

# Metopirone® (Metyrapon) W LECZENIU ZESPOŁU CUSHINGA

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO  
WERSJA 1.1.

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opracowanie koncepcji analizy.</li><li>• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji związanych z leczeniem zespołu Cushinga.</li><li>• Gromadzenie i opracowanie danych.</li><li>• Opracowanie wyników.</li><li>• Wnioski końcowe.</li></ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji związanych z leczeniem zespołu Cushinga.</li><li>• Gromadzenie i opracowanie danych.</li></ul>

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy HRA Pharma, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów

## Spis treści

Indeks skrótów .....	5
Streszczenie: .....	7
Analiza problemu decyzyjnego .....	9
1. Cel analizy .....	9
2. Metodyka analizy .....	9
3. Problem zdrowotny – zespół Cushinga .....	9
3.1. Populacja docelowa .....	9
3.2. Definicja, klasyfikacja i patogenezę zespołu Cushinga .....	10
3.3. Epidemiologia .....	11
3.4. Objawy zespołu Cushinga .....	12
3.5. Diagnostyka laboratoryjna zespołu Cushinga .....	14
3.6. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	21
3.7. Leczenie zespołu Cushinga .....	22
3.7.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe .....	23
3.7.2. Wytyczne i rekomendacje polskie .....	35
3.8. Aktualna praktyka kliniczna .....	36
4. Interwencja – metyrapon .....	39
4.1. Działanie leku .....	39
4.2. Zarejestrowane wskazania .....	40
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	40
4.4. Przeciwwskazania .....	43
4.4.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	43
4.5. Działania niepożądane .....	45
4.6. Inne niż Metopirone® produkty lecznicze zawierające metyrapon dostępne w Polsce i refundowane .....	45
4.7. Status rejestracyjny metyraponu w Europie .....	46

4.8. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii .....	46
4.9. Status refundacyjny i rekomendacje refundacyjne dotyczące metyraponu .....	53
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów .....	53
6. Podsumowanie: problem decyzyjny wg PICO .....	58
Załącznik 1 .....	59
Strategie wyszukiwania zastosowane w celu identyfikacji wytycznych i rekomendacji związanych z leczeniem zespołu Cushinga.....	59
Spis Tabel .....	63
Spis Rycin.....	64
Piśmiennictwo .....	65

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
17-OHCS, 17-OHKS	17-hydroksykortykosteroidy
11-DOCS	11-deoksykortyzol
17-KS	17-ketosterydy
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AIMAH	ACTH niezależny obustronny wielkoguzkowy (makroguzkowy) przerost nadnerczy ( <i>ACTH independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
ARR	wskaźnik aldosteron:renina
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	indeks masy ciała
CBG	globulina wiążąca kortykosteroid ( <i>corticosteroid-binding globulin</i> )
CRH	hormon uwalniający kortykotropinę ( <i>Corticotropin-releasing Hormone</i> )
DI	decylitr
DOC	deoksykortykosteron
G	gram
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GSK	glukokortykosteroidy
H	godzina
HAS	Haute Autorité de Santé
HPLC	wysokowydajna chromatografia cieczowa ( <i>high performance liquid chromatography</i> )
HTA	ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
IRMA	metoda immunoradiometryczna ( <i>immunoradiometric assay</i> )
L	litr
LC1699	inhibitor syntezy aldosteronu ( <i>aldosterone synthase inhibitor</i> ) testowany u ludzi
LC-MS/MS	spektrometria masowa chromatografii cieczowej
MedDRA	międzynarodowy słownik terminologii medycznej ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )

mg	miligram
ml	mililitr
MR	rezonans magnetyczny
µg	mikrogram
ng	nanogram
nmol	nanomol
pg	pikogram
PICO	schemat: populacja, interwencja, komparator, wynik
pmol	pikomol
PPNAD	pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy przerost kory nadnerczy ( <i>primary pigmented nodular adrenocortical disease</i> )
RIA	metoda radioimmunologiczna ( <i>radioimmunoassay</i> )
TK	tomografia komputerowa
TLV	Szwedzka Agencja Świadczeń Farmaceutycznych i Dentystycznych ( <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość
UFC	wolny kortyzol w moczu

## Streszczenie:

**Cel:** Problemem decyzyjnym jest określenie zasadności refundacji produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg, we wskazaniu: leczenie ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga.

**Metody:** Wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia zespołu Cushinga, przy wykorzystaniu wyszukiwarek internetowych, baz informacji medycznej, podręczników oraz stron internetowych organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Do analizy kwalifikowano szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania dotyczące zespołu Cushinga. Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w zespole Cushinga.

**Wyniki:** Na podstawie danych o rozpowszechnieniu zespołu Cushinga i wielkości polskiej populacji można przypuszczać, że w Polsce jest około 1480 -2500 chorych z zespołem Cushinga. Choroba częściej występuje u kobiet (80%). Najczęściej zespół Cushinga ma podłoże jatrogenne, najczęstszą przyczyną endogennego zespołu Cushinga jest choroba Cushinga. Wyniki systematycznego przeglądu literatury z metaanalizą potwierdziły, że hiperkortyzolemia powoduje zwiększenie ryzyka nadciśnienia tętniczego, nietolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2, miażdżycy i zaburzeń hemostatycznych. Z powodu tych powikłań nieodpowiednio leczony zespół Cushinga jest chorobą zagrażającą życiu. Według międzynarodowych wytycznych większość postaci zespołu Cushinga jest leczona chirurgicznie, jeśli to tylko możliwe. Farmakoterapia jest stosowana albo w celu kontrolowania choroby przed leczeniem ostatecznym, albo w czasie oczekiwania na efekt radioterapii u pacjentów z chorobą Cushinga, albo u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane. Objawowa farmakoterapia jest stosowana również w przypadkach nieskuteczności leczenia chirurgicznego. Jeśli farmakoterapia jest niemożliwa lub nieskuteczna, niezbędna może być obustronna adrenalektomia. Metyrapon jest inhibitorem steroidogenezy, szybko i skutecznie obniżającym stężenie kortyzolu, zarejestrowanym w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Na podstawie analizy statusu rejestracyjnego i dostępności w Polsce leków, które według wytycznych mogą być stosowane w farmakoterapii zespołu Cushinga stwierdzono, że komparatorem dla metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga jest „brak farmakoterapii”. Dodatkowo, w niewielkiej subpopulacji chorych z chorobą Cushinga, po operacji lub w przypadku nieskuteczności operacji alternatywą dla metyraponu może być pazyreotyd.





# Analiza problemu decyzyjnego

## 1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności refundacji produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg, we wskazaniach:

- leczenie ACTH-zależnego zespołu Cushinga.
- leczenie ACTH-niezależnego zespołu Cushinga.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/ą:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;

## 2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia zespołu Cushinga, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Do analizy kwalifikowano szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania dotyczące zespołu Cushinga.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w zespole Cushinga.

## 3. Problem zdrowotny – zespół Cushinga

### 3.1. Populacja docelowa

W niniejszej analizie populację docelową dla metyraponu stanowią chorzy z endogennym zespołem Cushinga.

### 3.2. Definicja, klasyfikacja i patogeneza zespołu Cushinga

Zespół Cushinga to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glukokortykostreoidów (GKS). Subkliniczny zespół Cushinga to stan niewielkiego nadmiaru GKS wywołany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz nadnercza, powodujący zahamowanie wydzielania GKS przez przeciwnie nadnercze, bez charakterystycznych objawów albo tylko z nieznacznie wyrażonymi zmianami somatycznymi (np. tzw. poduszki tłuszczowe w dołkach nadobojczykowych).

Najczęściej zespół Cushinga ma podłoże jatrogenne i wynika z długotrwałej terapii GKS. Endogenny (niejatrogenny) zespół Cushinga jest skutkiem zwiększonego wytwarzania kortyzolu przez nadnercza. Endogenny zespół Cushinga najczęściej zależy od kortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Rozwija się on zazwyczaj w wyniku nadmiernej produkcji ACTH przez gruczolaki przysadki (choroba Cushinga). Aktualnie przeważa opinia, że gruczolaki przysadki powstają *de novo*. Jednak należy wziąć pod uwagę także możliwy wpływ podwzgórza i wyższych ośrodków nerwowych na nadmierną stymulację komórek kortykotropowych, za pośrednictwem kortykoliberyny (CRH, *corticotropin releasing hormone*). Ocenia się, że choroba Cushinga stanowi około 70% przypadków endogennego zespołu Cushinga. Pozaprzysadkowe guzy, na przykład drobnokomórkowy rak płuca, mogą także wydzielać ACTH (zespół Cushinga związany z ektopowym wydzielaniem ACTH). Rzadko ACTH-zależny zespół Cushinga jest wywołany przez guzy wydzielające CRH.

Przewlekła nadmierna sekrecja ACTH w tych przypadkach prowadzi do prostego lub guzkowego przerostu warstwy pasmowej kory nadnerczy i, co za tym idzie, do zwiększonego wydzielania kortyzolu przez korę nadnerczy. Z mniejszą częstością występuje ACTH-niezależny zespół Cushinga. Najczęściej jest on wynikiem nadmiernej produkcji kortyzolu przez guzy kory nadnerczy: gruczolaki (10–15% endogennego zespołu Cushinga) i raki (< 5%) [Stewart 2002]. Mnogie gruczolaki kory nadnerczy są znacznie rzadsze niż pojedyncze i zazwyczaj występują obustronnie.

Bardzo rzadką przyczyną pierwotnego zespołu Cushinga jest pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy przerost kory nadnerczy (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*), inaczej „mikroguzkowa dysplazja nadnerczy”. Jest to choroba występująca sporadycznie lub rodzinie. Postać rodzinna jest skojarzona z innymi rzadko spotykanymi zaburzeniami, takimi jak: śluzaki (serca, skóry, sutka), nerwiaki, punktowa pigmentacja skóry i guzy gruczołów wydzielania wewnętrznego (zespół Carneya). Choroba ta wiąże się z nieznanym genem na chromosomie 2 lub z mutacją genu kodującego podjednostkę regulacyjną typu 1 a kinazy białkowej A zlokalizowanego na chromosomie 17. U pacjentów z tym zaburzeniem nadnercza nie są powiększone, a bywają zmniejszone i charakteryzują się obecnością licznych czarnych lub brązowych guzków o średnicy 2–4

mm, otoczonych atroficzną korą . Niezależne od ACTH wydzielanie kortyzolu występuje także w niezwykle rzadko spotykanym zespole McCune’a i Albrighta. W przypadku tego zespołu w trakcie wczesnej embriogenezy dochodzi do powstania aktywnej mutacji genu kodującego podjednostkę a białka G. Prowadzi to do uformowania guzków, w których następuje aktywacja cykazy adenylowej i uruchomienie kaskady steroidogenezy z następczą supresją ACTH . Rzadką przyczyną ACTH-niezależnego zespołu Cushinga jest obustronny wielkoguzkowy (makroguzkowy) przerost nadnerczy (AIMAH, *ACTH independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia*). W przypadku tego schorzenia nadnercza czasami są powiększone, nawet znacznie, i obecne są guzki o średnicy większej niż 5 mm.

