

Metopiron®/Metycor® (Metyrapon) in der Behandlung des Cushing-Syndroms

Eine Zusammenfassung aktueller prospektiver Studien:

Ceccato F *et al.* Endocr. 2018¹

**Nieman L *et al.* PROMPT Poster ECE
2020²**

- Schnelle und effektive Reduktion des Cortisolspiegels unabhängig von der Ätiologie des Cushing-Syndroms; als primäre Therapie (präoperativ oder falls eine Operation nicht möglich ist) oder als sekundäre Therapie bei OP-Versagen¹
- Wirksam über einen lange Zeitraum¹
- Verbesserung der klinischen Zeichen, assoziierten Komorbiditäten und biochemischen Parameter^{1,2}
- Gut verträglich^{1,2}

CD: Morbus Cushing

CS: Cushing-Syndrom

DHAS: Dehydroepiandrosteron

EAS: ektopes adrenocorticotropes Hormon-Sekretions-Syndrom

LC-MS/MS: Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie

LNSC: late-night Speichel-Cortisol

mUFC: mittleres freies Urin-Cortisol

OP: Operation

UFC: freies Urin-Cortisol

ULN: Obergrenze des Normalwerts

QoL: Lebensqualität

UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung, Nebenwirkung

Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study.

Ceccato F *et al.* Endocr 2018; 62(3): 701-11.¹



Studiendesign

- Offene, prospektive, beobachtende Verlaufsstudie unter Alltagsbedingungen zu Metyrapone über 26 Monate

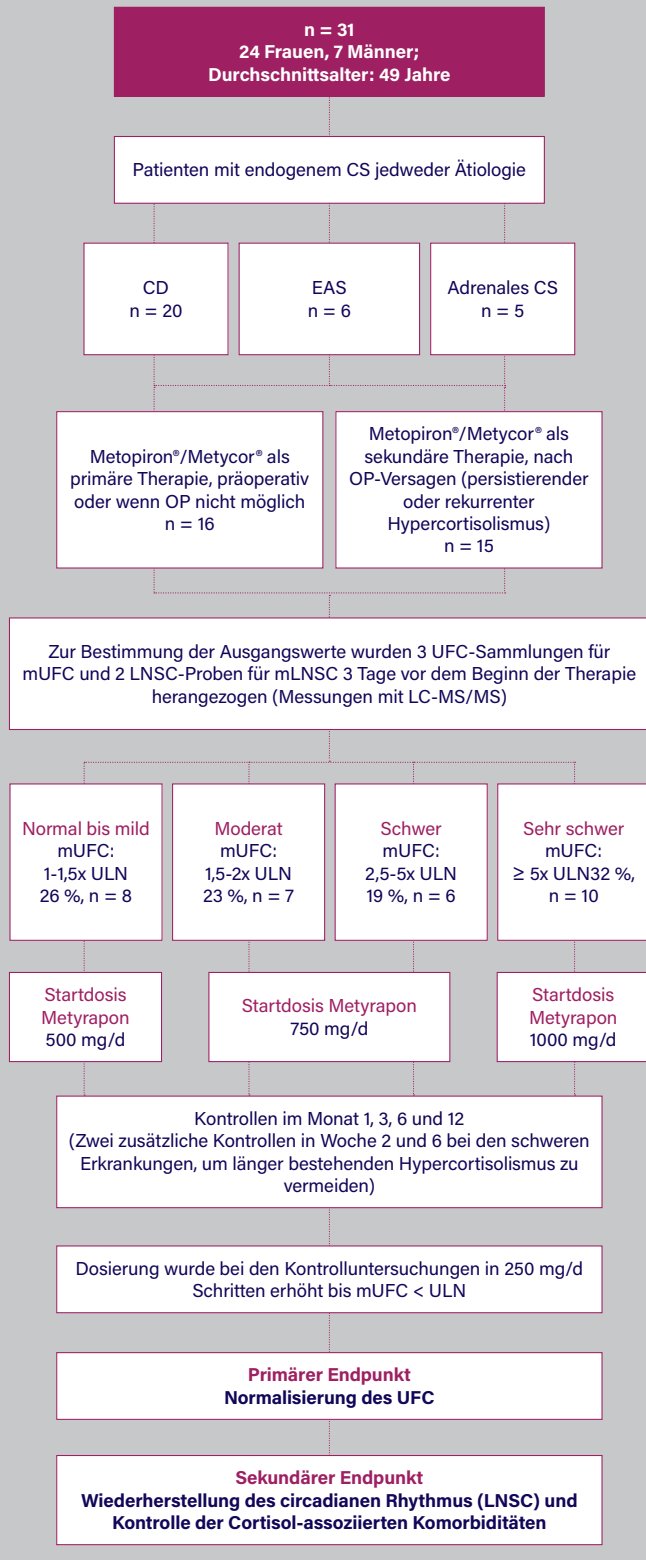


Abb. 1 Studiendesign (6 Patienten behielten die Therapie mit Metopiron®/Metycor® nach einer Erhöhung der Dosis über 24 Monate bei)



Ergebnisse

Bereits im ersten Monat zeigte sich eine deutliche Reduktion von mUFC und mLNSC.

