

Osilodrostat

Michal Kršek¹, Marta Šimůnková²

¹III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²YourComm, s. r. o.

Cushingův syndrom (CS) je onemocnění způsobené nadměrnou autonomní produkcí kortizolu a jeho působením na buňky, tkáň a orgány lidského těla. Klinický obraz CS je velmi komplexní a bezprostředně ohrožuje své nositele na životě. Morbidita a mortalita pacientů s aktivním CS je oproti referenční populaci až čtyřikrát vyšší, zejména v důsledku kardiovaskulárních příčin, ale pacienty ohrožuje řada dalších komplikací. Navíc existují důkazy, že zvýšená morbidita a mortalita přetrvává mnoho let i po úspěšné léčbě. Léčba CS musí být časná a komplexní. Ve všech situacích s přetrvávající nadprodukcí kortizolu musíme normalizovat jeho produkci. Zde má své místo farmakologická léčba.

Perorální přípravek Isturisa s účinnou látkou osilodrostat (kódově označen LCI699) je indikován k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých pacientů. Jeho účinnost a bezpečnost byla a je ověřována v programu klinických studií LINC 1–7. Studie fáze III sledovaly účinnost i bezpečnost osilodrostatu. Údaje in vitro ukazují, že ani osilodrostat ani jeho hlavní metabolit neinhibují enzymy a transportéry, které se podílejí na metabolismu léčiv, v klinicky relevantních koncentracích. Lékové interakce se nejeví pravděpodobné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem v klinických studiích byla adrenální insuficience.

Klíčová slova: antikortikosteroidy, Cushingův syndrom, Cushingova choroba, osilodrostat.

Osilodrostat

Cushing's syndrome (CS) is a disease caused by excessive autonomous production of cortisol and its effects on cells, tissues and organs of the human body. The clinical feature of CS is very complex and directly threatens the lives of its carriers. Morbidity and mortality of patients with active CS is up to four times higher than in the reference population, mainly due to cardiovascular causes, but patients are at risk of a number of other complications. In addition, there is evidence that increased morbidity and mortality persist for many years even after successful treatment. Treatment of CS must be early and comprehensive. In all situations with persistent overproduction of cortisol, we must normalize its production, where pharmacological treatment has its place.

The oral product Isturisa with the active substance osilodrostat (code LCI699) is indicated for the treatment of endogenous CS in adult patients. Its efficacy and safety have been and are being verified in the clinical trial program (LINC 1–7). Clinical studies phase III verified the efficacy and safety of osilodrostat. In vitro data indicate that neither osilodrostat nor its major metabolite inhibit enzymes and transporters at clinically relevant levels. Drug interactions do not appear likely. The most serious adverse event was adrenal insufficiency.

Key words: anticorticosteroids, Cushing's syndrome, Cushing's disease, osilodrostat.

Cushingův syndrom a jeho etiopatogeneze

Cushingův syndrom (CS) je onemocnění způsobené nadměrnou autonomní produkcí kortizolu a jeho působením na buňky, tkáň a or-

gány lidského těla a první podrobný popis onemocnění podal Harvey Cushing v roce 1932 (1). Jedná se o vzácné onemocnění s odhadovanou incidencí 2–3 nové případy na 1 000 000 obyvatel a 1 rok (2, 3). Pokud

se týká etiologie, jedná se o polyetiologické onemocnění. Dle etiologie rozlišujeme převažující ACTH-dependentní CS (75–80 %), u kterého je primární autonomní nadprodukce ACTH buď ACTH produkujícím adenomem hypofýzy (Cushingova nemoc), nebo méně často ektopicky jiným tumorem (ektopický či paraneoplastický CS). Méně častý je ACTH-independentní CS (15–20 %), u kterého je primární nadprodukce kortizolu v kůře nadledvin, nejčastěji adenomem nadledviny, méně často karcinomem nadledviny. Vzácná je bilaterální nadprodukce, buď bilaterální makronodulární adrenální hyperplazii (BiMAH), nebo primární pigmentovanou nodulární adrenokortikální nemocí (PPNAD) (4).

