne opcje terapeutyczne oraz ich kombinacje umożliwiają opracowanie zindywidualizowanych terapii, co pozwala osiągnąć optymalne długoterminowe wyniki leczenia, przekładające się na poprawę jakości życia oraz zmniejszenie śmiertelności pacjentów z CS.

Niniejsza rozprawa doktorska obejmuje cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nowoczesnych terapii farmakologicznych oraz schematów terapeutycznych u pacjentów z ACTH-zależną hiperkortyzolemią w rzeczywistych warunkach klinicznych.

Serię publikacji otwiera artykuł *Cushing's Disease: Long-Term Effectiveness and Safety of Osilodrostat in a Polish Group of Patients with Persistent Hypercortisolemia in the Experience*

of a Single Center. W ramach retrospektywnej analizy oceniono długoterminowe efekty terapii osilodrostatem u sześciu pacjentów z nawrotową lub przetrwałą CD, którzy początkowo uczestniczyli w badaniu klinicznym LINC4, a następnie kontynuowali leczenie osilodrostatem finansowanym w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. Terapia osilodrostatem pozwoliła na pełną kontrolę hiperkortyzolemii u wszystkich pacjentów oraz istotną poprawę parametrów metabolicznych i sercowo-naczyniowych. Mediana czasu do uzyskania normalizacji średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem (ang. *urinary free cortisol*, mUFC) wynosiła 5 tygodni przy medianie dawki osilodrostatu 5 mg dwa razy dziennie. W pracy szczegółowej analizie poddano również przypadki trzech pacjentów, u których w trakcie leczenia osilodrostatem wystąpiły specyficzne działania niepożądane, wymagające wdrożenia określonego, indywidualnego postępowania w celu ich ustąpienia.

Kolejny artykuł *Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia* stanowi opis przypadku. Po raz pierwszy w literaturze przedstawiono w nim możliwość leczenia SCS przy użyciu skojarzonej terapii etomidatem i osilodrostatem. Podejście to zostało następnie rozszerzone i przeanalizowane w pracy oryginalnej *Is there still a place for etomidate in the management of Cushing's syndrome? The experience of a single center of low-dose etomidate and combined etomidate-osilodrostat treatment in severe hypercortisolemia*. Celem tej strategii terapeutycznej było szybkie uzyskanie stabilnej kontroli hiperkortyzolemii dzięki terapii niskimi dawkami etomidatu, a następnie jej utrzymanie za pomocą monoterapii osilodrostatem. Wykazano, że terapia skojarzona osilodrostatem i etomidatem była dobrze tolerowana oraz charakteryzowała się wysoką skutecznością w kontroli SCS. W powyższej pracy oryginalnej oceniono również skuteczność i bezpieczeństwo niskodawkowej terapii etomidatem u pacjentów z powikłanym, zagrażającym życiu SCS. U wszystkich pacjentów uzyskano szybką kontrolę hiperkortyzolemii, osiągając docelowe stężenie kortyzolu w surowicy w medianie czasu 30 godzin. Niskodawkowa terapia etomidatem okazała się nie tylko wysoce skuteczna, ale i bezpieczna z możliwością jej prowadzenia poza oddziałem intensywnej terapii.

Cykl zamyka artykuł *Real-World Experience with Pasireotide-LAR in Cushing's Disease: Single-Center 12-Month Observational Study*. Dokonano w nim retrospektywnej analizy prospektywnie gromadzonych danych pacjentów z przetrwałą lub nawrotową CD, leczonych co najmniej 12 miesięcy pasyreotydem o przedłużonym uwalnianiu (ang. *long-acting release*, LAR). Ocenie poddano skuteczność w zakresie kontroli hiperkortyzolemii, wpływ terapii na parametry kardiometaboliczne oraz jej bezpieczeństwo. W analizowanej grupie stwierdzono istotną redukcję mUFC podczas terapii pasyreotydem LAR, największy w początkowych

miesiącach leczenia. Późnowieczorne stężenia kortyzolu w ślinie (ang. *late-night salivary cortisol*, LNSC) wykazywały zmienność w trakcie obserwacji, z największą redukcją w pierwszych miesiącach terapii, jednak bez istotności statystycznej. Pasyreotyd LAR charakteryzował się dobrą tolerancją, a najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym u wszystkich pacjentów była hiperglikemia lub pogorszenie kontroli stwierdzanych uprzednio zaburzeń gospodarki węglowodanowej.