- In der Gesamtpopulation normalisierte sich mUFC zwischen 3 und 6 Monaten Therapiedauer, dies konnte über 12 und 24 Monate aufrechterhalten werden.

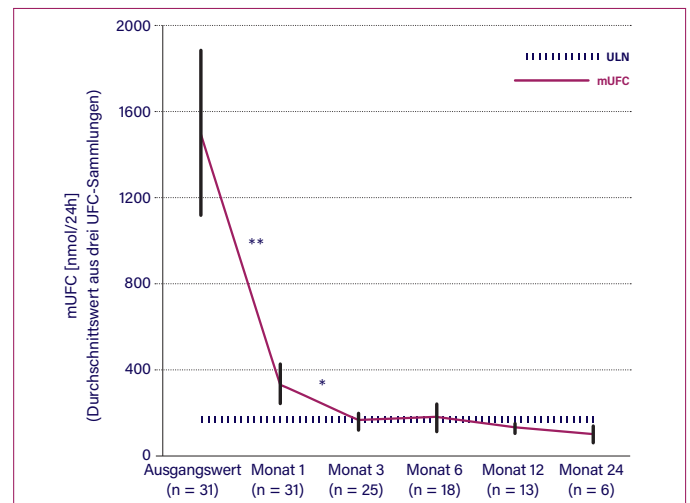


Abb. 2 mUFC pro Kontrolle (adaptiert nach Ceccato F *et al.* 2018), * p<0,05 vs. vorherigem Cortisolspiegel, ** p<0,001 vs. vorherigem Cortisolspiegel. Balken zeigen Standardfehler.

- 67 %
Mediane Reduktion des mUFC nach einem Monat im Vergleich zum Ausgangswert

- 70 %
Mediane Reduktion des mUFC nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangswert

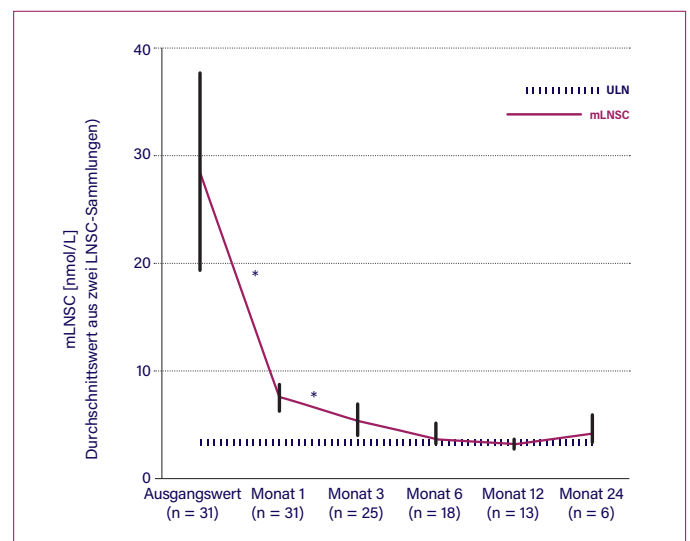


Abb. 3 mLNSC pro Kontrolle (adaptiert nach Ceccato F *et al.* 2018), * p<0,05 vs. vorherigem Cortisolspiegel. Balken zeigen Standardfehler.

- 57 %
Mediane Reduktion des mLNSC nach einem Monat im Vergleich zum Ausgangswert

- 63 %
Mediane Reduktion des mLNSC nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangswert

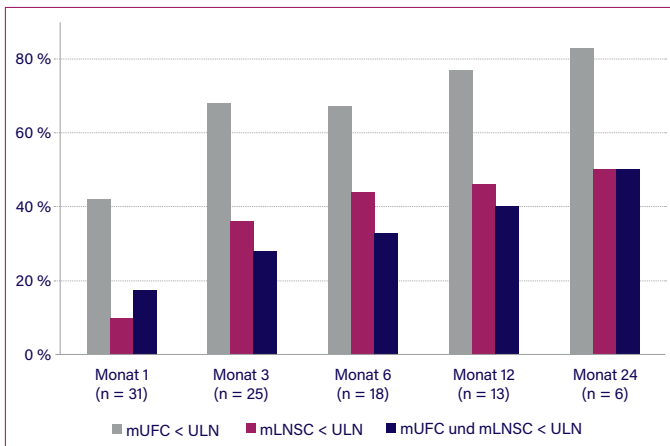


Abb. 4 Ansprechen bei jeder Kontrolle, einzelne Endpunkte (Normalisierung von mUFC oder mLNSC) und kombinierte Endpunkte (Normalisierung von mUFC und mLNSC). Adaptiert nach nach Ceccato F *et al.* 2018.

- Ca. 70 % der Patienten erreichten eine Normalisierung des mUFC mit einer medianen Dosis von 1000 mg/d Metopiron®/Metycor®.
- Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 9 Monate; bei 13 Patienten jedoch ein Jahr und bei 6 Patienten 2 Jahre.
- 3 Patienten, die eine Normalisierung des mUFCs in Monat 6 hatten, zeigten danach einen erneuten Anstieg.

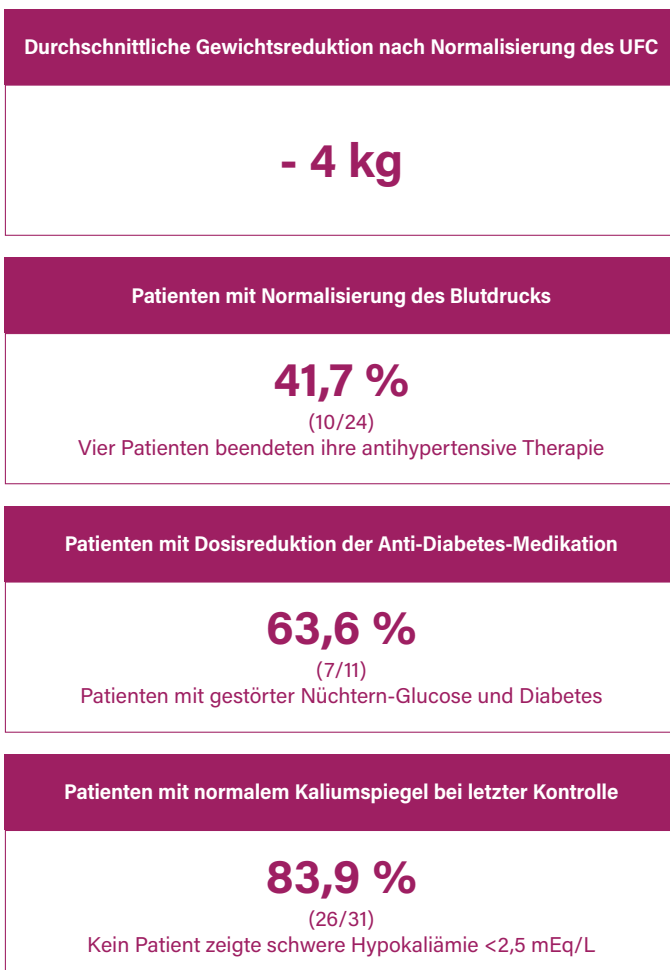


Abb. 5 Verbesserung der Cortisol-assoziierten Komorbiditäten

Tab. 1 Metopiron®/Metycor® war gut verträglich

Häufigste gemeldete Nebenwirkungen	Anteil der Patienten [%]
Übelkeit mit vermindertem Appetit und Oberbauchschmerzen	33 %
Schwindel	9,7 %
Myalgie	3,2 %

- Es wurden keine schwerwiegenden UAW gemeldet.
- Es wurde keine Nebenniereninsuffizienz gemeldet.
- Kein signifikanter Anstieg des ACTH oder Wachstum des Hypophysenadenoms bei Patienten mit Morbus Cushing.
- 10 Frauen wiesen erhöhte Androgenspiegel auf und 5 zeigten Hirsutismus (in einem Fall mit Alopezie).
- Bei Hyperandrogenismus wurde die Dosissteigerung gestoppt und mit Spironolacton (100–200 mg) behandelt.
- Zwei Patienten stoppten die Therapie nach einem Monat, trotz mUFC<ULN, aufgrund von peripherem Ödem, Übelkeit und Asthenie in einem Fall und allergischer Dermatitis mit Athralgie im anderen Fall.