Klinický obraz a důsledky Cushingova syndromu

Klinický obraz CS je velmi komplexní a bezprostředně ohrožuje své nositele na životě. Mezi typické příznaky patří centrální obezita a redistribuce tuku, kožní změny (tenká kůže, strie, snadná zranitelnost, kožní infekce), porucha glukózové tolerance a/nebo diabetes mellitus, arteriální hypertenze, dyslipidemie, hyperkoagulační stav, osteopenie a osteoporóza, kognitivní a afektivní poruchy a řada dalších (5). Morbidita a mortalita pacientů s aktivním CS je oproti referenční populaci až čtyřikrát vyšší. Je to zejména v důsledku kardiovaskulárních příčin, ale pacienty ohrožuje řada dalších komplikací, především infekčních. Navíc existují důkazy, že zvýšená morbidita a mortalita přetrvává mnoho let i po úspěšné léčbě (6, 7, 8).

Diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba Cushingova syndromu

CS je těžké a život ohrožující onemocnění. Je proto nezbytné co nejdříve určit diagnózu a pokud možno správnou etiologickou diferenciální diagnózu a zahájit komplexní léčbu nejen CS samotného, ale i jeho komorbidit a komplikací. Diagnostika spočívá v průkazu autonomní nadprodukce kortizolu (dexametazonový supresní test s nízkou dávkou

dexametazonu, noční koncentrace kortizolu v krvi, vylučování volného močového kortizolu za 24 hodin a/nebo noční koncentrace kortizolu ve slinách). Diferenciální diagnostika pak slouží k identifikaci etiologické příčiny CS. Její popis přesahuje rámec této publikace a je uveden ve zdrojových publikacích (9).

Léčba musí být časná a komplexní. U ACTH produkujících adenomů hypofýzy je metodou první volby léčba neurochirurgická, při jejím neúspěchu reoperace nebo stereotaktická radiační terapie. U jiných tumorů s ektopickou produkcí ACTH se léčba řídí základním onemocněním a obvykle je metodou první volby léčba chirurgická. U kortizol produkujících patologií nadledvin je opět metodou volby léčba chirurgická. U unilaterálních adenomů a dle stadia i karcinomů se provádí unilaterální, většinou laparoskopický výkon (adrenalektomie). U bilaterálních forem většinou můžeme volit mezi bilaterální adrenalektomií a medikamentózní léčbou (4, 9).

Ve všech situacích s přetrvávající nadprodukcí kortizolu musíme normalizovat jeho produkci. To se týká i stavů po neúspěšné chirurgické léčbě, nebo při čekání na uplatnění efektu radioterapie. K normalizaci sekrece kortizolu v těchto situacích je medikamentózní léčba. Přehled medikamentózní léčby CS je uveden den v tabulce 1 (10).

Farmakologický profil přípravku Isturisa

Zařazení do skupiny léků

Perorální přípravek Isturisa s účinnou látkou osilodrostat (kódové označení LC1699), který byl původně vyvíjen ke snížení sérových koncentrací aldosteronu a ke kontrole hypertenze, patří mezi inhibitory steroidogeneze (11, 12). Osilodrostat je řazen do farmakoterapeutické skupiny antikortikosteroidy (ATC kód: H02CA02) (13).

Chemická struktura

Chemicky se jedná o derivát imidazolu a pyrrolu s názvem (IUPAC):

Tab. 1. Přehled medikamentózní léčby Cushingova syndromu (10)

Léky zaměřené na kortikotropní adenom hypofýzy		
Lék	Dávka	Účinnost (% normalizace)
Pasireotid	0,6–0,9 mg s. c. 2x denně	15–26
Pasireotid LAR	10 mg i. m. à 4 týdny, titrace dle tolerance a účinnosti až do 60 mg à 4 týdny	28–54
Kabergolin	0,5–7 mg týdně p. o. Titrace dávky dle tolerance a účinnosti	Cca 34
Temozolamid	150–200 mg/m ² 5 dnů po sobě každých 28 dnů. Použití zejména u atypických/agresivních Pit-NET a karcinomů	Různá účinnost. Redukce objemu tumoru až v 56 %
Inhibitory steroidogeneze v kůře nadledvin		
Ketokonazol	400–600 mg denně p. o. rozděleně ve 2–3 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti až do 1200 mg denně	45–93
Levoketokonazol	300 mg denně p. o. rozděleně ve 2 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti až do 1200 mg denně	36–50
Metyrapon	750–1000 mg denně p. o. rozděleně ve 3–4 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti až do 4000 mg denně	45–66
Osilodrostat	Počáteční dávka 2 mg p. o. denně, titrace dle tolerance a účinnosti až do 30 mg 2x denně	67–81
Etomidat	i.v. protokol od 0,02–0,08 g/kg/hod., nebo 4 mg/hod. (fixní dávka), obvykle za použití na jednotce intenzivní péče.	
Mitotan	0,5–1,5 mg denně ve 2–3 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti za monitorování sérových hladin (cílová koncentrace 8,5 mg/l). Vysoká toxicita, podání vyhrazeno převážně na karcinomy kůry nadledvin.	72–100
Antagonisté glukokortikoidního receptoru (u nás t.č. nepoužíváme)		
Mifepriston	Iniciální dávka 300 mg p. o. denně, zvyšování dle účinnosti o 300 mg každé 2–4 týdny až do maxima 1 200 mg denně (600 mg při renální insuficienci).	Monitorování dle klinických parametrů (TK, glykemie, HbA _{1c} , K)
Relakorilant	100–400 mg p. o. v jedné denní dávce	dtto

