

Medicamenteuze behandeling van de Ziekte van Cushing

Dr. R.A. Feelders, internist-endocrinoloog

Afdeling Inwendige Geneeskunde, Sector Endocrinologie, Erasmus MC, Rotterdam

Het syndroom van Cushing wordt gekenmerkt door een chronische overproductie van cortisol (bijnierschorshormoon) door de bijnier. Dit leidt vervolgens tot een veelheid aan symptomen zoals gewichtstoename met uiterlijke veranderingen (vollemaansgezicht, toename buikomvang), spierzwakte, dunne huid, overbeharig, psychische (bv. depressie) en cognitieve stoornissen (bv. afname geheugenfunctie), hoge bloeddruk, suikerziekte en botontkalking. Dit brede spectrum aan symptomen resulteert in een verminderde kwaliteit van leven.

Het syndroom van Cushing gaat indien onbehandeld gepaard met een lagere levensverwachting. Het syndroom van Cushing wordt meestal veroorzaakt door een goedaardig hypofysegezwel (adenoom). Dit gezwel produceert teveel van het hormoon ACTH (adrenocorticotroof hormoon), wat een chronische stimulatie geeft van de bijnieren. Bij ongeveer 70% van de patiënten met het syndroom van Cushing wordt de aandoening veroorzaakt door een hypofysegezwel. In dit geval spreken we (historisch) van de ziekte van Cushing, genoemd naar de Amerikaanse neurochirurg Harvey Cushing die het hypofysegezwel als oorzaak van deze ziekte ontdekt heeft. Andere oorzaken van het syndroom van Cushing zijn productie van ACTH door tumoren elders in het lichaam ($\pm 10\%$) en bijnier tumoren die teveel cortisol aanmaken ($\pm 20\%$). Omdat medicamenteuze behandeling meestal plaatsvindt bij patiënten met een hypofysegezwel wordt in dit overzicht de term ziekte van Cushing gebruikt.

Behandeling van de ziekte van Cushing

Bij de behandeling van de ziekte van Cushing is het essentieel om de aanmaak van cortisol volledig te normaliseren omdat blijvende cortisoloverproductie, ook indien mild, de symptomen kan onderhouden en een ongunstig effect heeft op de levensverwachting.

De eerste keus behandeling van de ziekte van Cushing is een operatieve verwijdering van het hypofysegezwel (transspheenoïdale resectie). Deze operatie is succesvol bij 70-80% van de patiënten, mede ook afhankelijk van grootte (wel/niet zichtbaar op MRI, uitbreiding in omgeving) en ligging van het gezwel. Een deel van de patiënten is dus niet genezen na een operatie, bovendien kan bij tot 20% van de patiënten de ziekte op termijn terugkomen. Als een (herhaalde) operatie geen optie meer is, zijn de volgende behandelingsmogelijkheden beschikbaar: (a) medicamenteuze behandeling (zie verder), (b) radiotherapie (bestraling) en (c) dubbelzijdige bijnierverwijdering. Radiotherapie is succesvol bij de meerderheid van patiënten maar heeft als nadelen dat het genezend effect meestal pas na jaren optreedt (en er dus een blijvend hoge cortisol spiegel is in die periode) en dat er uitval kan ontstaan van hypofysefuncties waardoor aanvullende behandelingen met hormonen noodzakelijk zijn. Dubbelzijdige bijnierverwijdering wordt vooral toegepast bij patiënten met ernstige complicaties van de ziekte van Cushing en/of als andere behandelingsvormen geen optie (meer) zijn. De patiënt zal hierbij levenslang de hormonen hydrocortison en fludrocortison moeten gebruiken. Tevens kan in geval van (fysieke) stress een zogeheten Addisonse crisis ontstaan waarbij een hydrocortison stress schema noodzakelijk is.

Behandeling van de ziekte van Cushing met medicijnen

Behandeling van de ziekte van Cushing met medicijnen wordt toegepast bij de volgende omstandigheden: (a) als voorbehandeling voor een hypofyseoperatie, (b) bij acute complicaties van (ernstig) verhoogde cortisol spiegels, (c) als een hypofyseoperatie niet succesvol of niet mogelijk is en



*Dr. R.A. Feelders,
internist-endocrinoloog*

(d) om de periode te overbruggen totdat radiotherapie effectief wordt.

De laatste jaren zijn de mogelijkheden voor medicamenteuze behandeling van de ziekte van Cushing toegenomen. De medicijnen die hiervoor worden toegepast worden in drie groepen onderverdeeld: (a) bijnierremmende medicijnen, (b) centraal werkende medicijnen met het hypofysegezwel als aangrijpingspunt en (c) medicijnen die de effecten van cortisol blokkeren.