Należy także pamiętać o stanach czynnościowej hiperkortyzolemii z towarzyszącymi czasami cechami klinicznymi zespołu Cushinga określanymi mianem „pseudozespołu Cushinga” (rzekomego zespołu Cushinga). Należą do nich: otyłość, depresja, zaburzenia lękowe, alkoholizm, jadłowstręt psychiczny, bulimia, źle wyrównana metabolicznie cukrzyca, każda ostro przebiegająca choroba, a także choroby przewlekłe. Hiperkortyzolemię w rzekomym zespole Cushinga tłumaczy się nadmiernym pobudzeniem komórek podwzgórza wydzielających CRH.

Tabela 1. Klasyfikacja endogennego zespołu Cushinga ze względu na etiologię:

ACTH-zależny zespół Cushinga (80–85%): <ul style="list-style-type: none"><li>• zespół Cushinga zależny od przysadki (choroba Cushinga)</li><li>• zespół ektopowego wydzielania ACTH</li><li>• zespół ektopowego wydzielania CRH</li><li>• obustronny wielkoguzkowy przerost kory nadnerczy (związany z długotrwałą stymulacją ACTH)</li></ul>
ACTH-niezależny zespół Cushinga (15–20%): <ul style="list-style-type: none"><li>• gruczolak(i) nadnercza(y)</li><li>• rak nadnercza</li><li>• obustronny wielkoguzkowy przerost kory nadnerczy (związany z ektopią receptorów)</li><li>• pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy przerost kory nadnerczy (rodzinny - zespół Carneya i sporadyczny)</li><li>• zespół McCune’a i Albrighta.</li></ul>

### 3.3. Epidemiologia

Zespół Cushinga jest choroba rzadko występującą. Według danych Orphanet z 2012 r. rozpowszechnienie endogennego zespołu Cushinga wynosi 1/26 000, a roczna zapadalność 1/1

400 000 – 1/400 000, ze szczytem zapadalności w 25-40 roku życia. Według danych Orphanet Report Series May 2014 rozpowszechnienie zespołu Cushinga wynosi 6,5 przypadków na 100 000, a rozpowszechnienie choroby Cushinga - 4 przypadki na 100 000. W oparciu o rozpowszechnienie zespołu Cushinga i wielkość polskiej populacji, która w 2014 r. wynosiła 38,5 mln [GUS 2014], można przypuszczać, że w Polsce jest około 1480 -2500 chorych z zespołem Cushinga. Choroba częściej występuje u kobiet (80%), najczęściej 30- i 40-letnich, średni wiek pacjentów wynosi 40-45 lat [Orphanet 2013, Valassi 2011]. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga (Orphanet 2013)

Postać endogennego zespołu Cushinga	Częstość występowania
ACTH-zależny zespół Cushinga	80-85% przypadków
w tym:	
gruczolak przysadki	około 80%
zespół ektopowego wydzielania ACTH	około 20%
zespół ektopowego wydzielania CRH	rzadko
ACTH-niezależny	15-20% przypadków
w tym:	
gruczolak kory nadnerczy	około 55-60%
rak kory nadnerczy	około 35-40%
obustronny przerost nadnerczy	rzadko

### 3.4. Objawy zespołu Cushinga

Objawy zespołu Cushinga wraz z danymi na temat częstości ich występowania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Objawy zespołu Cushinga (w nawiasach częstość występowania w %)

1. Otyłość centralna (79–97%) z nagromadzeniem tkanki tłuszczowej na twarzy (zaokrąglenie twarzy, twarz jak „księżyc w pełni”), tułowiu - szczególnie w okolicy karku („kark bawoli”), brzucha oraz poduszeczki tłuszczowe nad obojczykami .
2. Zaniki mięśni kończyn dolnych i górnych (szczupłość kończyn)

3. Ścienienie skóry, rumień (zaczerwienienie) twarzy - plethora (50-94%), szerokie, żywoczerwone rozstępy na brzuchu (51–71%), udach, pośladkach, piersiach i niekiedy ramionach, trądzik (26–80%), nadmierne owłosienie typu męskiego u kobiet (hirsutyzm) (64–81%), łatwe tworzenie się siniaków (23–84%), obrzęki (28–60%)
4. Nadmierny apetyt
5. Łatwe męczenie się (29–90%)
6. Podwyższone ciśnienie tętnicze (74–87%) z bólami głowy (0–47%)
7. Zaburzenia psychiczne: depresja, psychozy, zaburzenia snu, chwiejność emocjonalna, zaburzenia funkcji poznawczych (31–86%)
8. Bóle kostne w następstwie złamań w przebiegu zaawansowanej osteoporozy (40–50%)
9. Nawracające infekcje
10. Zaburzenia miesiączkowania u kobiet (55–80%), osłabienie lub zanik popędu płciowego, impotencja u mężczyzn (55–80%)
11. Zaburzenia widzenia
12. Objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy - zgaga, ból brzucha (0–21%)
13. U dzieci: opóźnienie lub zahamowanie wzrostu, wczesne pojawienie się owłosienia płciowego, androgenizacja w formie przerostu łechtaczki, makrogenitosomii bez powiększenia objętości jader, opóźnienie rozwoju gruczołów piersiowych, opóźnianie <i>menarche</i>

Większość objawów opisanych w tabeli 3. występuje u chorych z późno rozpoznany zespół Cushinga. Na początku choroby można stwierdzić pojedyncze objawy zespołu. Utrzymująca się hiperkortyzolemia bezpośrednio lub pośrednio sprzyja rozwojowi zaburzeń typowych dla zespołu metabolicznego, co zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykrycie łagodnej hiperkortyzolemii w okresie poprzedzającym pełnoobjawowy zespół może więc zapobiec rozwojowi niebezpiecznych powikłań. Dlatego też zespół Cushinga należy podejrzewać, gdy występują tylko niektóre, nawet nieswoiste objawy kliniczne, takie jak: nadciśnienie tętnicze, upośledzona tolerancja glukozy, zwiększenie masy trzewnej tkanki tłuszczowej, szczególnie u osób młodych, opornych na stosowane leczenie. Silniej na zespół Cushinga wskazują następujące objawy: żywoczerwone rozstępy, zaniki mięśniowe, łatwe siniaczenie, zaczerwienienie skóry twarzy (*plethora*) oraz hirsutyzm. Są to objawy bardzo pomocne w różnicowaniu nadczynności kory nadnerczy z otyłością prostą, cechujące się wysokim „wskaźnikiem różnicowania”. Do najbardziej charakterystycznych objawów klinicznych zespołu Cushinga należą zaniki mięśni proksymalnych kończyn dolnych i obręczy

barkowej oraz nadmierna skłonność do siniaczenia i wylewów podskórnych w wyniku niewielkiego urazu lub nawet samoistnie. Typowe, patognomiczne rozstępy skórne są czerwone lub nawet purpurowe, zagłębione poniżej powierzchni skóry w następstwie zaniku leżącej pod nimi tkanki łącznej, o szerokości większej niż 1 cm. Najczęściej występują na powłokach brzusznych, ale mogą również być zlokalizowane na piersiach, biodrach, pośladkach, udach i w okolicy pachowej. Rozstępy mogą nie występować u osób po 40. roku życia.

Najbardziej typowe objawy są rzadko spotykane w przypadku łagodnej hiperkortyzolemii. Należy także pamiętać, że wystąpienie typowych objawów zespołu Cushinga może nie być obecne mimo znacznej hiperkortyzolemii. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku nagłego pojawienia się hiperkortyzolemii, na przykład u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc wydzielającym ACTH. Przy takim rozpoznaniu pełnoobjawowy zespół Cushinga zwykle nie rozwija się ze względu na brak łaknienia oraz inne objawy towarzyszące postępującej chorobie nowotworowej.

Już na wstępnym etapie diagnostyki pewne objawy kliniczne mogą sugerować przyczynę hiperkortyzolemii. Gruczolaki nadnerczy powodujące zespół Cushinga zazwyczaj objawiają się wyłącznie poprzez kliniczne cechy nadmiaru kortyzolu, ze względu na to, że wywodzą się zwykle z komórek warstwy pasmowatej. Natomiast stwierdzenie hirsutyzmu, trądziku oraz braku miesiączki może sugerować rozpoznanie choroby Cushinga, na co wskazuje wzrost wydzielania androgenów nadnerczowych współmierny z nadmiarem ACTH i kortyzolu. Należy jednak pamiętać, że znacznie nasilone i szybko pogłębiające się objawy hiperkortyzolemii oraz wyraźne cechy nadmiaru androgenów, z wirylizacją włącznie, mogą być spowodowane rakiem nadnerczy. Nasilona pigmentacja skóry w zespole Cushinga świadczy zazwyczaj o obecności makrogruczolaka przysadki lub pozanadnerczowego guza, zlokalizowanego ektopowo, które wydzielają duże ilości ACTH i/lub prekursorów ACTH.

### 3.5. Diagnostyka laboratoryjna zespołu Cushinga

W wykryciu nieprawidłowości związanych z nadmiernym wpływem GKS na organizm bardzo pomocne są podstawowe badania laboratoryjne, w których można stwierdzić:

- podwyższone stężenie hemoglobiny, liczby erytrocytów, płytek krwi, leukocytozę obojętnochłonną z eozynopenią i obniżeniem liczby limfocytów;
- podwyższone stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy;
- obniżone stężenie fosforanów w surowicy;

- hiperkalcurię (związaną ze wzmożoną resorpcją kostną), której jednak nie towarzyszy zazwyczaj hiperkalcemia;
- hiperglikemię na czczo, upośledzoną tolerancję glukozy w teście z doustnym obciążeniem glukozą lub jawną cukrzycę
- alkalozę hipokaliemiczną.

### **Testy służące potwierdzeniu hiperkortyzolemii**

Kliniczne podejrzenie zespołu Cushinga należy potwierdzić za pomocą badań biochemicznych. Na początku należy ustalić ewentualną obecność innych chorób, alkoholizmu, zaburzeń afektywnych oraz wpływ przyjmowanych leków, ponieważ czynniki te mogą utrudniać ocenę biochemiczną.