4-[(5R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1, 2-c]imidazol-5-yl]-3-fluoroben-zonitril (schéma 1) (14).

Přípravek Isturisa obsahuje osilodrostat ve formě fosfátové so-li (osilodrostat dihydrogenfosfát). Je vyráběn v tabletách o síle 1, 5 a 10 mg (13).

Mechanismus účinku

Osilodrostat inhibuje syntézu kortizolu. Je silným inhibitorem 11 β hydroxylázy (CYP11B1), tedy enzymu, který katalyzuje poslední stupeň biosyntézy kortizolu v nadledvinách. Osilodrostat inhibuje dále 18hydroxylázu (CYP11B2), která vede k syntéze aldosteronu (Obr. 1) (12).

Indikace a kontraindikace

Přípravek Isturisa je indikován k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých pacientů.

Jedinou známou kontraindikací je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku (13).

Farmakokinetické vlastnosti

Osilodrostat je vysoce rozpustná, vysoce permeabilní látka (BCS třída 1). Rychle se vstřebává (t_{max} ~1 h) a absorpce po perorálním podání je u lidí téměř úplná. Rovnovážného stavu je dosaženo do druhého dne. Podání společně s jídlem nemá vliv na absorpci v klinicky významném rozsahu. V klinických studiích nebyla pozorována relevantní akumulace. Akumulační poměr pro rozmezí dávek 2 až 30 mg byl odhadnut na 1,3 (12). Ve studii typu ADME (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování) u zdravých dobrovolníků bylo po podání jedné 50 mg dávky osilodrostatu zjištěno, že nejpodstatnější způsob clearance osilodrostatu je metabolismus, jelikož ~80 % z podané dávky bylo vyloučeno ve formě metabolitů. Poločas eliminace osilodrostatu je přibližně 4 hodiny. Ve

studii ADME byla většina (91 %) dávky osilodrostatu vyloučena močí, pouze malé množství (1,6 %) bylo vyloučeno stolicí. Nízké procento dávky vyloučené močí ve formě nezměněného osilodrostatu potvrzuje, že metabolismus je hlavním způsobem clearance osilodrostatu. Věk nebo pohlaví nemají významný vliv na expozici osilodrostatu u dospělých pacientů (13, 15).

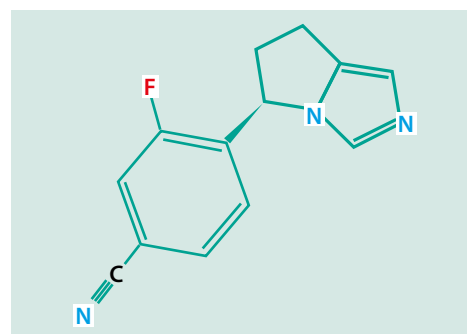
Klinické zkušenosti

Klinické hodnocení účinnosti a bezpečnosti osilodrostatu sledoval program klinických studií fází I–IV LINC. Studie LINC 1–4 prokázaly, že osilodrostat je účinný v normalizaci koncentrace volného kortizolu v moči za 24 hodin (24h UFC, Urinary Free Cortisol) u většiny léčených pacientů a má příznivý bezpečnostní profil. Probíhající/plánované studie LINC 5–7 sledují dlouhodobou účinnost a bezpečnost osilodrostatu.