Schlußfolgerung

- Metopiron®/Metycor® reduziert wirksam die Cortisolspiegel als kurzzeitige präoperative Therapie und als langfristige Therapie (bis zu zwei Jahren) bei OP-Versagen oder falls eine Operation nicht möglich ist.
- Metopiron®/Metycor® senkt bereits im ersten Monat (bis zum 3. Monat) sowohl mUFC als auch mLNSC.
- 70 % der Patienten zeigten bei der letzten Kontrolle ein normales mUFC (mUFC < ULN) und bei 37 % war auch der Cortisolrhythmus normalisiert (mLNSC < ULN).
- Mediane Metopiron®/Metycor® Dosis: 1000 mg/d (4 Weichkapseln/Tag).
- Metopiron®/Metycor® wurde gut vertragen und es wurden keine schwerwiegenden UAW wie Nebenniereninsuffizienz berichtet.
- Ceccato *et al.* zeigen höhere Ansprechraten als bisher beschrieben. Dies könnte, den Autoren zufolge, darauf beruhen, dass die Metopiron®/Metycor®-Startdosis bereits an die Schwere des Cortisolexzesses adaptiert war und die Dosis bis zur Normalisierung des UFC auftitriert wurde. Diese Vorgehensweise könnte ebenfalls zur Vermeidung von UAW beitragen.

PROMPT: A prospective, multicentre, international study to assess efficacy and safety of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome. Nieman L *et al.* PROMPT poster. ECE 2020.²



Studiendesign

- Einarmige, offene, multizentrische Studie in 8 Ländern zu Metyrapone über 36 Wochen
- Erste prospektive Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Metopiron®/Metycor® unter Einsatz von LC-MS/MS dokumentiert.

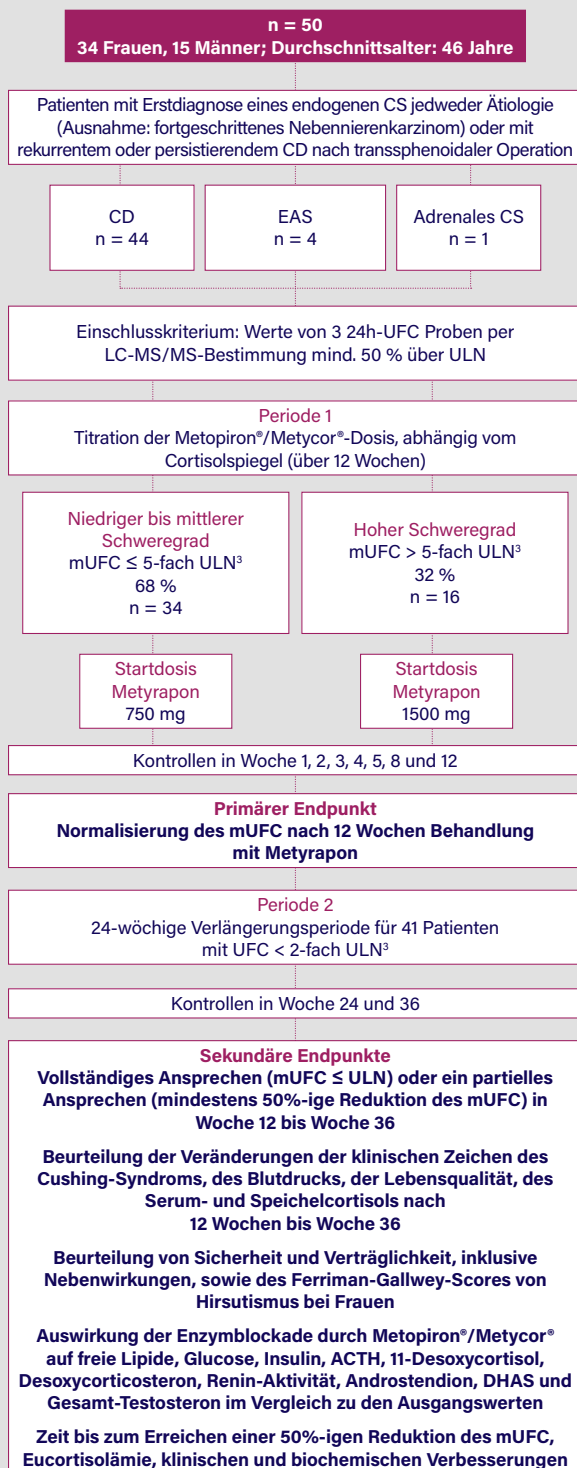


Abb. 6 Studiendesign



Ergebnisse

80 % der Patienten sprachen auf die Behandlung mit Metopiron®/Metycor® an (Woche 12).

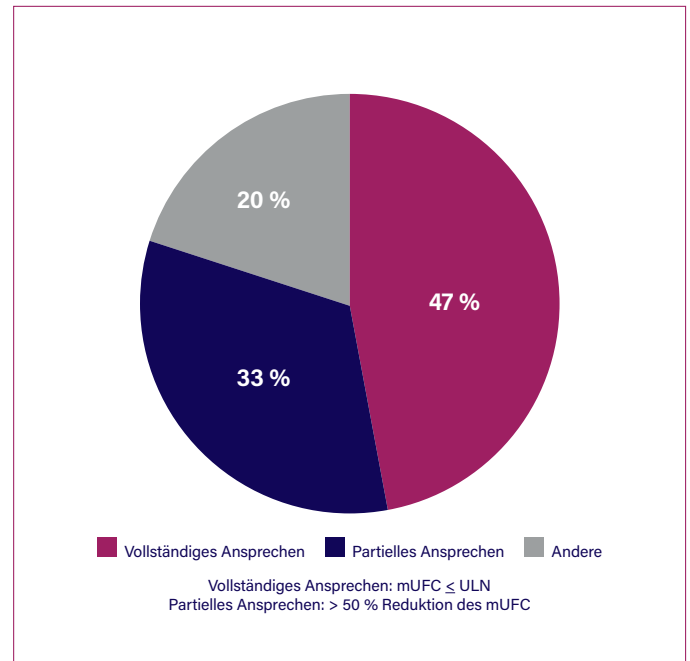


Abb. 7 Ansprechraten in Bezug auf mUFC in Woche 12 (adaptiert nach Nieman L *et al.* 2020)

- 47 % der Patienten zeigten eine Normalisierung des mUFC.
- 33 % der Patienten zeigten ein Reduktion des mUFC um mindestens 50 %.
- Durchschnittliche Metopiron®/Metycor®-Dosierung 1664,9 mg/d (Median: 1500 mg/d).

Der schnelle Wirkeintritt führte bereits in Woche 1 zur Reduktion des täglichen und des circadianen Cortisols.

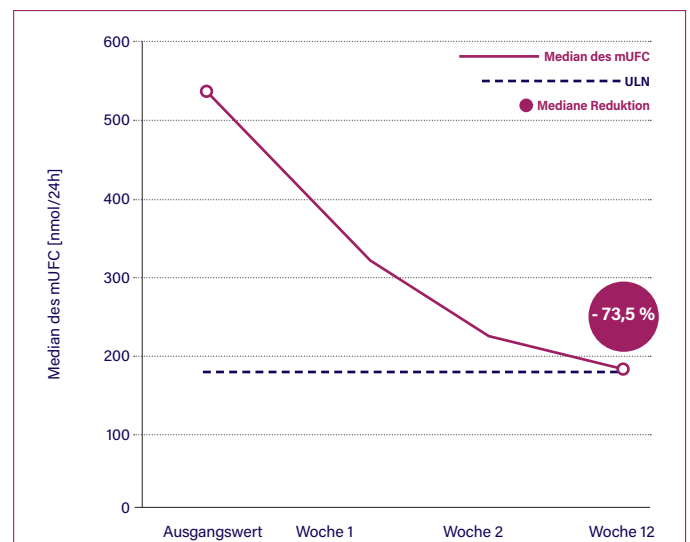


Abb. 8 Veränderung des medianen mUFC über 12 Wochen (adaptiert nach Nieman *et al.* 2020)

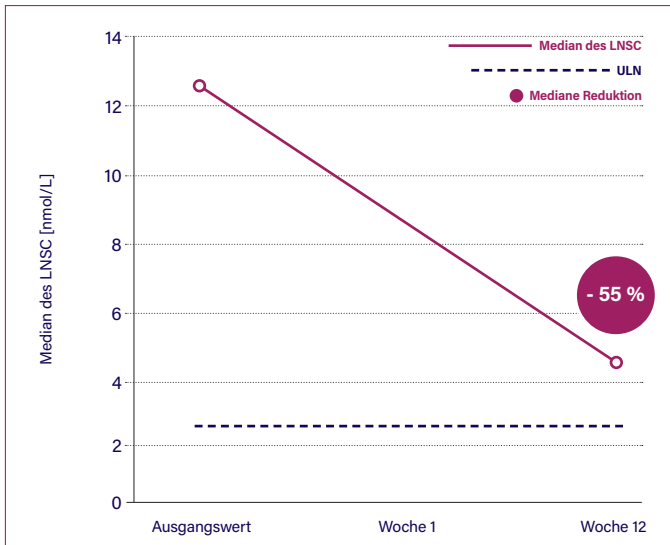
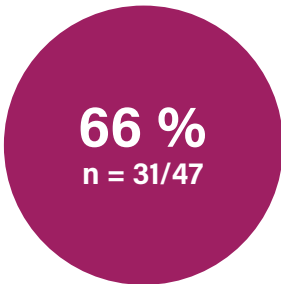


Abb. 9 Veränderung des medianen LNSC über 12 Wochen (adaptiert nach Nieman *et al.* 2020)

In Woche 12 der Behandlung:

- Mediane Reduktion des mUFC um 73,5 % und des LNSC um 55 %
- Normalisierung des LNSC bei 22 % der Patienten

Normalisierung oder
Verbesserung der körperlichen
Zeichen und Symptome



Verbesserung der
Cushing-QoL



Mediane Veränderung des
systolischen Blutdrucks



Mediane Veränderung des
diastolischen Blutdrucks



Abb. 10 Verbesserung der Cortisol-abhängigen Komorbiditäten in Woche 12

- 16 % (5/32) der Patienten benötigten eine Erhöhung und 31 % (10/32) eine Reduktion der Dosierung ihrer antihypertensiven Medikation im Vergleich zum Ausgangswert.

Tab. 2 Metopiron®/Metycor® war gut verträglich

Gemeldete Nebenwirkungen nach Organsystem	Anteil der Patienten [%]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 %
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 %
Erkrankungen des Nervensystems	18 %
Endokrine Erkrankungen	10 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 %
Untersuchungen	8 %
Gefäßerkrankungen	6 %
Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 %
Herzkrankungen*	2 %

*hier Tachykardie

- Bei 52 % der Patienten trat mindestens ein UAW auf.
- Alle UAW waren mild bis moderat, bis auf eine schwerwiegende endokrine Störung bei einem Patienten vor Woche 12.
- Häufigste UAW waren gastrointestinale Beschwerden bei 30 % (15/50) der Patienten, dabei handelte es sich bei 24 % (12/50) um Übelkeit.
- Nebenniereninsuffizienz trat bei 12 % (6/50) der Patienten auf.
- Ein Patient beendete die Studie vor Woche 12 aufgrund von Pneumonie und septischem Schock.
- Wenige Patienten (14 %, 7/50) hatten wenigstens eine UAW, die zu Dosisverringern oder Therapieunterbrechung führte.



Schlußfolgerung

- Metopiron®/Metycor® ist ein wirksames und gut verträgliches Medikament zur Therapie des Cushing-Syndroms mit einem schnellen Wirkeintritt.
- 80 % der Patienten erreichten entweder eine Normalisierung des mUFC (47 % der Patienten) oder eine Reduktion des mUFC um mindestens 50 % (33 % der Patienten) in Woche 12.
- Die Reduktion des mUFC und des LNSC trat sehr schnell ein: mit einer medianen Reduktion von 49 % bzw. 36 % bereits in Woche 1, bis zu einer medianen Reduktion von 73,5 % bzw. 55 % in Woche 12.
- Metopiron®/Metycor® führt zur Verbesserung der klinischen Zeichen, assoziierten Komorbiditäten und Cushing QoL.
- Zur Bestätigung zusätzlicher oder andauernder Verbesserungen werden Daten der 6-monatigen Verlängerungsperiode erwartet.

Kernaussagen

- Metopiron®/Metycor® reduziert schnell die Cortisolspiegel bei Patienten mit schwerwiegendem Cushing-Syndrom mit einer medianen Dosis von 1000–1500 mg/d (4–6 Weichkapseln/d)^{1,2}
- Metopiron®/Metycor® ist eine wirksame Behandlung in der Kurz- und Langzeittherapie des endogenen Cushing-Syndroms jeglicher Ätiologie¹
- Der Einsatz von Metopiron®/Metycor® kann dazu beitragen, die antihypertensive bzw. antidiabetische Medikation einiger Patienten zu reduzieren²
- Metopiron®/Metycor® kann zu Gewichtsreduktion, Verbesserung des Blutdrucks und der metabolischen Parameter (Glukose, Insulin und Cholesterin) führen^{1,2}
- Metopiron®/Metycor® kann die Lebensqualität einiger Patienten verbessern (10 Punkte in Woche 12)²
- Metopiron®/Metycor® reduziert das LNSC und trägt so zu einer Normalisierung des circadianen Cortisol-Rhythmus bei^{1,2}

Literatur

1. Ceccato F *et al.* Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study. *Endocr* 2018; 62(3): 701-11. 2. Nieman L *et al.* PROMPT: A prospective, multicentre, international study to assess efficacy and safety of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome. *ECE* 2020. 3. HRA Pharma Rare Diseases. Data on File. 2020.

Metopiron®/Metycor®

Deutschland:

Metopiron® 250 mg Weichkapseln Zusammensetzung: Wirkstoff: Metyrapon 250 mg. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol 85%, Macrogol 400, Macrogol 4000, gereinigtes Wasser, Gelatine, Titandioxid (E 171), 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd, 1-(4-Methoxyphenyl)ethanon, Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), **Drucktinte (rot):** Carminsäure (E 120), Aluminiumchlorid-Hexahydrat, Natriumhydroxid, Hypromellose, Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Anwendung als Diagnosetest für ACTH-Insuffizienz und für die Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms. Als Therapeutikum bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom. **Gegenanzeigen:** manifeste primäre Nebennierenrindensuffizienz. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriumethyl-4-hydroxybenzoat, Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat oder einen der sonstigen Bestandteile. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Für den Diagnosetest:** Der Metyrapon-Diagnosetest sollte nur in Spezialkliniken und unter Überwachung einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden. Eine Prüfung für die Eignung der Anwendung des Metyrapon-Diagnostestets ist erforderlich bei Patienten mit verminderter Sekretionsfähigkeit der Nebennierenrinde, mit schwerwiegender Hypophysenunterfunktion, eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit Hypothyroidismus oder Anwendung von Arzneimitteln, die die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinflussen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Glucocorticoiden kann der Metopiron-Test möglicherweise nicht durchgeführt werden. **Während der Behandlung mit Metopiron:** Die Behandlung mit Metopiron führt zu einem raschen Absinken der Konzentration des im Blut zirkulierenden Cortisols und potenziell zu Hypocortisolismus/Hypoadrenalismus. Mit Hypocortisolismus verbundene Anzeichen und Symptome können durch eine geeignete Hormonmedikation behandelt werden. **Bei Patienten mit ektope Cushing-Syndrom:** Möglicherweise ist die Einnahme von Arzneimitteln zur Verhinderung von opportunistischen Infektionen erforderlich. Bei Auftreten von anhaltender Kurzatmigkeit und Fieber über mehrere Stunden oder Tage sollte geprüft werden, ob es sich um eine beginnende schwerwiegende Lungeninfektion handeln kann. Das Auftreten von Symptomen wie Schwäche, Müdigkeit, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen sowie niedrigem Blutdruck, hoher Kaliumkonzentration, niedriger Natriumkonzentration oder niedriger Glukosekonzentration im Blut können Anzeichen eines behandlungsbedürftigen Hypocortisolismus sein. Bei dokumentiertem Hypocortisolismus kann vorübergehend eine Steroid-(Glucocorticoid-)Ersatztherapie erforderlich sein und/oder die Metopiron-Dosis verringert oder die Behandlung ausgesetzt werden. Die Anwendung des Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Bei Langzeitanwendung von Metopiron kann eine Hypertonie auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, könnten durch die enthaltenen Natrium-4-hydroxybenzoate hervorgerufen werden. **Einnahme von Metopiron zusammen mit anderen Arzneimitteln:** Abklärung ist erforderlich, ob deren Anwendung Tests mit Metopiron beeinflussen können. Folgende Arzneimittel können die Ergebnisse des Metopiron-Tests beeinflussen: Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Barbiturate), Antidepressiva und Neuroleptika (z. B. Amitriptylin, Chlorpromazin, Alprazolam), die Hypothalamus-Hypophysen-Achse beeinflussende Hormone (z. B. Cortisol, Hydrocortison, ACTH, Tetracosactid), Corticosteroide, Thyreostatika (z. B. Thyroxin, Liothyroxin, Carbimazol), Cyproheptadin (z. B. Periactin). Metopiron kann die Toxizität von Paracetamol (Acetaminophen) potenzieren. **Schwangerschaft:** Die Anwendung von Metopiron als Diagnostikum oder zur Therapie des endogenen Cushing-Syndroms wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, sofern dies nicht absolut erforderlich ist. Die Anwendung von Metopiron ist nicht empfohlen bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden. **Stillzeit:** Es wird empfohlen während der Behandlung nicht zu stillen, da Metyrapon in die Muttermilch überbetreten könnte. **Keine Fahrzeuge** führen und keine Maschinen bedienen, falls nach Einnahme Schwindel oder Benommenheit auftreten. **Nebenwirkungen:** Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. **Nicht bekannte/abschätzbare Häufigkeit:** Knochenmarkversagen, Hypertonie, Alopezie. **Häufig:** Schwindel, Sedierung, Kopfschmerz, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen. **Selten:** Nebenniereninsuffizienz, Bauchschmerzen, Hirsutismus, allergische Dermatitis. **Hinweise zur Handhabung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Beseitigung:** für Kinder unzugänglich aufbewahren. Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, unter 25°C lagern. Nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** HRA Pharma Rare Diseases – 200 avenue de Paris – 92320 Chatillon – Frankreich. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information:** Juli 2020.

Schweiz:

Metopiron® Zusammensetzung: Wirkstoff: 250 mg Metyrapon, **Hilfsstoffe:** E215, E217; Excip. pro caps. Jede Kapsel enthält 0,13 mg Natrium. **Indikationen:** Diagnose eines latenten ACTH-Mangels, Differentialdiagnose von NNR-Überfunktionszuständen bei Cushing-Syndrom, Cushing-Syndrom, Hyperaldosteronismus. **Dosierung: Diagnostische Anwendung: Einzeldosis-Kurztest** zur Diagnose eines latenten ACTH-Mangels: 1-2 g Metopiron (30 mg/kg, auch bei Kindern) um Mitternacht mit Joghurt oder Milch. **Mehrdosen-Test** zur Diagnose eines latenten ACTH-Mangels und zur Differentialdiagnose von NNR-Überfunktionszuständen bei Cushing-Syndrom: 500-750 mg Metopiron alle 4 h während 24 h, d.h. im ganzen 3,0-4,5 g, mit Milch oder nach dem Essen einnehmen. Bei Kindern, 15 mg/kg Körpergewicht, und mindestens 250 mg alle 4 h bei 6 verabreichten Dosen. **Therapeutische Anwendung:** Kapseln nach dem Essen einnehmen. **Cushing-Syndrom:** Dosierung individuell anpassen, zwischen 250 mg und 6 g/Tag. **Hyperaldosteronismus:** 3 g Metopiron auf mehrere Einzeldosen verteilt, Metopiron zusammen mit einem Glukokortikoid verabreichen. **Kontraindikationen:** Manifeste primäre NNR-Insuffizienz; Überempfindlichkeit gegenüber Metopiron oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise:** Bevor der Test mit Metopiron durchgeführt wird, Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf exogenes ACTH überprüfen und Medikamente, welche die Hypophysen- oder NNR-Funktion beeinflussen, absetzen. Bei Patienten mit ektope Cushing Syndrom kann es durch die Immunsuppression zu opportunistischen Infektionen kommen. Verzögerung der Wirkung von Metopiron bei Leberzirrhose; verzögerte oder keine Wirkung bei Schilddrüsen-Unterfunktion. Metopiron kann eine akute Porphyrie auslösen. **Interaktionen:** Metopiron kann die Toxizität von Paracetamol beim Menschen potenzieren. **Unerwünschte Wirkungen:** Schwindel, Sedierung, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen. **Sonstige Hinweise:** Antikonvulsiva, Psychopharmaka, Hormonpräparate, Kortikosteroide, Thyreostatika und Cyproheptadine können die Resultate des Metopiron-Tests beeinflussen. **Zulassungsnummer:** 27867 (Swissmedic) **Packungen:** 50 Kapseln, Liste B **Stand der Information:** Juni 2020 **Zulassungsinhaber:** HRA-Pharma Switzerland Sàrl, Nyon. Ausführliche Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch.

Österreich:

Metycor® 250 mg Weichkapseln Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Metycor-Kapsel enthält 250 mg Metyrapon. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Jede Kapsel enthält 0,71 mg Natriumethyl-p-hydroxybenzoat (E 215) und 0,35 mg Natriumpropyl-p-hydroxybenzoat (E 217) sowie Ethylvanillin, Gelatine, Glycerin, Macrogol 400, Macrogol 4000, p-Methoxy-Acetophenon, Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser und rote Drucktinte (Karminsäure [E 120], Aluminiumchlorid-Hexahydrat, Natriumhydroxid, Hypromellose, Propylenglycol). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Diagnostika, Hypophysenfunktions-Tests, **ATC-Code:** V04CD01. **Anwendungsgebiete:** Diagnosetest für ACTH-Insuffizienz und für die Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms; Therapeutikum bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie manifeste primäre Nebennierenrindensuffizienz. **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie zu etwaigen Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** HRA Pharma Rare Diseases – 200 avenue de Paris – 92320 Chatillon – Frankreich. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** März 2020.



DEVOTED TO THE RARE