Wybór określonych badań przesiewowych zależy najczęściej od sytuacji klinicznej oraz możliwości diagnostycznych danego ośrodka. Należy także podkreślić, że żadne z obecnie dostępnych badań nie ma dostatecznie dużej czułości i swoistości, by mogło stanowić uniwersalny test przesiewowy. Dlatego też ujemny wynik jednego z testów nie zwalnia z przeprowadzenia innych badań mających na celu wykrycie hiperkortyzolemii. Z jednej strony, biochemiczne potwierdzenie zespołu Cushinga u części chorych może być utrudnione z uwagi na to, że często nadmierne wydzielanie kortyzolu ma charakter epizodyczny, zwłaszcza w przypadku guzów nadnerczy wydzielających kortyzol bądź guzów ektopowo wydzielających ACTH. Z drugiej strony, trudności w wykrywaniu hiperkortyzolemii, mogą wiązać się z cyklicznym wydzielaniem kortyzolu występującym w chorobie Cushinga.

### ***Oznaczanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu***

Szczególnie użytecznym badaniem przesiewowym pierwszego rzutu w diagnostyce zespołu Cushinga jest oznaczenie stężenia kortyzolu w dobowej zbiorce moczu (24-hUFC). W warunkach prawidłowych 10% kortyzolu występuje w surowicy w stanie wolnym, niezwiązanym z białkami surowicy. Frakcja ta odpowiada za efekt biologiczny. Wolny kortyzol jest filtrowany przez nerki, większość ulega ponownej resorpcji w kanalikach nerkowych i tylko około 1% wydzielanego kortyzolu jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. W stanach hipersekcji kortyzolu pojemność wiążąca globuliny wiążącej GKS (CBG, *corticosteroid-binding globulin*) jest przekroczona i stężenie wolnego kortyzolu w osoczu wzrasta, tak jak i wydalenie tego hormonu z moczem. Dobowe wydalenie wolnego kortyzolu z moczem odzwierciedla stężenie wolnego w surowicy w tym przedziale czasu i koreluje z klinicznymi objawami hiperkortyzolemii.

Oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu stało się klinicznie dostępne w 1968 roku. Metoda ta zastąpiła pomiar dobowego wydalania z moczem metabolitów kortyzolu — 17-hydroksykortykosteroidów (17-OHCS). Oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu pozwala

zazwyczaj na rozgraniczenie pacjentów z hiperkortyzolemią i otyłych osób bez zespołu Cushinga. Niestety metoda oznaczania stężenia wolnego kortyzolu w moczu jest zawodna w różnicowaniu zespołu Cushinga z innymi niż otyłość, stanami określanymi mianem rzekomego zespołu Cushinga, w których może występować zwiększone wydalanie wolnego kortyzolu z moczem. Ponadto wadą tej metody jest możliwość nieodpowiedniego wykonania 24-h UFC. Wpływ tego czynnika można jednak ograniczyć, udzielając choremu dokładnej instrukcji. Ponadto należy jednocześnie oznaczyć wydalanie kreatyniny, która jest pomocnym wskaźnikiem oceniającym, czy 24-h UFC jest zebrana w całości, ponieważ wydalanie kreatyniny jest względnie stałe i powinno w przybliżeniu równać się 1 g kreatyniny na 24 godziny w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg (wartość zależy od masy mięśniowej). Wydalanie kreatyniny nie powinno zmienić się o więcej niż 10% między kolejnymi zbiórkami u tego samego pacjenta. Należy także podkreślić, że jeżeli filtracja kłębuszkowa jest mniejsza niż 30 ml/min, wydalanie wolnego kortyzolu w moczu jest zmniejszone i może być przyczyną fałszywie ujemnego wyniku. Stężenie wolnego kortyzolu w moczu można oznaczać metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*), metodą wysokowydajnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high performance liquid chromatography*) lub metodami immunochemicznymi. Na pomiar stężenia wolnego kortyzolu w moczu metodą RIA wpływają różne metabolity GKS oraz syntetyczne steroidy, dlatego tej metody lekarze nie zalecają. Natomiast HPLC jest metodą wysoce swoistą, która pozwala odizolować od pomiaru inne steroidy i ich metabolity. Większość stosowanych leków nie interferuje z tym oznaczeniem. Wyjątkami są karbamazepina i digoksyna, które mogą fałszywie zawyżać wyniki. Ten problem może rozwiązać spektrometria kombinowana z HPLC — jest ona jednak mało dostępna i droga. Metody immunochemiczne w porównaniu z HPLC są mniej dokładne. Uważa się, że oznaczanie wydalania wolnego kortyzolu w 24-h UFC należy powtórzyć 3 razy, ponieważ nawet najlepiej poinformowany i zmotywowany pacjent popełnia błędy oraz dlatego, że sekrecja hormonu może różnić się między poszczególnymi dniami, zwłaszcza w przypadkach epizodycznego i cyklicznego charakteru wydzielania kortyzolu .

Zawartość wolnego kortyzolu w 24-h UFC 4-krotnie przekraczającą górną granicę normy jednoznacznie potwierdza rozpoznanie zespołu Cushinga [Araldi 2003]. Mniejsze przekroczenie górnej granicy normy wymaga wykonania dodatkowych testów . Wynik prawidłowy nie wyklucza subklinicznego zespołu Cushinga, dlatego też nie może być on uniwersalnym pojedynczym testem przesiewowym potwierdzającym zespół Cushinga

#### **Test hamowania 1 mg deksametazonu**

Wartościowym badaniem przesiewowym pierwszego rzutu służącym do wykrycia hiperkortyzolemii jest test hamowania 1 mg deksametazonu (inaczej test nocnego hamowania deksametazonem lub



krótki test hamowania deksametazonem). Test ten został zaproponowany przez Nugenta i wsp. w 1965 roku [Nuegent 1965]. W badaniu tym podaje się 1 mg deksametazonu *p.o.* przed snem (między godziną 23.00 a 24.00) i oznacza się stężenie kortyzolu w surowicy na czczo (między 8.00 a 9.00) następnego dnia. Optymalną metodą oznaczania stężenia kortyzolu (całkowitego) w surowicy jest metoda chemiluminometryczna. Zmniejszenie stężenia kortyzolu poniżej 1,8 mg/dl (50 nmol/l) wyklucza rozpoznanie zespołu Cushinga. Do niedawna za prawidłową wartość uznawano obniżenie kortyzolemii poniżej 5 mg/dl (138 nmol/l), jednak zmniejszenie tej wartości znacznie zwiększyło czułość testu [Wood 1997]. Znaczny odsetek wyników fałszywie ujemnych przy wartości progowej 5 mg/dl może się wiązać z łagodną hiperkortyzolemią lub spowolnionym metabolizmem deksametazonu. Od czasu wprowadzenia testu sugerowano stosowanie zróżnicowanych dawek deksametazonu (0,5–2 mg), jednak większość autorów uważa, że użycie innej dawki deksametazonu niż 1 mg nie przynosi dodatkowych korzyści, a jej zwiększenie znacząco zmniejsza czułość testu. Ocenia się, że przy obecnych kryteriach test ma wysoką czułość (98%), ale stosunkowo niską swoistość (88%) [Wood 1997]. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być spowodowane zwiększonym stężeniem globuliny wiążącej kortykosteroidy (stany hiperestrogenizmu) lub rzekomym zespołem Cushinga. Przyczyną fałszywie dodatnich wyników może być także upośledzone wchłanianie deksametazonu.

#### ***Oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w ślinie późnym wieczorem***

Innym testem proponowanym jako badanie przesiewowe pierwszego rzutu jest oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w ślinie późnym wieczorem. Testy do oznaczania wolnej frakcji kortyzolu w osoczu nie są powszechnie dostępne, zasugerowano więc zastosowanie oznaczenia kortyzolu w ślinie metodą RIA lub metodą kompetycyjnego wiązania przez białka, jako metody alternatywnej. Wolny kortyzol dyfunduje z osocza do śliny niezależnie od szybkości wydzielania, dlatego też stężenie kortyzolu w ślinie lepiej odzwierciedla stężenie wolnego kortyzolu w osoczu niż stężenie całkowitego kortyzolu w osoczu. Test jest prosty w wykonaniu, a próbkę można przechowywać w temperaturze pokojowej. Normy referencyjne powinny być ustalane przez każde laboratorium na dostatecznie dużej grupie kontrolnej. Stwierdzono, że czułość testu wynosi 93%, a jego specyficzność jest bliska 100% [Araldi 2003].

#### ***Test hamowania 2 mg deksametazonu***

Badaniem przesiewowym 2. rzutu jest test hamowania 2 mg deksametazonu, który stanowi I fazę klasycznego testu Liddle'a [Liddle 1960]. Po wykonaniu dwóch 24-h UFC w celu określenia podstawowego wydalania kortyzolu, podaje się 0,5 mg deksametazonu doustnie co 6 godzin przez 2 doby. W 2. Dobie aplikowania deksametazonu dokonuje się kolejnej 24-h UFC w celu oznaczenia

wydalania wolnego kortyzolu (klasyczny wariant testu). Alternatywny wariant testu polega na oznaczeniu stężenia kortyzolu w surowicy o godzinie 9.00 rano przed podaniem deksametazonu i 48 godzin później (czyli po ostatniej dawce deksametazonu), zamiast oznaczeń stężenia kortyzolu w 24-h UFC. O prawidłowej odpowiedzi świadczy zmniejszenie dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem poniżej 10 mg/d (27 nmol/24 h) lub zmniejszenie stężenia kortyzolu poniżej 1,8 mg/dl (50 nmol/l) w próbce krwi pobranej rano po przyjęciu ostatniej dawki deksametazonu [Araldi 2003]. Czułość i swoistość tego testu, w przypadku oznaczania stężenia kortyzolu w surowicy, ocenia się na ponad 95%. Wykazano, że zarówno test hamowania 2 mg deksametazonu oraz test nocnego hamowania deksametazonu wydają się mieć porównywalną czułość (98–100%). Natomiast test hamowania 2 mg deksametazonu ma większą swoistość (97–100%) niż test hamowania 1 mg deksametazonu (88%). Dlatego też w niektórych ośrodkach test hamowania 2 mg deksametazonu stosuje się jako badanie 1. rzutu. Należy zaznaczyć, że w obu wariantach testu zaburzone wchłanianie i metabolizm deksametazonu może wpływać na wyniki testu.