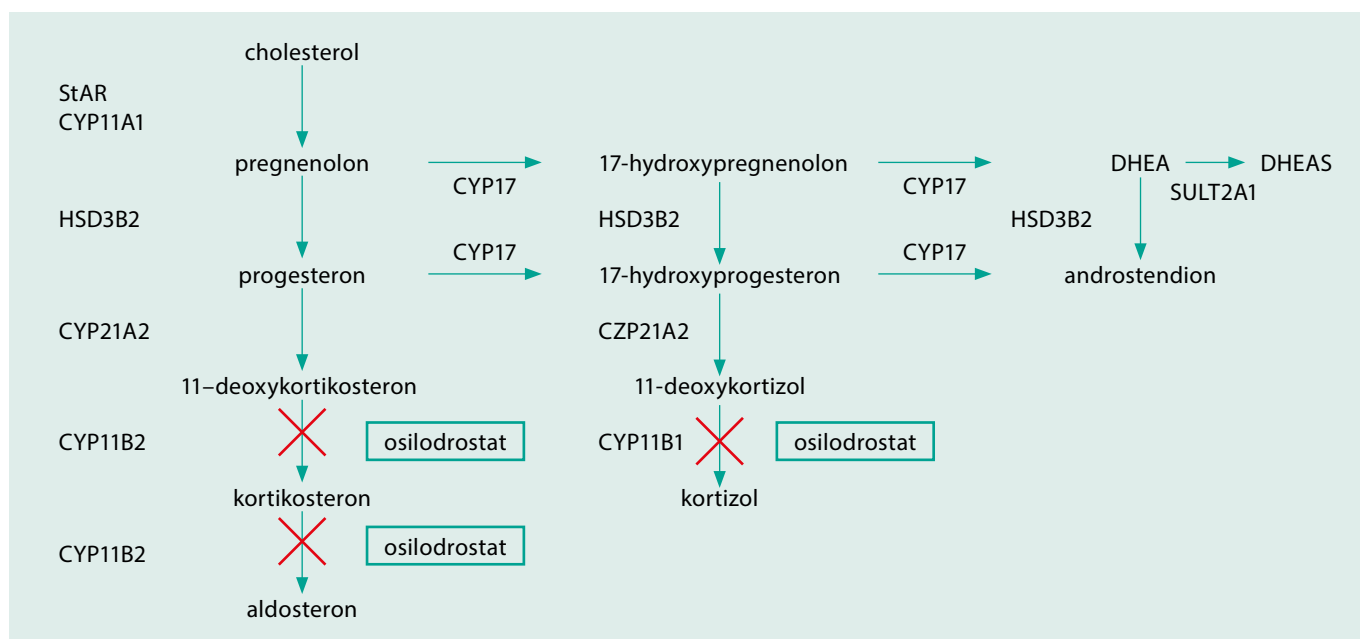
Studie LINC 3

Klíčová studie LINC 3 (NCT02180217) byla prospektivní multicentrická otevřená studie fáze III, do níž byli zařazeni pacienti ve věku 18–75 let s potvrzenou perzistující nebo recidivující Cushingovou chorobou s mUFC (průměrnou hodnotou volného kortizolu v moči získanou ze

Schéma 1. Chemická struktura osilodrostatu podle (14)



Obr. 1. Místo působení osilodrostatu v procesu adrenální steroidogeneze; podle (12)



CYP11A1 – enzym štěpící postranní řetězec cholesterolu; CYP11B1 – 11 β -hydroxyláza; CYP11B2 – aldosteron syntáza (18-hydroxyláza); CYP17 – steroidní 17 α -hydroxyláza/17,20-lyáza; CYP21A2 – 21-hydroxyláza; DHEA(S) – dehydroepiandrosteron (sulfát); HSD3B2 – 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenáza-/ δ (5)- δ (4)-izomeráza; StAR – steroidogenní akutní regulační protein; SULT2A1 – sulfotransferáza

tří 24hodinových sběrů moči před zařazením do studie) > 1,5násobek horní hranice normy (upper limit of normal, ULN) a ranní plazmatickou koncentrací ACTH nad spodní normální hranicí, kteří dříve podstoupili operaci hypofýzy nebo ozařování nebo byli nově diagnostikováni a odmítli operaci nebo nebyli kandidáty na chirurgický zákrok.