De bijnierremmende medicijnen ketoconazol en metopyron worden al tientallen jaren toegepast. Deze middelen remmen op bijnierniveau de aanmaak van cortisol. Belangrijkste bijwerkingen van ketoconazol zijn maag-darm bezwaren en schadelijke effecten op de lever. Metopyron kan verergering veroorzaken van overbehairing en hoge bloeddruk. Op dit moment zijn twee nieuwe bijnierremmende medicijnen in onderzoek, LCI699 en COR003. LCI699 is qua werking een op metopyron lijkende stof en een eerste pilotstudie liet normalisatie van cortisolspiegels zien in vrijwel alle patiënten. COR003 is een op ketoconazol lijkende stof die waarschijnlijk minder bijwerkingen geeft. LCI699 en COR003 worden thans beide onderzocht in internationale studies waaraan ook het Erasmus MC deelneemt. Patiënten met het syndroom van Cushing bij wie de oorzaak op bijnierniveau ligt (gezwel of dubbelzijdige vergroting) komen ook in aanmerking voor deelname aan de studie met COR003.

De centraal werkende geneesmiddelen remmen de ACTH productie door het hypofysegezwel en hebben als voordeel dat zij direct aangrijpen op de oorzaak van de ziekte van Cushing. Hypofysegezwellen hebben bepaalde eiwitten op het celoppervlak (receptoren) waar deze stoffen aan binden.

Dit betreft allereerst de somatostatinerceptor wat het aangrijpingspunt is van het middel pasireotide. Pasireotide is recent geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Cushing en moet via een tweemaal daagse onderhuidse injectie worden toegediend. Pasireotide kan een stijging van de bloedsuikerwaarde veroorzaken, vooral bij patiënten die geen goed geregelde suikerziekte hebben. Het is daarom belangrijk om in het begin de bloedsuikerwaarden te controleren. Recent is een studie afgesloten naar de effectiviteit van langwerkend pasireotide dat éénmaal per maand via een injectie toegediend wordt. De resultaten van deze studie zijn nog niet bekend.

Het tweede aangrijpingspunt op hypofysegezwellen betreft de dopaminereceptor. Het middel cabergoline bindt aan deze receptor. Cabergoline wordt ook gegeven voor andere hypofysetumoren zoals het prolactinoom. Cabergoline is niet officieel geregistreerd voor de ziekte van Cushing, maar wordt wel al jaren toegepast waarbij het bij een deel van de patiënten effectief is.

Bij patiënten met matig tot ernstig verhoogde cortisolspiegels zijn vaak meerdere medicijnen nodig om de cortisolwaarden in het normale gebied te krijgen. Uit laboratoriumonderzoek verricht in het Erasmus MC is gebleken dat pasireotide en cabergoline elkaar mogelijk versterken. Momenteel is een internationaal onderzoek gaande waarin de combinatie van pasireotide en cabergoline onderzocht wordt. Ook aan deze studie neemt het Erasmus MC deel.

Tenslotte zijn er medicijnen die de effecten van cortisol blokkeren (glucocorticoïd receptor antagonisten). Het enige klinisch beschikbare middel uit deze groep is mifepriston. Mifepriston grijpt niet aan op

het hypofysegezwel of de bijnieren, maar remt de werking van cortisol op het niveau van weefsels en organen. Het middel werkt snel en wordt vooral toegepast bij patiënten met acute complicaties van ernstig verhoogde cortisolspiegels. Verder heeft het ook een gunstig effect op suikerziekte in het kader van de ziekte van Cushing. Een belangrijk nadeel van mifepriston is dat er geen bloedparameter beschikbaar is om de dosis aan te passen zodat er steeds een risico is op overbehandeling waardoor de patiënt symptomen van cortisoltekort kan krijgen. Mifepriston is daarom minder geschikt voor langdurig gebruik.

De behandeling van de ziekte van Cushing met medicijnen zal op de individuele patiënt moeten worden afgestemd waarbij verschillende factoren van belang zijn zoals ernst van de ziekte van Cushing (hoogte cortisol spiegels), het bestaan van acute complicaties, potentiële bijwerkingen in relatie tot patiëntkenmerken en last but not least kosten.

Tenslotte zij vermeld dat ook de complicaties van de ziekte van Cushing zoals hoge bloeddruk, suikerziekte en botontkalking adequaat met medicijnen behandeld moeten worden.