### ***Rytm dobowy kortyzolu***

Oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy o północy (w ramach rytmu dobowego) jest badaniem przesiewowym 2. rzutu używanym w celu wykrycia hiperkortyzolemii. Zniesienie rytmu dobowego uważa się za zespół Cushinga. W warunkach prawidłowych kortyzol jest wydzielany pulsacyjnie, a rytm jego wydzielania w ciągu doby jest równoległy do rytmu wydzielania ACTH. Ich stężenie jest zwykle najwyższe w ciągu dnia, osiągając minimum późnym wieczorem. U osób z zespołem Cushinga stężenie kortyzolu w osoczu może pozostawać w granicach normy ze względu na to, że prawidłowe wartości stężenia kortyzolu w surowicy mają szeroki zakres. Natomiast cechą charakterystyczną zespołu Cushinga jest brak redukcji kortyzolemii w godzinach popołudniowych, z nadirem około północy. Wykazano, że kortyzolemia o północy u hospitalizowanych pacjentów z zespołem Cushinga w czasie spoczynku nocnego ma wartość powyżej 1,8 µg/dl (50 nmol/l). Przy ustaleniu, że wartością prawidłową jest kortyzolemia niższa od 1,8 µg/dl, test osiąga 100% czułość. Pomiary stężenia kortyzolu o innych porach dnia wydają się mniej użyteczne.

### ***Testy stosowane w diagnostyce różnicowej zespołu Cushinga***

Po wykryciu hiperkortyzolemii i rozpoznaniu zespołu Cushinga należy zastosować bardziej swoiste badania, pozwalające określić przyczynę pojawienia się zespołu Cushinga. Na wstępnym etapie różnicowania zespołu Cushinga należy ocenić zależność hiperkortyzolemii od ACTH.

### ***Oznaczenie ACTH w osoczu***

Referencyjną metodą oznaczania kortykotropinemii jest metoda immunoradiometryczna (IRMA, *immunoradiometric assay*). Krew do oznaczenia stężenia ACTH należy pobrać o godz. 9.00 rano. W ACTH-niezależnym zespole Cushinga wartości stężenia ACTH mogą być nieoznaczalne, poniżej lub w dolnej granicy normy. Wydzielanie ACTH może nie być całkowicie zablokowane mimo autonomicznej nadnerczowej produkcji kortyzolu, zwłaszcza gdy jego wydzielanie jest przerywane lub stosunkowo niewielkie. W chorobie Cushinga stężenie ACTH jest zwykle podwyższone lub pozostaje w normie. W zespole ektopowego wydzielania ACTH ACTH zwykle znacznie przekracza normę, jednak prawidłowe stężenie ACTH nie wyklucza tego zespołu. Zazwyczaj stężenie ACTH niższe niż 10 pg/ml (2 pmol/l) u osoby z hiperkortyzolemią wskazuje na ACTH-niezależny zespół Cushinga, zaś stężenie powyżej 20 mg/ml (4 pmol/l) sugeruje ACTH-zależny zespół Cushinga. Stężenia w przedziale 10–20 pg/ml (2–4 pmol/l) wymagają wykonania testu stymulującego z CRH. Oznaczenie jedynie stężenia ACTH rzadko pozwala na różnicowanie między chorobą Cushinga a zespołem ektopowego wydzielania ACTH.

#### ***Test hamowania 8 mg deksametazonu***

Użytecznym testem w różnicowaniu zespołu Cushinga jest test hamowania 8 mg deksametazonu. Uzasadnieniem dla tej procedury jest to, że u pacjentów z chorobą Cushinga oś podwzgórze–przysadka–nadnercza można zahamować ponad fizjologicznymi dawkami eksametazonu, natomiast u pacjentów z nadnerczowym zespołem Cushinga (gruczolaki nadnerczy, drobno- lub wielkoguzkowy przerost nadnerczy) i u pacjentów z ektopowym wydzielaniem ACTH nie uzyskuje się zmniejszenia kortyzolemii, ze względu na autonomiczny charakter wydzielania kortyzolu. Obecnie istnieje kilka modyfikacji testu hamowania dużą dawką (8 mg) deksametazonu. Standardowo deksametazon podaje się doustnie w dawce 2 mg co 6 godzin przez 2 doby. Wówczas ocenia się wydalenie wolnego kortyzolu w 24-h UFC wyjściowo (przez 2 doby) i w 2. dobie podawania deksametazonu. Rzadziej, po oznaczeniu podstawowej, porannej kortyzolemii, podaje się jednorazowo 8 mg deksametazonu doustnie albo 4–7 mg (1 mg deksametazonu/h) dożylnie o godzinie 23.00 i określa stężenie kortyzolu w osoczu o godzinie 8.00 następnego dnia. Zmniejszenie wydalania kortyzolu z moczem lub stężenia kortyzolu w surowicy do wartości mniejszej niż 50% wartości wyjściowej wskazuje na chorobę Cushinga. Natomiast brak hamowania wydzielania kortyzolu świadczy o ektopowej produkcji ACTH lub nadnerczowym zespole Cushinga.

#### ***Test stymulacyjny z CRH***

Zaleca się, aby test wykonywano rano, u pacjentów będących na czczo i leżących. Zwiększenie stężenia ACTH i kortyzolu w osoczu pod wpływem CRH występuje u większości chorych z chorobą Cushinga i jest wyższe niż u osób zdrowych. Odpowiedź na CRH występuje także w niewielu przypadkach ektopowego wydzielania ACTH, natomiast nie występuje lub jest nieznaczna w ACTH-

niezależnym zespołem Cushinga. Do kryteriów diagnostycznych choroby Cushinga w teście z CRH należą wzrost stężenia ACTH powyżej 50% i wzrost stężenia kortyzolu powyżej 20% po podaniu CRH. Przy takiej wartości progowej wzrostu stężenia ACTH wykazano 86% czułość i 95% swoistość testu.

### ***Test z metyraponem***

Metyrapon blokuje przemianę 11-deoksykortyzolu (11DOCS) do kortyzolu i dezoksykortykosteronu (DOC) do kortykosteronu przez hamowanie 11 $\beta$ -hydroksylazy. W ten sposób obniża stężenie kortyzolu i poprzez sprzężenie zwrotne zwiększa wydzielanie ACTH. To z kolei pobudza wydzielanie steroidów nadnerczowych syntetyzowanych przed blokiem. Metyrapon podawany w dawce 750 mg co 4 godziny w ciągu doby u pacjentów z chorobą Cushinga powoduje wyolbrzymiony wzrost stężenia ACTH i 11-DOCS w surowicy — w 24. godzinie testu stężenia przewyższają 1000 nmol/l (35  $\mu$ g/dl). U większości pacjentów z nadnerczowym zespołem Cushinga brakuje odpowiedzi na metyrapon. Podobnych wyników stymulacji metyraponem można się spodziewać zespołem ektopowego wydzielania ACTH. Jednak u niektórych z nich występuje wzrost stężenia 11-DOCS, podobnie jak u pacjentów z chorobą Cushinga, co może się wiązać z wydzielaniem zarówno ACTH, jak i CRH. Obecnie test z metyraponem nie jest rekomendowany w diagnostyce różnicowej zespołu Cushinga, ze względu na małą wiarygodność. Jednak może być pomocny w przypadku pacjentów, u których wyniki innych testów są dwuznaczne.

### ***Test z wazopresyną***

Wazopresyna zwiększa wydzielanie ACTH poprzez receptor V<sub>3</sub> (V<sub>1b</sub>) występujący w komórkach kortykotropowych. Próbowano ją wykorzystać w różnicowaniu ACTH-zależnego zespołu Cushinga, ale u 27% pacjentów z chorobą Cushinga stwierdzono fałszywie ujemną odpowiedź. Dożylne podanie analogu wazopresyny — desmopresyny (agonisty receptorów V<sub>2</sub> i V<sub>3</sub>) w dawce 10  $\mu$ g zwiększa wydzielanie ACTH u 80–90% pacjentów z chorobą Cushinga, u 20–50% chorych z zespołem ektopowego wydzielania ACTH. Wzrost stężenia kortyzolu po podaniu egzogennej wazopresyny lub desmopresyny może się wiązać z występowaniem ektopowych receptorów dla tego hormonu w guzach nadnerczy i ACTH-niezależnym przeroście nadnerczy, co może znaleźć zastosowanie w diagnostyce ACTH-niezależnego zespołu Cushinga.

### ***Inne potencjalnie użyteczne testy różnicujące przyczynę zespołu Cushinga***

Hormon wzrostu (GH) zwiększa wydzielanie ACTH w większym stopniu niż CRH i wazopresyna u pacjentów z chorobą Cushinga, przy czym mikrogruczolakom przysadki zwykle towarzyszy wyższy wzrost ACTH niż makrogruczolakom.

Loperamid może hamować wydzielanie ACTH u osób zdrowych, nie wykazując takiego działania w przypadku pacjentów z zespołem Cushinga. Nalokson z kolei pobudza wydzielanie ACTH u pacjentów z zespołem Cushinga, ale w mniejszym stopniu niż u osób zdrowych. Testy z użyciem tych substancji nie mają ustalonej wartości diagnostycznej.

### 3.6. Rokowanie i czynniki rokownicze

Kliniczne konsekwencje zespołu Cushinga są bardzo poważne. Według najwcześniejszych dostępnych danych mediana przeżycia chorych z zespołem Cushinga wynosiła 4,6 roku, w latach 50-tych 50% chorych przeżywało 5 lat, a najczęstszą przyczyną zgonów były choroby układu naczyniowego (zawał serca, udar) oraz powikłania infekcyjne [Cushing 1932, Plotz 1952].

Dzięki nowoczesnemu leczeniu standardowy wskaźnik śmiertelności po uzyskaniu normalizacji stężenia kortyzolu wynosi tyle samo, co w populacji w tym samym wieku [Swearingen 1999]. U pacjentów, u których mimo leczenia poziom kortyzolu jest podwyższony, standardowy wskaźnik śmiertelności wzrasta 3,8 – 5 krotnie w porównaniu do populacji ogólnej [Colao 1999, Wei 2004]. Wyniki systematycznego przeglądu literatury z metaanalizą potwierdziły, że hiperkortyzolemia powoduje zwiększenie ryzyka nadciśnienia tętniczego, nietolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2, miażdżycy i zaburzeń hemostatycznych [Graversen 2012]. Z powodu tych powikłań nieodpowiednio leczony zespół Cushinga jest chorobą zagrażającą życiu. W duńskim badaniu [Lindholm 2001] śmiertelność w zespole Cushinga bez przyczyny nowotworowej była 3,7 razy większa niż w populacji ogólnej, a u pacjentów z chorobą Cushinga, u których operacyjnie nie uzyskano wyleczenia, była nawet 11,5 razy większa niż w populacji ogólnej. Najnowsze badanie przeprowadzone wśród pacjentów z chorobą Cushinga wykazało, że standardowy wskaźnik śmiertelności dla całej grupy badanej wynosił 4.8 ( $p < 0.001$ ), dla przetrwałej choroby wskaźnik ten wynosił 16 w porównaniu do 3,3 dla chorych w remisji [Clayton 2011]. Duże brytyjskie badanie z długim horyzontem czasowym wykazało, że 71,4% zgonów wśród chorych z zespołem Cushinga spowodowanych było powikłaniami sercowo-naczyniowymi lub infekcyjnymi [Ntali 2013].

Systematyczny przegląd z metaanalizą badań na temat śmiertelności pacjentów z chorobą Cushinga lub zespołem Cushinga spowodowanym łagodnymi gruczolakami nadnerczy potwierdził zwiększoną śmiertelność pacjentów z chorobą Cushinga, przede wszystkim tych, u których nie uzyskano remisji po leczeniu chirurgicznym [Graversen 2012]. Ogólnie śmiertelność w tej grupie wzrosła o 80% w porównaniu do normalnych pacjentów.

Leczenie hiperkortyzolemii zmniejsza, ale nie zawsze normalizuje wszystkie objawy zespołu Cushinga. Gęstość mineralna kości i funkcje poznawcze poprawiają się po skutecznym leczeniu chirurgicznym,

ale nie normalizują u wszystkich pacjentów [Bourdeau 2002, Hermus 1995]. Jakość życia wprawdzie poprawia się po leczeniu chirurgicznym, ale przez około 15 lat pozostaje poniżej poziomu obserwowanego w populacji ogólnej [Lindsay 2006]. To, że pacjenci z małą lub umiarkowaną hiperkortyzolemią mają w porównaniu do pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią mniejsze ryzyko zakażeń, jest pośrednim dowodem na to, że interwencje terapeutyczne w zespole Cushinga są konieczne [Sarlis 2000].

Chociaż brak formalnych kontrolowanych badań dotyczących konsekwencji leczenia pacjentów pediatrycznych z zespołem Cushinga, poprawę wzrostu i rozwoju ciała po leczeniu raportowano zarówno w ACTH-zależnym, jak i ACTH-niezależnym zespole Cushinga [Davies 2005, Storr 2004].

Podsumowując należy stwierdzić, że leczenie chorych z umiarkowanym i ciężkim zespołem Cushinga redukuje śmiertelność i chorobowość. Ponieważ zespół Cushinga wykazuje tendencję do progresji i ciężka hiperkortyzolemia związana jest z pogorszeniem wyników zdrowotnych, dzięki wczesnemu rozpoznaniu i leczeniu choroby już w stadium łagodnym, powinno się uzyskać zmniejszenie ryzyka zagrażających życiu powikłań.

### 3.7. Leczenie zespołu Cushinga

Większość postaci zespołu Cushinga jest leczona chirurgicznie, jeśli to tylko możliwe. Farmakoterapia jest stosowana albo w celu kontrolowania choroby przed leczeniem ostatecznym, jak np. operacja przysadki mózgowej lub nadnerczy, albo w czasie oczekiwania na efekt radioterapii u pacjentów z chorobą Cushinga, albo u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane. Objawowa farmakoterapia jest stosowana również w przypadkach nieskuteczności leczenia chirurgicznego, w celu zapobiegania powikłaniom związanym z ekspozycją na podwyższone stężenie kortyzolu, takim jak zakażenia, opóźnienie gojenia ran.

Jeśli farmakoterapia jest niemożliwa lub nieskuteczna, niezbędna może być obustronna adrenalektomia. Jest to procedura nieodwracalna, która wiąże się z koniecznością przewlekłego stosowania terapii zastępczej hydrokortyzonem. Krótkoterminowe powikłania obejmują zwiększoną chorobowość u około 18% chorych i śmiertelność u 3% pacjentów. Ponadto w przypadku choroby Cushinga obustronna adrenalektomia może prowadzić do rozwoju miejscowo agresywnego guza przysadki, który u 20% pacjentów może upośledzać widzenie (zespół Nelsona). Poważnym problemem jest również ryzyko przełomu nadnerczowego, występującego u 28% chorych [Ritzel 2013, Sverige 2013/2014, Schteingart 2009].

Według danych z europejskiego rejestru obejmującego 1006 pacjentów z zespołem Cushinga, 62% było leczonych chirurgicznie, 28% otrzymało farmakoterapię jako leczenie 1.rzutu. Obustronną adrenalektomię wykonano u 6% pacjentów. Wśród chorych, u których wykonano operację przysadki, 15% nie zostało wyleczonych w wyniku zastosowanej procedury. Po średnio 3,5-letniej obserwacji w stanie remisji pozostawało ponad 80% pacjentów, ale tylko 50% pacjentów z chorobą Cushinga [Valassi 2014] .

### 3.7.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

[Redacted text block containing international guidelines and recommendations]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

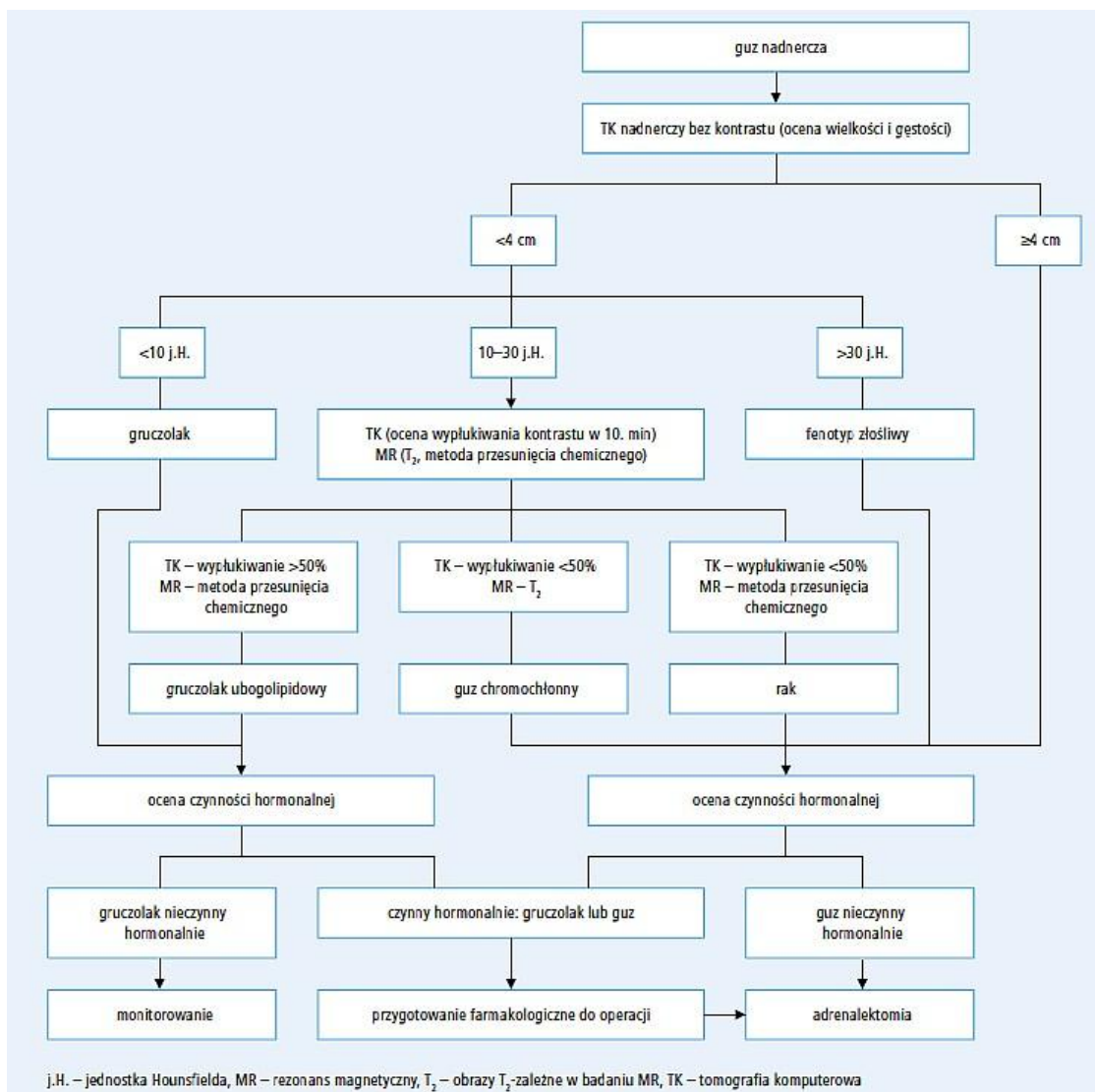
[Redacted text block]

[Redacted text block]

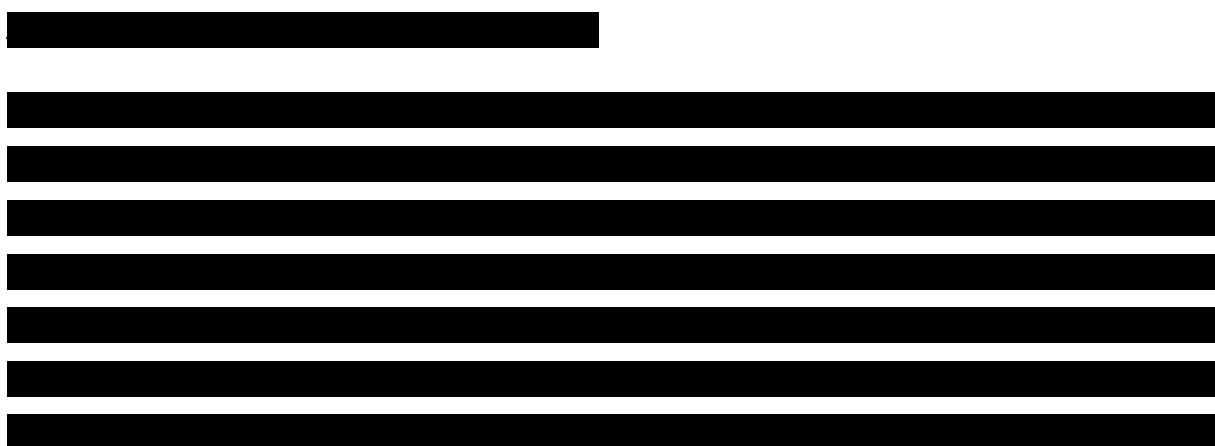
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



Ryc. 1. Schemat postępowania w przypadku indycentaloma [Tabarin 2008].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]





[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]
				[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.8. Aktualna praktyka kliniczna

W przypadku podejrzenia hiperkortyzolemii wykonuje się badanie kliniczne (z badaniem okulistycznym) oraz następujące badania laboratoryjne:

- test hamowania małą dawką deksametazonu: kortyzol w surowicy po 1 mg deksametazonu,
- dobowe wydalanie: wolnego kortyzolu, 17-OHKS, 17-KS,
- rytm dobowy: ACTH i kortyzolu,
- test hamowania dużą dawką deksametazonu: wolny kortyzol, 17-OHKS i 17-KS w moczu oraz kortyzol w surowicy po 2 dobach 2 mg deksametazonu i następnych 2 dobach 8 mg deksametazonu,
- test z CRH stymulacji ACTH,
- w przypadku podejrzenia zespołu ektopowego wydzielania ACTH/CRH – oznaczenie chromograniny A w surowicy, kwas 5-OH-indoloocetowy w moczu, ACTH w cewnikowaniu zatok skalistych dolnych,

i następujące badania obrazowe:

- rezonans magnetyczny mózgowia z kontrastem,
- tomografia komputerowa jamy brzusznej,
- w przypadku podejrzenia zespołu ektopowego wydzielania ACTH/CRH – scyntygrafie receptorów somatostatynowych (octreoscan).

Aktualną praktykę kliniczną w zespole Cushinga przedstawiono na ryc. 2.

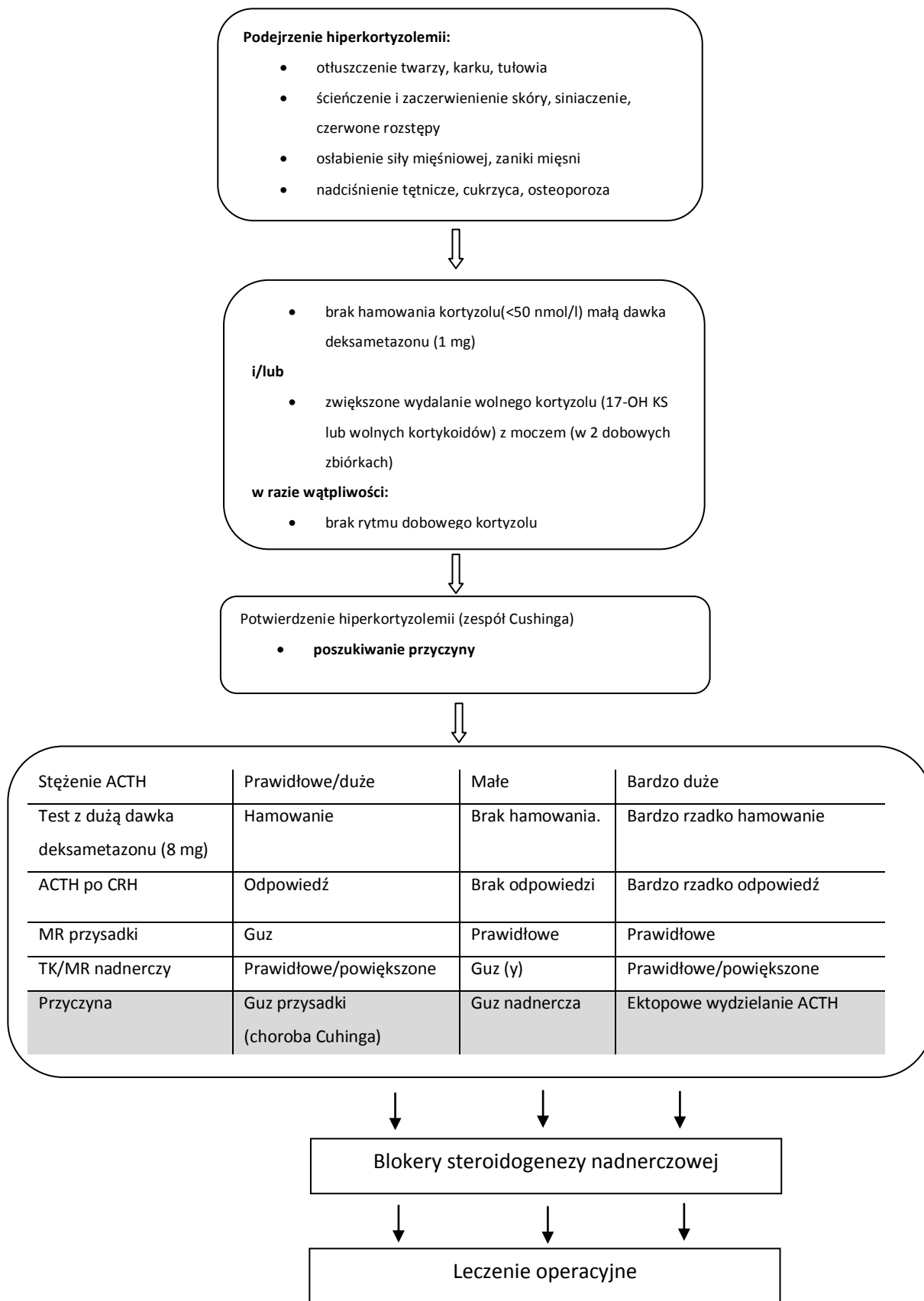
Postępowaniem z wyboru jest chirurgiczne leczenie guza:

- przysadki przez zatokę klinową,
- nadnerczy,
- odpowiadającego za ektopowe wydzielanie ACTH lub CRH.

Jako przygotowanie do leczenia operacyjnego stosuje się leki hamujące steroidogenezę nadnerczową: ketokonazol, aminoglutetymid, mitotan, metyrapon, ewentualnie analogi somatostatyny. W chwili obecnej w farmakoterapii nie można stosować ketokonazolu i metyraponu

oraz aminoglutetymidu, ponieważ są one niedostępne w Polsce. Zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest tylko rak nadnerczy.

Po skutecznej operacji stosuje się okresowe lub stałe farmakologiczne leczenie substytucyjne hydrokortyzonem i ewentualnie octanem fludrokortyzonu, w przypadku raka kory nadnerczy podaje się mitotan.



Ryc. 2. Aktualna praktyka kliniczna w zespole Cushinga [wg Zgliczyński 2008, Zgliczyński 2011]

## 4. Interwencja – metyrapon

Produkt leczniczy Metopirone® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 15 lipca 2014 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest HRA Pharma. Metopirone® występuje w postaci kapsułek miękkich, zawierających 250 mg substancji czynnej – metyraponu. 1 opakowanie zawiera 50 kapsułek miękkich. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) metyrapon należy do grupy farmaceutycznej: środek diagnostyczny, badanie czynności przysadki, kod ATC: V 04 CD 01.

### 4.1. Działanie leku

Metyrapon działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11 $\beta$ -hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie silnego hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie produkcji ACTH przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych prowadzących do produkcji kortyzolu i kortykosteronu powoduje znaczne zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów – 11-deoskorykosteron (11-DOCS) i dezoskorykosteronu (DOC) – które są słabymi inhibitorami uwalniania ACTH, oraz skorelowane zwiększenie stężeń tych steroidów w osoczu i ich metabolitów w moczu. Obecność tych metabolitów można w łatwy sposób stwierdzić poprzez wykonanie pomiaru 17- hydroksykortykosteroidów (17-OHCS) lub 17-ketosteroidów (17-KS) w moczu. W oparciu o te właściwości metyrapon jest stosowany w teście diagnostycznym, z pomiarami stężenia 11-DOCS w osoczu i 17-OHCS w moczu jako wskaźnikiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto metyrapon może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.

Odpowiedź na metyrapon stosowany terapeutycznie jest szybka. Stężenie kortyzolu w osoczu zaczyna obniżać się 30 min. Po podaniu doustnym, maksimum supresji osiągnięte jest po 2 godzinach, niski poziom kortyzolu utrzymuje się przez 5-6 godzin. Maksymalna blokada 11  $\beta$ -hydroksylazy występuje 2-4 godziny po podaniu metyraponu.

Metyrapon szybko jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga szczyt stężenia w osoczu. Znacząca część leku ulega przekształceniu do aktywnego metabolitu i zarówno w postaci pierwotnej, jak i w postaci metabolitu, metyrapon wydalany jest przez nerki.

## 4.2. Zarejestrowane wskazania

- Jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga.
- W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

## 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

### *Zastosowania diagnostyczne*

#### 1. Krótki test po podaniu pojedynczej dawki – rozpoznanie niedoboru ACTH

Badanie można wykonać w warunkach ambulatoryjnych. Podczas tego badania oznaczane są stężenia 11-DOCS i/lub ACTH w osoczu po podaniu pojedynczej dawki metyraponu. Pacjent przyjmuje o północy metyrapon w dawce 30 mg/kg mc. (maksymalnie 3 g ) wraz z jogurtem lub mlekiem, aby ograniczyć nudności i wymioty. U dzieci i młodzieży zalecana jest taka sama dawka produktu leczniczego, jak u dorosłych.

Próbka krwi do analizy jest pobierana wcześniej rano (w godzinach 7:30 – 8:00). Należy jak najszybciej zamrozić próbkę osocza. Następnie pacjent otrzymuje profilaktyczną dawkę 50 mg octanu kortyzonu.

Ocena:

Prawidłowe wartości zależą od metody użytej do oznaczenia stężeń ACTH i 11-DOCS. Zwiększenie stężenia ACTH w osoczu do co najmniej 44 pmol/l (200 ng/l) lub zwiększenie stężenia 11-DOCS do ponad 0,2  $\mu$ mol/l (70  $\mu$ g/l) na ogół wskazuje na niezmieniony zapas ACTH. W ramach środków ostrożności pacjenci z podejrzeniem zaburzeń czynności kory nadnerczy powinni być hospitalizowani przez noc.

#### 2. Test po podaniu wielokrotnym – rozpoznanie niedoboru ACTH i diagnostyka różnicowa nadczynności kory nadnerczy w zespole Cushinga.

Pacjent musi być hospitalizowany. Podczas tego badania oznaczane są stężenia steroidów w moczu. W pierwszych 24 godzinkach poprzedzających badanie oznaczane są wyjściowe stężenia steroidów. W drugim dniu metyrapon jest podawany w dawce 500-750 mg co 4 godziny przez 24 godziny; łączna dawka wynosi 3,0 – 4,5 g. Wynik oparty jest na ocenie stężeń steroidów w próbkach z dwóch zbiorów dobowych moczu. Maksymalne działanie metyraponu na stężenie steroidów w moczu powinno być osiągnięte w ciągu kolejnej doby.



Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży opierają się na ograniczonych danych. U dzieci należy stosować dawkę 15 mg/kg mc., lecz nie mniej niż 250 mg co 4 godziny dla 6 dawek. Zaleca się, aby pacjenci przyjmowali kapsułki z mlekiem lub po posiłku, aby zminimalizować nudności i wymioty.

Ocena:

**N i e d o b ó r A C T H:**

Jeśli przednia część przysadki funkcjonuje prawidłowo, metyrapon powoduje znaczne zwiększenie 17-OHCS 17-KS w moczu (do co najmniej dwukrotnego w stosunku do stężenia wyjściowego). Brak reakcji wskazuje na wtórne zaburzenia czynności kory nadnerczy.

**Z e s p ó ł C u s h i n g a:**

Nadmierne zwiększenie stężenia 17-OHCS lub 17-KS w moczu po podaniu metyraponu wskazuje nadprodukcję ACTH, które doprowadziło do przerostu kory nadnerczy (zespół Cushinga). Taki wynik może wskazywać na nieobecność autonomicznego guza kory nadnerczy produkującego kortyzol.

*Zastosowanie lecznicze*

### ***Dorośli***

W leczeniu zespołu Cushinga, dawka początkowa metyraponu może wahać się od 250 do 1 000 mg/d zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga. Można rozpocząć podawanie metyraponu od dawki 750 mg/d. U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga lub gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy. Dawkę metyraponu należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta oraz zależnie od tolerancji produktu leczniczego. Zazwyczaj dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/d. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Dawkę dobową należy zmodyfikować po kilku dniach mając na celu obniżenie średnich stężeń kortyzolu w osoczu lub surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w zbiorce dobowej moczu, aż do uzyskania prawidłowej wartości lub do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki metyraponu. Średnie stężenia kortyzolu w surowicy lub osoczu można obliczyć na podstawie średnich z 5 lub 6 próbek pobranych w ciągu dnia albo na podstawie stężenia kortyzolu oznaczonego przed podaniem porannej dawki. Cotygodniowe monitorowanie stężeń kortyzolu we krwi i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu jest konieczne dla umożliwienia dalszej modyfikacji dawki. Okres

dobierania dawki wynosi zwykle od 1 do 4 tygodni. Kiedy stężenia kortyzolu są bliskie optymalnym, do obserwacji wystarczą dłuższe odstępy czasowe (zwykle raz w miesiącu lub co 2 miesiące).

Do pełnej blokady kortyzolu za pomocą metyraponu może być dodana terapia zastępcza, polegająca na podawaniu fizjologicznych dawek kortykosteroidów (schemat blokowania i terapii zastępczej). Należy ją rozpocząć, kiedy stężenie kortyzolu w surowicy lub moczu mieści się w prawidłowym zakresie, a dawki metyraponu są zwiększane w celu osiągnięcia pełnego zahamowania wydzielania kortyzolu. W przypadku szybkiego zwiększania dawki lub pacjentów z cyklicznym zespołem Cushinga, można dodać terapię zastępczą fizjologicznymi dawkami kortykosteroidów.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież:*

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży opierają się na ograniczonych danych. Opisy przypadków wykazały, że nie ma określonych zaleceń dawkowania do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu Cushinga. Dawkę należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o stężenia kortyzolu i tolerancję produktu leczniczego przez pacjenta.

##### *Populacja pacjentów w podeszłym wieku:*

Dawkowanie jak u pacjentów dorosłych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania metyraponu u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). Kliniczne dowody wskazują, że nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w żadnym ze wskazań.

#### **Sposób podawania**

Kapsułki należy przyjmować popijając je mlekiem lub wraz z posiłkiem w celu ograniczenia nudności i wymiotów, które mogą powodować gorsze wchłanianie.

#### 4.4. Przeciwwskazania

- Objawy pierwotnych zaburzeń czynności kory nadnerczy.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

##### 4.4.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zastosowania diagnostyczne

##### ***Pacjenci z ograniczoną zdolnością wydzielniczą nadnerczy i ciężką niedoczynnością przysadki***

Przed zastosowaniem testu z użyciem metyraponu należy wykazać zdolność kory nadnerczy do odpowiedzi na egzogenne ACTH, ponieważ metyrapon może powodować ostre zaburzenia czynności nadnerczy u pacjentów z obniżoną zdolnością wydzielniczą nadnerczy oraz u pacjentów z całkowitą niedoczynnością przysadki. Jeżeli podejrzewa się zaburzenia czynności nadnerczy, badanie należy przeprowadzić w szpitalu i uważnie obserwować pacjenta,

##### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby***

U pacjentów z marskością wątroby często występuje opóźniona odpowiedź na metyrapon w związku z uszkodzeniem wątroby przedłużającym okres półtrwania kortyzolu w osoczu.

##### ***Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub przyjmujący leki wpływające na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową***

W przypadku niedoczynności tarczycy, stężenia steroidów w moczu w odpowiedzi metyrapon mogą zwiększać się bardzo wolno, albo w ogóle mogą się nie zwiększać. Przed przeprowadzeniem badania produktem leczniczym metyrapon, należy odstawić leki wpływające na czynność przysadki lub kory nadnerczy. Jeśli czynność kory nadnerczy lub przedniej części przysadki jest silniej zaburzona niż wskazują wyniki badania, metyrapon może wywołać przemijającą niewydolność kory nadnerczy. Można szybko korygować taki stan, podając odpowiednie dawki kortykosteroidów.

#### Zastosowanie lecznicze

##### ***Nadzór***

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarzy specjalistów, w placówce dysponującej odpowiednim zapleczem umożliwiającym monitorowanie odpowiedzi klinicznej i działania biochemicznego produktu. Leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego zmniejszenia stężenia krążącego kortyzolu i potencjalnie do hipokortyzolizmu/hipoadrenalizmu. Dlatego niezbędne jest monitorowanie pacjentów i poinformowanie ich w zakresie rozpoznawania objawów i oznak

związanych z hipokortyzolizmem (np. osłabienie, męczliwość, jadłowstręt, nudności, wymioty, niedociśnienie, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku udokumentowanego hipokortyzolizmu może być konieczne krótkotrwałe zastosowanie terapii zastępczej egzogennym steroidem (glikokortykosteroid) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia metyraponem.

### **Metody analityczne**

W celu umożliwienia dobrania dokładnej dawki metyraponu do pomiaru stężenia kortyzolu w osoczu lub surowicy i w moczu, zaleca się stosowanie wiarygodnej metody oznaczania bez reakcji krzyżowych z prekursorami steroidów, takiej jak swoisty test immunologiczny lub spektrometria masowa chromatografii cieczowej (LC-MS/MS).

### **Pacjenci z ektopowym zespołem Cushinga**

U pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga, w trakcie leczenia metyraponem, istnieje ryzyko zakażeń oportunistycznych takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. U pacjentów z tej grupy należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego

### **Nadciśnienie tętnicze**

Długotrwałe leczenie metyraponem powodować nadciśnienie tętnicze w wyniku nadmiernego wydzielania dezoksykortykosteronu.

### **Karmienie piersią**

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania metyraponu do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci. Podczas leczenia metyraponem należy przerwać karmienie piersią.

### **Ciąża**

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania metyraponu u kobiet w okresie ciąży. Metyrapon nie jest zalecany w badaniu diagnostycznym lub w leczeniu endogennego zespołu Cushinga do stosowania w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania (w takim przypadku należy monitorować ciśnienie krwi i odpowiednio leczyć nadciśnienie), oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### 4.5. Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu i z opublikowanego piśmiennictwa. Działania niepożądane (tab.5) podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecanej terminologii MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5. Działania niepożądane metyraponu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia czynności szpiku kostnego	nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewydolność nadnerczy	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ (rzadko)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, sedacja, ból głowy	$\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często)
Zaburzenia naczyniowe	Obniżenie ciśnienia tętniczego Nadciśnienie tętnicze	$\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często) nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty Bóle brzucha	$\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często) $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ (rzadko)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hirsutyzm, uczuleniowe zapalenie skóry Łysienie	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ (rzadko) nieznana

#### 4.6. Inne niż Metopirone® produkty lecznicze zawierające metyrapon dostępne w Polsce i refundowane

Brak.

#### 4.7. Status rejestracyjny metyraponu w Europie

Status rejestracyjny metyraponu w Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Status rejestracyjny metyraponu w Unii Europejskiej.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.8. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii

Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli 7.

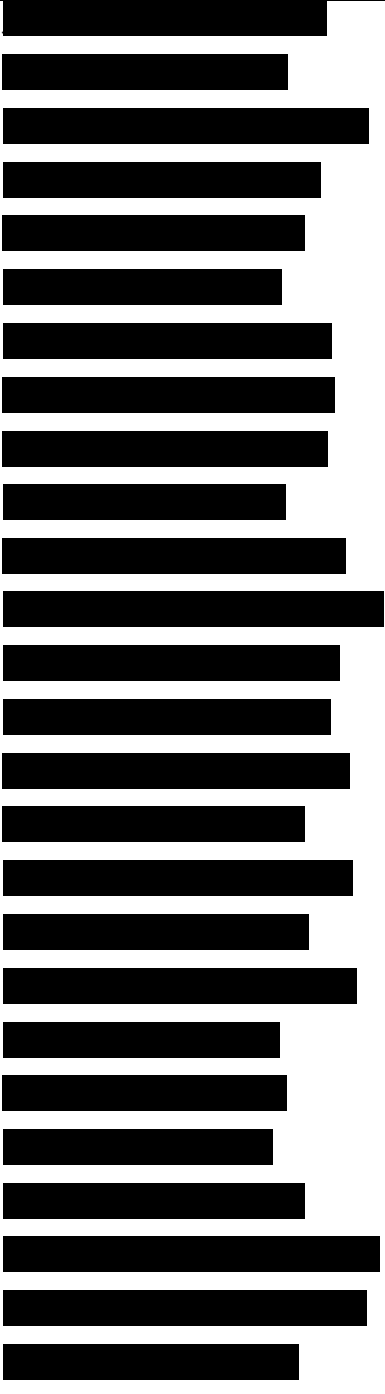

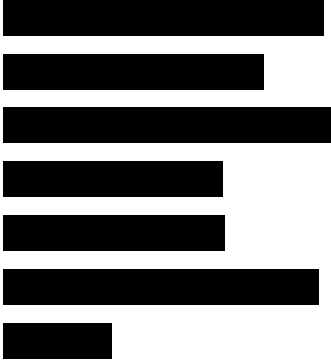

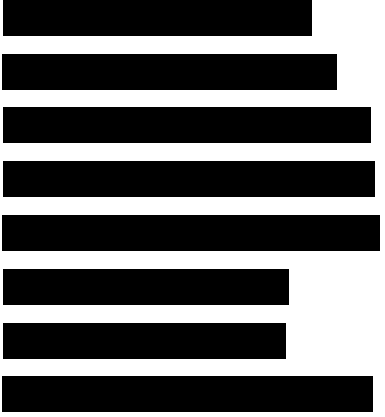
Tabela 7. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]











#### 4.9. Status refundacyjny i rekomendacje refundacyjne dotyczące metyraponu

Metyrapon jest refundowany w leczeniu zespołu Cushinga we Francji, Wielkiej Brytanii i Holandii. W listopadzie 2014 r. zarekomendowano refundację metyraponu dla indywidualnych pacjentów z zespołem Cushinga, na wniosek lekarza, opiekującego się chorym, a w grudniu 2014 zarekomendowano włączenie metyraponu na listę leków refundowanych w Szwecji (we wskazaniu leczenie zespołu Cushinga).

Zidentyfikowano następujące rekomendacje refundacyjne dotyczące metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga:

Rekomendacja nr 95/2013 Prezesa AOTM z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/153/REK/RP%2095\\_2013\\_metopirone.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/153/REK/RP%2095_2013_metopirone.pdf)

Rekomendacja Szwedzkiej Agencji Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) w sprawie refundowania metyraponu [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2014/bes141211-metopirone.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141211-metopirone.pdf)

Obie rekomendacje są pozytywne.

#### 5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów

[Redacted content]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]  [REDACTED]

				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* 26 lipca 2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków przedstawił zalecenie zawieszenia w całej Unii Europejskiej pozwoleń na dopuszczanie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol, w związku z ustaleniem, że ryzyko uszkodzenia wątroby przy stosowaniu tych leków przeważa nad korzyściami leczenia infekcji grzybiczych.

W ślad za powyższymi zaleceniami, 18 października 2013 r. na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał dwie decyzje wstrzymujące w obrocie odpowiednio lek Ketokonazol Polfarmex i Ketoconazole Hasco (decyzja nr 19/WS/2013 i nr 20/WS/2013).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, że metyrapon ma zarejestrowane wskazanie : endogenny zespół Cushinga [Charakterystyka Produktu Leczniczego Metopirone]. Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu tylko Ketoconazole HRA ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. [Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketoconazole HRA], ale lek ten nie jest jeszcze dostępny w Polsce. Mitotan i pazyreotyd są dostępne w Polsce, ale ich zarejestrowane wskazania są ograniczone do szczególnych postaci zespołu Cushinga: zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy z przerzutami lub wznową nowotworową, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Aminoglutetymid i kabergolina nie mają zarejestrowanych wskazań do stosowania w jakiegokolwiek postaci zespołu Cushinga, ponadto aminoglutetymid nie jest dostępny w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Podsumowanie: problem decyzyjny wg PICO

Tabela 9 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO

Tabela 9. Problem decyzyjny według schematu PICO

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Załącznik 1

Strategie wyszukiwania zastosowane w celu identyfikacji wytycznych i rekomendacji związanych z leczeniem zespołu Cushinga

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazach danych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (wytyczne i rekomendacje związane z leczeniem zespołu Cushinga).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja endogennego zespołu Cushinga ze względu na etiologię: .....	11
Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga (Orphanet 2013) .....	12
Tabela 3. Objawy zespołu Cushinga (w nawiasach częstość występowania w %) .....	12
Tabela 4. Porównanie leków stosowanych w leczeniu choroby Cushinga pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, korzyści i ograniczeń [Hamrahian 2014] .....	32
Tabela 5. Działania niepożądane metyraponu. ....	45
Tabela 6. Status rejestracyjny metyraponu w Unii Europejskiej. ....	46
Tabela 7. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii. ....	47
Tabela 8. Podsumowanie danych na temat metyraponu i potencjalnych alternatyw dla metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga w Polsce. ....	54
Tabela 9. Problem decyzyjny według schematu PICO .....	58
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazach danych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (wytyczne i rekomendacje związane z leczeniem zespołu Cushinga). ....	59

## Spis Rycin

Ryc. 1. Schemat postępowania w przypadku indycentaloma [Tabarin 2008].....	28
Ryc. 2. Aktualna praktyka kliniczna w zespole Cushinga [wg Zgliczyński 2008, Zgliczyński 2011] .....	38



## Piśmiennictwo

Araldi 2003

Araldi G, Angeli A, Atkison AB i wsp. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593–5602

AOTM 2010

Wytyczne Agencji Oceny technologii Medycznych, stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Biller 2008

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M . Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. 93(7): 2454-2462.

Bourdeau 2002

Bourdeau I, Bard C, Noel B, Leclerc I, Cordeau MP, Belair M, Lesage J, Lafontaine L, Lacroix A Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87:1949–1954

Ceccato 2015

Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Albiger FM, Scaroni C. Therapeutic strategies for Cushing's syndrome: an update. *Expert Opinion on Orphan Drugs* (2015) 3(1):45-56

#### Clayton 2011

Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.2011, 96(3): 632-642.

#### Colao 1999

Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84:2664–2672.

#### Cushing 1932

Cushing H .The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull Johns Hopkins Hosp 1932. 50:137–195

#### Cushing-Syndrom, 2010

Cushing-Syndrom. Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, 2010 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-033\\_S1\\_Cushing-Syndrom\\_2010\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-033_S1_Cushing-Syndrom_2010_abgelaufen.pdf)

#### Davies 2005

Davies JH, Storr HL, Davies K, Monson JP, Besser GM, Afshar F, Plowman PN, Grossman AB, Savage MO. Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2005 62:466–472

#### ERCUSYN 2014

Report prepared for HRA on data of ERCUSYN (datalock october 2013). Prepared by Holger Franz, Elena Valassi, Alicia Santos and Susan Webb 12 December 2014

Gadelha 2014

Gadelha MR, Neto LV. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clin Endocrinol 2014, 80: 1-12.

Graversen 2012

Graversen, D., et al., Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med, 2012. 23(3): p. 278-82.

GUS 2014

GUS 2014 Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30.VI 2014. [www.stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl)

Hamrahian 2014

Hamrahian AH, Yuen KC, Hoffman AR, For The AACE Neuroendocrine And Pituitary Scientific Committee. AACE/ACE Disease State Clinical Review: Medical Management of Cushing Disease. Endocr Pract. 2014 Jul;20(7):746-57.

Hermus 1995

Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, Corstens FH, Kloppenborg PW Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1995 80:2859–2865

#### Hur 2015

Hur KY, Kim JH, Kim BJ, Kim MS, Lee EJ, Kim SW. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Mar 27;30(1):7-18. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.7

#### Liddle 1960

Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressability in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20: 1539–1560

#### Lindholm 2001

Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86(1): 117-123

#### Lindsay 2005

Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK Cushing's syndrome during pregnancy: Personal experience and review of the literature *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3077-3083

#### Metopirone

Metopirone 250 mg Summary Product Characteristics. [http://www.hra-pharma.com/index.php/en/our\\_products/endocrinology/cushing\\_syndrom/metopirone#download](http://www.hra-pharma.com/index.php/en/our_products/endocrinology/cushing_syndrom/metopirone#download)

#### Nieman 2008

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125

Ntali 2013

Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M, Tsagarakis S, Grossman AB, Wass JA, Karavitaki N. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 8;169(5):715-23. doi: 10.1530/EJE-13-0569

Orphanet 2012

Orphanet. Prévalence des maladies rares. November 2012

Orphanet 2013

Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data.* Orphanet Report Series 2013 [cited 2014 April 27]; Available from:

[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf)

Plotz 1952

Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med.* 1952 13:597–614

Rekomendacja nr 95/2013 Prezesa AOTM

Rekomendacja nr 95/2013 Prezesa AOTM z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/153/REK/RP%2095\\_2013\\_metopirone.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/153/REK/RP%2095_2013_metopirone.pdf)

#### Rekomendacja Szwedzkiej Agencji TLV

Rekomendacja Szwedzkiej Agencji Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) w sprawie refundowania metyraponu [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2014/bes141211-metopirone.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes141211-metopirone.pdf)

#### Ritzel 2013

Ritzel, K., et al., Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(10): p. 3939-48.

#### Rozporządzenia MZ 2012

Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

#### Sarlis 2000

Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. J Clin Endocrinol Metab 2000 85:42–47.

#### Schteingart 2009

Schteingart DE Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome .Expert Opin Emerg Drugs. 2009. 14(4): 661-671.

#### Sverige 2013/2014

Sverige. Läkemedelsverket, Läkemedelsboken. [Elektronisk resurs] 2013/2014. 2013, Stockholm: Läkemedelsverket. PDF-fil (1269 s.).

Storr 2005

Storr HL, Mitchell H, Swords FM, Main KM, Hindmarsh PC, Betts PR, Shaw NJ, Johnston DI, Clark AJ, Reznek RH, Grossman AB, Savage MO. Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Nov; 61(5): 553-9

Syndrom Cushing HAS 2008

Syndrom Cushing. Haute Autorité de Santé 2008, <http://www.has-sante.fr>

Swearingen 1999

Swearingen B, Biller BM, Barker 2nd FG, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:821–824

Tabarin 2008

Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Lefebvre H, Valli N, Rohmer V; French Society of Endocrinology Consensus. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008 Dec;69(6):487-500. doi: 10.1016/j.ando.2008.09.003

Ustawa Refundacyjna 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Valassi 2011

Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb

SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's Syndrome: 2-year Experience. Baseline Demographic and Clinical Characteristics. Eur J Endocrinol. 2011 Sep; 165(3): 383-92.

Valassi 2014

Valassi E, et al., Diagnostic and therapeutic outcome in ERCUSYN: Preliminary report in over 1000 patients. Endocrine abstracts 2014, 25. ISSN 1479-6948; 16 ECE 3-7 maja 2014, Wrocław. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0035/ECE2014AbstractBook.pdf>

Wei 2004

Wei L, MacDonald TM, Walker BR Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Ann Intern Med 2004, 141:764–770

Wood 1997

Wood PJ, Barth JH, Freedman DB i wsp. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome — recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. Ann Clin Biochem 1997; 34: 222–229.

Zeiger 2009

Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons: The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr. Pract., 2009; 15 (supl. 1): 1–20

Zgliczyński 2008

Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga. Postępy Nauk Medycznych 2008, 2: 69-74.



Zgliczyński 2011

Zgliczyński W. Wielka Interna Endokrynologia tom 1 i 2, Wydanie 1, Medical Tribune Polska 2011.