Studie se skládala z 26týdenního otevřeného, jednoramenného období léčby osilodrostátem, po kterém následovalo 8týdenní dvojité zaslepené randomizované vysazení léčby, ve kterém byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 buď do skupiny užívající osilodrostát, nebo do skupiny užívající placebo, následované 14týdenní otevřenou fází léčby osilodrostátem. Pacienti, u kterých byl při léčbě osilodrostátem zachován klinický přínos, mohli pokračovat v dlouhodobém prodlouženém období, dokud poslední pacient nedosáhl týdne 72, aby byly shromážděny další údaje o účinnosti a bezpečnosti (16, 17, 18).

Primárním cílovým ukazatelem byl podíl účastníků, kteří byli randomizováni k aktivní léčbě nebo k placebo, s kompletní odpovědí (tj. mUFC ≤ ULN) na konci randomizovaného období (34. týden), bez uptitrace během tohoto období. Klíčovým sekundárním cílovým ukazatelem byl podíl účastníků s kompletní odpovědí na konci jednoramenného otevřeného období (týden 24) bez uptitrace během 13.–24. týdne.

Do sledování bylo zařazeno 137 pacientů. Kompletní odpověď si v týdnu 34 udrželo 86 % pacientů léčených osilodrostátem oproti 29 % z placebové větve; (OR: 13,7; 95% CI: 3,7–53,4; p < 0,0001). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nevolnost (42 %), bolest hlavy (34 %), únava (28 %) a adrenální insuficience (28 %). Hypokortizolismus se vyskytl celkem u 51 % pacientů a nežádoucí účinky související s prekurzory hormonů nadledvin se vyskytly u 42 % pacientů. Osilodrostát podávaný dvakrát denně rychle snižoval mUFC a udržoval toto snížení spolu se zmírněním klinických příznaků hyperkortizolismu; byl obecně dobře snášen.

Ve studii LINC 3 byly hodnoceny také kardiometabolické parametry (krevní tlak, hmotnost, obvod pasu, index tělesné hmotnosti, celkový cholesterol, glykemie nalačno, glykovaný hemoglobin), fyzické projevy hyperkortizolismu (strie, distribuce tuku, podlitiny, hirsutismus u žen, svalová atrofie) a kvalita života. Spolu s poklesem mUFC došlo ke zmírnění klinických příznaků a dalších specifických projevů souvisejících s hyperkortizolismem.

Post hoc analýza studie LINC 3 se zaměřila na změnu klinických příznaků hyperkortizolismu a kvality života podle stupně kontroly mUFC. Zlepšení kardiometabolických parametrů oproti výchozímu stavu v týdnu 24 bylo výraznější u pacientů s kontrolovanými nebo částečně kontrolovanými hodnotami mUFC oproti nekontrolovaným; v týdnu 48 došlo ke zlepšení bez ohledu na kontrolu UFC. Obecně se fyzické projevy a kvalita života progresivně zlepšily od výchozí hodnoty bez ohledu na kontrolu UFC (17).

Extenze studie LINC 3 si dala za cíl prozkoumat dlouhodobou účinnost a snášenlivost osilodrostátu (18). Po 48 týdnech hlavní části studie mohli pacienti, kteří profitovali z léčby osilodrostátem, vstoupit do prodloužení. To bylo ukončeno, když všichni pacienti dostávali ≥ 72 týdnů léčbu nebo léčbu ukončili. Medián expozice osilodrostátu od hlavní části studie do konce extenze byl 130 (1–245) týdnů a střední průměrná dávka osilodrostátu 7,4 (0,8–46,6) mg/den. Snížení mUFC dosažené

během hlavní části studie bylo zachováno i během extenze a zůstalo na hodnotě ≤ ULN. Ze 106 pacientů, kteří vstoupili do prodloužení, jich mUFC ≤ ULN v 72. týdnu dosáhlo 86 (81 %). Zlepšení kardiometabolických parametrů, zmírnění fyzických projevů hyperkortizolismu a kvalita života dosažená v základní studii zůstaly během extenze také zachovány nebo dále zlepšeny. Nebyly hlášeny žádné nové bezpečnostní signály; léčbu z důvodu nežádoucích účinků přerušilo 10,9 % pacientů během hlavní části studie a 11,3 % pacientů v průběhu jejího prodloužení.

Údaje z této velké multicentrické studie ukazují, že dlouhodobá léčba osilodrostátem udržuje normalizované hodnoty kortizolu spolu s klinickými přínosy u většiny pacientů s Cushingovou chorobou a je dobře tolerována.

Studie LINC 4

Ke konzistentním výsledkům došla i další studie fáze III LINC 4 (NCT02697734) Šlo o multicentrickou studii fáze III zahrnující počáteční 12týdenní randomizovanou (v poměru 2 : 1), dvojité zaslepenou, placebo kontrolovanou fázi s následným 36týdenním obdobím otevřené léčby (19). Zařazeni byli dospělí pacienti (ve věku 18–75 let) s diagnózou Cushingovy choroby s mUFC ≥ 1,3násobek ULN. Primárním cílovým ukazatelem byl podíl pacientů s mUFC ≤ ULN v týdnu 12. Klíčovým sekundárním cílovým ukazatelem byl podíl dosažení mUFC ≤ ULN v 36. týdnu (po 24 týdnech otevřené léčby osilodrostátem).

Hodnocení se účastnilo 73 pacientů (osilodrostát n = 48, placebo n = 25). Průměrný věk činil 39 (19–67) let, průměrná hodnota mUFC na počátku sledování 3,1 × ULN, medián 2,5 × ULN. Sledovaného parametru, mUFC ≤ ULN, dosáhlo ve 12. týdnu významně více pacientů s osilodrostátem (77 %) než s placebem (8 %); OR 43,4 (95% CI 7,1–343,2; p < 0,0001). Odpověď byla zachována i v 36. týdnu, kdy mUFC ≤ ULN dosáhlo 81 % pacientů (95% CI 69,9–89,1). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly: snížená chuť k jídlu (37,5 % vs. 16,0 %), artralgie (35,4 % vs. 8,0 %) a nauzea (31,3 % vs. 12,0 %). I v tomto klinickém hodnocení osilodrostát normalizoval mUFC u většiny pacientů s Cushingovou chorobou a udržel tento účinek po celou dobu sledování. Bezpečnostní profil byl příznivý.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Ve studii fáze I (LINC 1) s 33 subjekty s rozdílným stupněm poruchy funkce jater byla při použití jedné 30 mg dávky osilodrostátu AUC_{inf} 1,4x vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a 2,7x vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). C_{max} byla o 15 % nižší u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a o 20 % nižší v u osob s těžkou poruchou funkce jater. Terminální poločas se zvýšil na 9,3 hodiny, resp. 19,5 hodiny v kohortě se středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater. Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A) neměla významný vliv na expozici. Rychlost absorpce nebyla ovlivněna stupněm poruchy funkce jater (13).

Porucha funkce ledvin

Ve studii fáze I u 15 subjektů s různým stupněm poruchy funkce ledvin s podáním jedné dávky 30 mg osilodrostátu byla u subjektů s těžkou po-

ruhou funkce ledvin, v konečném stadiu onemocnění ledvin a normální funkcí ledvin pozorována srovnatelná systémová expozice (13).

U pacientů s paraneoplastickým/ektopickým Cushingovým syndromem se osilodrostat ukázal jako rychlá a účinná léčba (20, 21).

Fertilita, těhotenství a kojení

Informace o vlivu osilodrostatu na lidskou fertilitu nejsou dostupné. Preklinické údaje ale ukazují, že osilodrostat může poškodit plod (13).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 1/10$) byly adrenální insuficience, únava, nauzea, bolest hlavy, zvracení a edém. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je adrenální insuficience. Symptomatictí pacienti mají být sledováni pro možný výskyt hypotenze, hyponatremie, hyperkalemie a/nebo hypoglykemie. Pokud existuje podezření na hypokortizolismus, je nutné změnit hodnoty kortizolu a zvážit dočasné snížení dávky nebo přerušeni léčby. V případě potřeby pak zahájit substituční léčbu kortikosteroidy.

Inhibice CYP11B1 osilodrostatem vede k akumulaci prekurzorů adrenálních steroidů a ke zvýšení koncentrace testosteronu. Nárůst hladiny testosteronu se může projevit vznikem mírné až středně závažné formy hirsutismu nebo akné. Po přerušeni léčby se stav normalizuje (13).

Dalším pozorovaným nežádoucím účinkem je prodloužení intervalu QT, které je závislé na dávce. Před zahájením léčby má být provedeno EKG vyšetření, další do jednoho týdne od začátku léčby a dále podle klinické potřeby (13).

V průběhu léčby je doporučeno sledovat koncentraci elektrolytů (13).

Dávkování

Léčba je obvykle zahajována dávkou 2 mg podávanou dvakrát denně. Přípravek se podává bez ohledu na jídlo (13). Podle odpovědi na léčbu se pak dávka titruje s cílem dosáhnout normálních hodnot kortizolu. Hodnoty kortizolu je žádoucí monitorovat v intervalu 1–2 týdnů a podle nich upravovat léčbu. Dosavadní zkušenosti svědčí o tom, že se obvyklá udržovací dávka pohybuje mezi 2–7 mg dvakrát denně. Maximální doporučená dávka je 30 mg dvakrát denně.

Ke snížení dávky nebo k přerušeni léčby se přistupuje při poklesu kortizolu pod normální hodnoty nebo při známkách hypokortizolismu (nauzea, zvracení, únava, bolest břicha, ztráta chuti k jídlu a závrať). Pacienti by na tyto příznaky měli být upozorněni.

U pacientů s poruchou funkce jater se úpravy dávkování řídí závažností postižení. Při skóre Child–Pugh A není třeba dávku upravovat, při Child–Pugh B se léčba zahajuje redukovanou dávkou 1 mg dvakrát denně, při skóre Child–Pugh C dávkou 1 mg jednou denně podávanou večer s postupnou titrací na 1 mg dvakrát denně (13).

Lékové interakce

Údaje in vitro ukazují, že ani osilodrostat ani jeho hlavní metabolit M34.5 neinhibují následující enzymy a transportéry v klinicky relevantních koncentracích: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 a MATE2-K. Hlavním metabolitem v plazmě je LXB168, který není farmakologicky aktivní. Na metabolizaci se podílí více enzymů (CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6, UDP glukuronosyltransferázy [UGT], nonCYP a nonUGT metabolismus). Žádný jednotlivý enzym nepřispívá k celkové clearance více než 25 %. Proto jsou lékové interakce interakce méně pravděpodobné (13, 15). Osilodrostat je středně silným inhibitorem CYP1A2, slabým až středně silným inhibitorem CYP2C19 a slabým inhibitorem CYP2D6 a CYP3A4/5 (doloženo při jednorázovém podání).

Během léčby osilodrostatem je nutná opatrnost při zavádění nebo vysazování souběžně podávaných léčivých přípravků, které silně inhibují nebo indukují více enzymů.

Osilodrostat prodlužuje v závislosti na dávce interval QT. Při současném podávání s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími interval QT může dojít k dalšímu prodloužení intervalu QT a k poruchám srdečního rytmu. Při přechodu z léčby pasireotidem a ketokonazolem je z tohoto důvodu doporučena tzv. wash out perioda (13).

Závěr

Perorální osilodrostat (přípravek Isturisa) prokázal v klinických studiích dlouhodobou účinnost u pacientů s Cushingovou chorobou při dobrém bezpečnostním profilu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Cushing HW. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137-195.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117-123.
- Ragnarsson O, Ohlsson DS, Chantzichristos D, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary.* 2019;22(2):179-186.
- Reincke M, Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. *JAMA.* 2023;330(2):170-181.
- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet.* 1982;2:646-649.
- Braun LT, Vogel F, Reincke M. Long-term morbidity and mortality in patients with Cushing's syndrome. *J Neuroendocrinol.* 2022;34:e13113.
- Puglisi S, Perini AML, Botto C, et al. Long-term consequences of Cushing syndrome: a systematic literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109:e901-e919.
- Aulinas A, Valassi E, Webb SM. Prognosis of patients treated for Cushing syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(1):52-61.
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:847-875.
- Dillon BR, Agrawal N, Schwarz Y, et al. Update on medical treatment of Cushing's syndrome. *Drugs.* 2025;85:1207-1230.
- Viktorova K. Osilodrostat. *Remedia.* 2025;1:10-13.
- Perosevic M, Tritos NA. Clinical utility of osilodrostat in Cushing's disease: review of currently available literature. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1303-1312.
- EMA. SPC Isturisa [Internet]. European Medicines Agency; 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu>.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 44139752, osilodrostat [Internet]. National Center for Biotechnology Information; 2026 [cited 2026 Feb 18]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Osilodrostat>.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz