

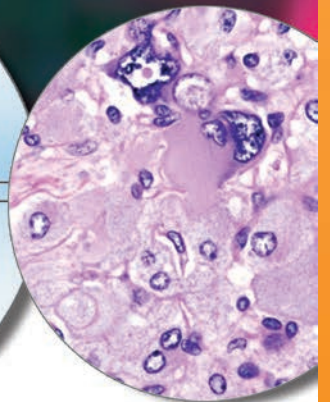
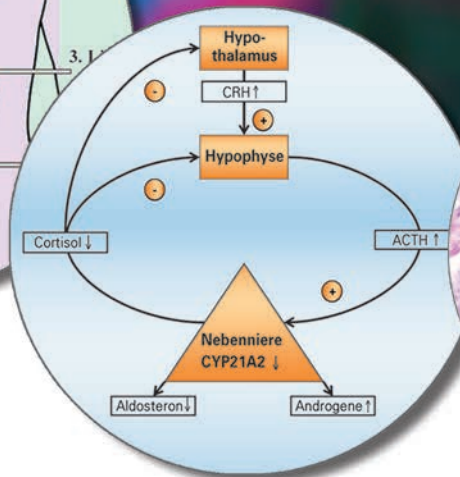
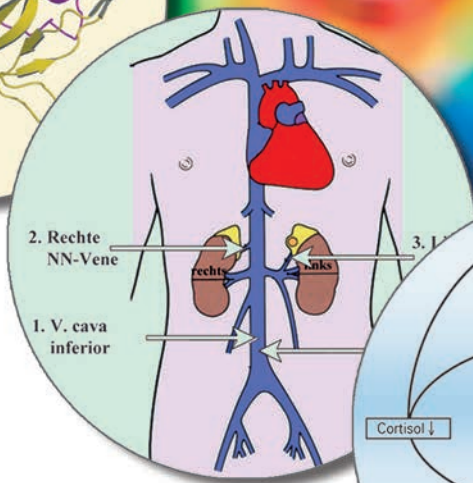
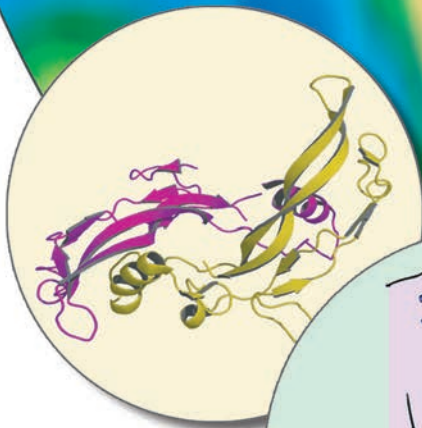
Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Pasireotid: Eine neue Therapieoption bei Morbus Cushing

A. Luger, R. W. Gasser,
A. Hofmann, G. Höfle, R. Pichler,
J. Piswanger-Sölkner,
C. Schnack



Offizielles Organ der

ÖGES

Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the

DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

www.kup.at/klinendokrinologie

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 082037833 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Pasireotid: Eine neue Therapieoption bei Morbus Cushing

A. Luger¹, R. W. Gasser², A. Hofmann³, G. Höfle⁴, R. Pichler^{5,6}, J. Piswanger-Sölkner⁷, C. Schnack⁸

Kurzfassung: Im Behandlungsalgorithmus des Morbus Cushing war bisher keine zugelassene pharmakologische Behandlungsmöglichkeit verfügbar. Mit dem Multirezeptor-Somatostatin-analogen Pasireotid steht nun mit der im April 2012 erfolgten Zulassung die erste, spezifisch für die Therapie dieses Krankheitsbildes entwickelte Substanz zur Verfügung. Die Studienevidenz belegt eine schnelle und nachhaltige Reduktion der ACTH- und Kortisolproduktion mit klinischer Besserung bei einem Großteil der Patienten.

Schlüsselwörter: Morbus Cushing, Hypophysenadenom, ACTH, adrenokortikotropes Hormon, Kortisol, Pasireotid

Abstract: Pasireotide: A New Therapeutic Option in the Treatment of Cushing's Disease. To date, the treatment algorithm for Cushing's disease has not included any registered pharmaceutical agents. The multireceptor-targeted somatostatin analogue, pasireotide, which is the first medical therapy specifically devel-

oped for this condition, received approval in April 2012. Studies assessing the effects of pasireotide show rapid and persistent reductions in ACTH and cortisol levels with clinical improvements in the majority of patients. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (Sonderheft 2): 1–8.**

Key words: Cushing's disease, pituitary adenoma, ACTH, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, pasireotide

■ Einleitung

Beim M. Cushing handelt es sich um ein schweres Krankheitsbild, das unter anderem durch zentrale Adipositas, Osteoporose, Hypertonie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipidämie und kardiovaskuläre Komplikationen charakterisiert ist. Wird der Patient erst im fortgeschrittenen Stadium mit massiven Symptomen vorstellig, kann die Erkrankung lebensbedrohlich sein. Häufig ist das klinische Bild jedoch ebenso unspezifisch wie variabel, weshalb sich die Diagnose bei vielen Betroffenen verzögert. Cushing-Symptome führen die Patienten zu Ärzten verschiedener Fachdisziplinen (Allgemeinmedizin, Interne Medizin, Orthopädie, Dermatologie, Ophthalmologie etc.).

■ Diagnostik

Als diagnostische Grundlage dienen der Kortisolwert im 24-Stunden-Sammelharn, der Dexamethason-Hemmtest und das Kortisol-Tagesprofil bzw. Late-Night-Speichel-Kortisol (je nach Verfügbarkeit). Differenzialdiagnostisch erlauben Plasma-ACTH-Messung, CRH-Test, Liddle-Test, bildgebende Verfahren im Bereich von Hypophyse und Nebenniere sowie Sinus-Petrosus-Sampling eine Abgrenzung zu den nicht zentralen Formen des Cushing-Syndroms (ektop oder adrenal).

Eingelangt und angenommen am 16. April 2012

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck; ³Universitätsklinik für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; ⁴Abteilung für Innere Medizin, LKH Hohenems; dem ⁵Institut für Nuklearmedizin, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz; der ⁶Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Graz; ⁷Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz; ⁸1. Medizinischen Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Onkologie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Anton Luger, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Der Schweregrad der Erkrankung richtet sich nach der Gesamtheit aus klinischer Präsentation und Befunden und kann nicht auf einzelne Laborwerte reduziert werden. Eine Einteilung in „mild“, „mäßig“ und „schwer“ anhand des „urinary free cortisol“ (UFC) erscheint deshalb arbiträr. Praktische Konsequenzen dieser Kategorisierung fehlen, da eine Therapie auch bei „milden“ Erscheinungsformen in jedem Fall indiziert ist, aber auch bei „schweren“ Formen die Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse unbedingt angestrebt werden soll.

■ Therapie

Die transssphenoidale Resektion eines Hypophysenadenoms stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Kann dadurch der Hyperkortizismus nicht geheilt werden, stehen Re-Operation, Adrenalectomie und Strahlentherapie zur Verfügung, die alle mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein können.

Als pharmakologische Optionen befinden sich derzeit Cabergolin, Ketoconazol, Fluconazol sowie Mifepriston in Off-label-Verwendung. Üblicherweise kommen sie eher im Sinne einer überbrückenden Maßnahme zum Einsatz, unter welcher Zeit gewonnen und der Krankheitsverlauf beobachtet werden kann. Seltener gelingt eine erfolgreiche Behandlung über lange Zeiträume.

■ Datenlage zu Pasireotid

Wirkmechanismus

Das Multirezeptor-gezielte Somatostatinanalogon Pasireotid (SOM230) unterscheidet sich von Octreotid durch ein geändertes Affinitätsprofil gegenüber den einzelnen Somatostatinrezeptor-Subtypen: Für SST₁ ist die Affinität 30-fach höher, für SST₃ 5-fach und für SST₅ 39-fach [1]. Es findet sich eine vergleichbare Affinität für SST₂. Bei ACTH-sezernierenden Hypophysenadenomen dominiert der Rezeptor-Subtyp SST₅, der gemeinsam mit SST₂ eine essenzielle Rolle in der

Regulation der ACTH-Sekretion spielt [2, 3]. Pasireotid setzt hauptsächlich an SST₂ und SST₅ an und entspricht somit einer Hypophysen-gezielten Therapieoption [4].

Klinisches Studienprogramm

Die Wirksamkeit von Pasireotid konnte in der einarmigen multizentrischen Phase-II-Studie SOM230B2208 im Sinne eines „proof of concept“ demonstriert werden [5]. 39 Patienten mit neu manifestiertem oder einem Rezidiv eines M. Cushing und einem UFC von mindestens 2× „upper limit of normal“ (ULN) erhielten open-label Pasireotid 600 µg 2× täglich subkutan über 15 Tage. Bei 22 Patienten war eine UFC-Reduktion zu erzielen und bei 5 eine Normalisierung. Die Kortisol-Ausscheidung konnte im Mittel um 44,5 % gesenkt werden ($p = 0,021$). Auf die Effektivität von Pasireotid als Langzeittherapie weisen die Ergebnisse der Extensionsstudie SOM230B2208E hin, in der jene Patienten, die von der Therapie profitiert hatten, weiterbehandelt wurden [6]. Nach 6 Monaten konnten bei 10 Personen anhaltende UFC-Reduktionen erreicht werden, wobei 4 eine Normalisierung erzielten.

Diese Erkenntnisse gaben Anlass zur Initiierung der Phase-III-Studie SOM230B2305, deren 6-Monats-Ergebnisse die Basis des im April 2012 abgeschlossenen Zulassungsverfahrens von Pasireotid bei M. Cushing bildeten [7]. Es handelt sich um die größte Studie, die bisher zu einer medikamentösen Therapie bei M. Cushing durchgeführt wurde. In 18 Ländern auf 4 Kontinenten wurden insgesamt 162 Patienten mit bestätigtem *De-novo*- oder persistierendem/rezidivierendem M. Cushing ($\text{UFC} \geq 1,5 \times \text{ULN}$) rekrutiert. Die Therapie erfolgte randomisiert mit einer von 2 Pasireotid-Dosierungen (600 µg oder 900 µg 2× täglich s.c.). Nach der doppelblinden 3-monatigen Eingangsphase wurde bei Eintreten einer UFC-

Reduktion oder -Normalisierung die ursprüngliche Dosis doppelblind weitergeführt. Wenn keine Veränderung stattgefunden hatte, erfolgte nach Entblindung eine Auftitration auf 900 µg bzw. 1200 µg 2× täglich über weitere 3 Monate. In der Folge wurde die Studie mit Open-Label-Design fortgesetzt.

Die Analyse nach 6 Monaten ergab eine Reduktion der UFC-Werte bei den meisten Patienten (Abb. 1). In beiden Gruppen trat eine mediane Verringerung um 47,9 % ein, bei korrespondierender Abnahme der Plasma-ACTH- und Serum-Kortisolspiegel. Der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit $\text{UFC} \leq \text{ULN}$ nach 6 Monaten ohne vorhergehende Auftitration; untere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls > 15 %) wurde in der 900-µg-Gruppe erreicht. Bei Teilnehmern mit niedrigen UFC-Ausgangswerten war die Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung höher. Ein augenfälliger Rückgang der Werte bereits im ersten Behandlungsmonat (Abb. 2) ermöglicht ein rasches Herausfiltern von Non-Respondern; innerhalb von 1–2 Monaten können Patienten mit inadäquater biochemischer Response mit 90%iger Genauigkeit identifiziert werden. Die 12-Monats-Daten bestätigen die Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts.

Parallel zur UFC-Abnahme wurden im ersten Behandlungsjahr signifikante Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (–6,1 mmHg bzw. –3,7 mmHg), des Körpergewichts (–6,7 kg) und des LDL-Cholesterins (–0,4 mmol/l) verzeichnet. Gegenläufig dazu stieg die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant an. Zu möglichen Größenreduktionen der Hypophysenadenome unter Pasireotid-Therapie existieren derzeit noch keine systematischen Auswertungen. Anekdotisch konnten eindrucksvolle Reduktionen in kurzer Zeit nachgewiesen werden.

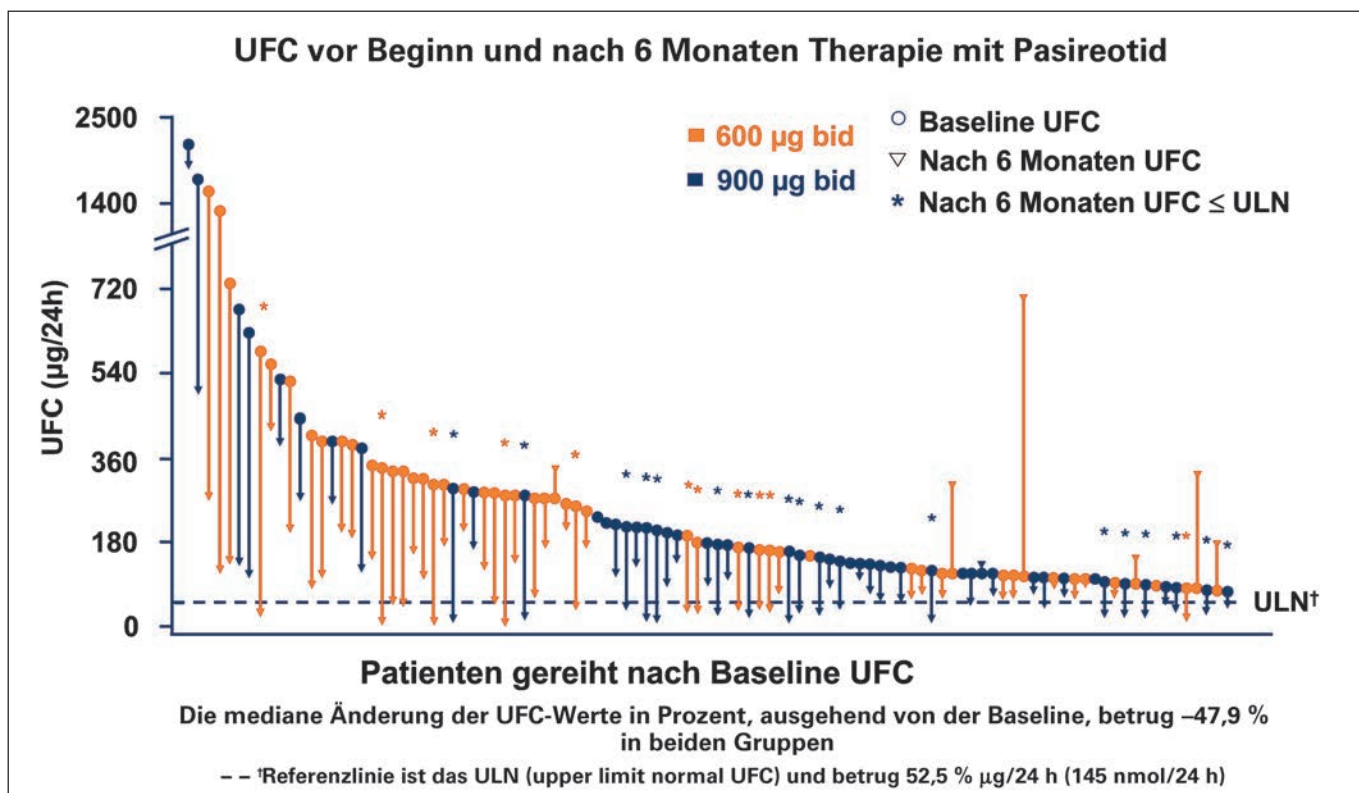


Abbildung 1: Abnahme der Kortisolausscheidung im Harn (UFC) nach 6 Monaten Pasireotid 600 µg bzw. 900 µg 2× täglich (Zulassungsstudie SOM230B2305). Mod. nach [7]. © Novartis.

Die Nebenwirkungen standen in Einklang mit dem von der Therapie mit anderen Somatostatinanaloga bekannten Profil. Diarrhö und Übelkeit wurden in der Studie am häufigsten verzeichnet (58 % bzw. 52 %), zum Auftreten von Gallensteinen kam es in 30,2 %. In weiterer Folge wird die bereits in Phase II beobachtete Tendenz zur Entwicklung von Hyperglykämien zu beachten sein, diese traten bei 73 % der Patienten auf. Nach Absetzen der Therapie kam es zum Rückgang der Nüchtern-glukose auf das vor Studienbeginn gemessene Niveau, es traten weder eine diabetische Ketoazidose noch ein hyperosmolares Koma auf.

Die Mechanismen, die zu einer Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels führen könnten, wurden in der randomisierten doppelblinden Studie SOM230B2216 evaluiert [8]. Den Ergebnissen zufolge führt Pasireotid zu einer Verminderung der Insulinsekretion und der Inkretinantwort ohne Änderung der Insulinsensitivität. Für das Management der Pasireotid-assoziierten Hyperglykämie eignen sich DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga am besten, wie in der an gesunden Freiwilligen durchgeführten, randomisierten 5-armigen Studie SOM230B2124 gezeigt wurde [8].

■ Praktische Aspekte und offene Fragen

Mit Pasireotid steht eine neue Option zur Verfügung, die das Behandlungskonzept bei M. Cushing bereichern und für viele Patienten klinisch relevante Vorteile bringen wird.

Indikationsstellung

Pasireotid ist mit der Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing indiziert, für die

ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist [Fachinformation, Stand 24.04.2012].

Die Operation wird auch weiterhin die Therapie der ersten Wahl bei M. Cushing darstellen. Darüber hinaus stellt Pasireotid jedoch eine wesentliche Bereicherung des Therapieangebots dar. Die neoadjuvante Anwendung über 3–6 Monate vor der Operation im Sinne einer Tumorverkleinerung bzw. auch als Überbrückung bei schlechtem Allgemeinzustand ist ebenso denkbar wie eine lebenslange Therapie, wenn sich eine Resektion im individuellen Fall, z. B. aufgrund von Alter oder Komorbiditäten, verbietet. Bei Rezidiv können invasive Maßnahmen (Adrenalektomie, neuerliche transssphenoidale Resektion, Bestrahlung) verhindert oder zumindest verzögert werden. Eine mögliche Indikation besteht beim endokrino-logischen Rezidiv mit negativem MR-Befund. Inwieweit eine lebenslange Therapie mit Pasireotid tatsächlich durchführbar ist, muss die klinische Erfahrung erst zeigen. Beim Nelson-Syndrom (reaktives starkes Wachstum der basophilen kortikotropen Zellen der Adenohypophyse nach Adrenalektomie) sollte die Substanz theoretisch ebenso wirksam sein wie beim M. Cushing.

Nebenwirkungsmanagement

Der unter Pasireotid-Therapie häufig, zum Teil passager auftretenden Hyperglykämie sollte besondere Beachtung mit engmaschigen Kontrollen und frühzeitiger therapeutischer Intervention geschenkt werden. Neben DPP-4-Inhibitoren sind GLP-1-Analoga eine Option. Komplikationen durch Gallensteinbildung kann vermutlich ebenso wie unter Octreotid-Therapie mit Choleretika bzw. Ursodesoxycholsäure entgegengewirkt werden. Vor Therapiebeginn empfiehlt sich die Durchführung einer Oberbauchsonographie. Anzuraten ist auch das Anfertigen eines EKGs vor Verordnung, da unter der Therapie QTc-Verlängerungen beobachtet wurden, die daher in den Studien einen Ausschlussgrund darstellten.

Weitere klinische Entwicklung der Substanz

Um die Akzeptanz der zugelassenen Applikationsform (2× täglich subkutan) zu erhöhen, wird eine „Long-acting release“- (LAR-) Formulierung evaluiert. Weitere Studien überprüfen die Wirksamkeit von Pasireotid beim ektopen Cushing-Syndrom sowie als Kombinationstherapie mit Cabergolin und Ketoconazol in Hinblick auf potenzielle synergistische Effekte.

Andere Indikationen wie Akromegalie und neuroendokrine Tumoren sind dem Wirkungsspektrum der Substanzklasse der Somatostatinanaloga gemäß zu erwarten.

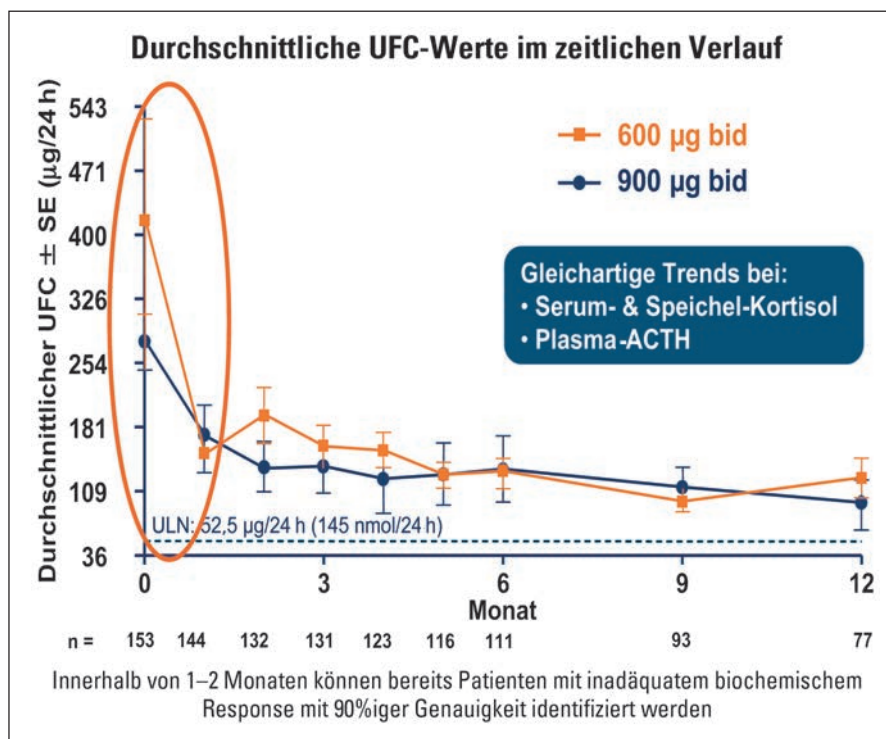


Abbildung 2: Rasche Abnahme der Kortisolausscheidung im Harn innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Innerhalb von 1–2 Monaten können Patienten mit inadäquatem biochemischem Response mit 90%iger Genauigkeit identifiziert werden. Mod. nach [7]. © Novartis.

■ Relevanz für die Praxis

Pasireotid bereichert das Therapieangebot für Patienten mit Morbus Cushing. Die transspheoidale Resektion eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms bleibt die Therapie der ersten Wahl. Ist diese nicht möglich oder wird dadurch keine Heilung erzielt, steht mit Pasireotid nunmehr eine wertvolle Alternative zur Verfügung.

■ Interessenkonflikt

Alle Autoren haben ein Honorar für die Teilnahme am Pasireotid Advisory Board erhalten.

Literatur:

1. Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 707–16.
2. Strowski MZ, Dashkevicius MP, Parmar RM, et al. Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 inhibit corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin secretion from AtT-20 cells. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 339–46.
3. Sharma K, Patel YC, Srikant CB. C-terminal region of human somatostatin receptor 5 is required for induction of Rb and G1 cell cycle arrest. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 82–90.
4. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 69–74.
5. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 115–22.
6. Boscaro M, Zhang Y, Sen K, et al. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide (SOM230): results from a phase II extension study. *Endocr Rev* 2010; 31 (Suppl 1): S333.
7. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–24.
8. Henry RR, Mudaliar S, Hermosillo Reséndiz K, et al. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers. Abstract: 13th European Congress of Endocrinology 2011, Rotterdam; # P260.

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. 3D-Struktur des Activin- (Inhibin- β -A-Kette) Dimers. Aus: wikipedia.de. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei. 2. S. Diederich, S. 25, Abbildung 3: Reihenfolge der Blutabnahmen beim Nebennierenvenenkatheter: In allen Proben 1–4 werden Serum-Kortisol und -Aldosteron bestimmt. Die V. cava inferior wird am Anfang und am Ende der Untersuchung untersucht, um einen stressbedingten Kortisolanstieg während der Untersuchung zu erkennen. Hierdurch könnte eine richtige Katheterlage in einer der Nebennieren- (NN-) Venen vorgetäuscht werden. Aus: *J Klin Endokrinol Stoffw* 2012; 5 (2): 22–8. 3. M. Weninger, S. 17, Abbildung 1: Schema der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde. Beim klassischen adrenogenitalen Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels kommt es durch den enzymatischen Block an der Stelle der 21-Hydroxylase zu einer verminderten Synthese von Gluko- und Mineralokortikoiden sowie zu einem adrenalen Androgenexzess. Aus: *J Klin Endokrinol Stoffw* 2012; 5 (2): 16–20. 4. Histopathologie eines adrenalen Phäochromozytoms. Aus: wikipedia.de. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz für freie Dokumentation.

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz	E. Knosp, Wien	S. Schwarz, Innsbruck
A. Giuliani, Sterzing	M. Krebs, Wien	G. Wolf, Graz
G. Häusler, Wien	P. Mikosch, Wien	
A. Jungwirth, Salzburg	P. Pietschmann, Wien	

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
Tel. 0316/385-80252,
Fax 0316/385-3428
E-Mail: harald.dobnig@medunigraz.at

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4310
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:
Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH
Mag. I. Schinnerl

Produktion:

Krause & Pachernegg GmbH
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck:

Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: EUR 40,-/Jahr, im Ausland zusätzlich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-

tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

■ Anhang

Kasuistik: Pasireotid bei rezidivierendem M. Cushing

Robert Pichler, Linz

Eine 32-jährige Patientin wurde im September 2005 wegen eines Hypophysen-Makroadenoms (2 cm laut MRI) vorgestellt. Neben einer morbid Adipositas (113 kg bei 156 cm Körpergröße) bestanden Schwindel, Kopfschmerzen, Hirsutismus, Müdigkeit, Obstipation und eine minimale Gesichtsfeldeinschränkung links. Nach der Resektion trat eine leichte klinische Besserung ein, Müdigkeit und Abgeschlagenheit bildeten sich aber nicht wirklich zurück. Die 24-Stunden-Harn-Kortisolwerte waren nach wie vor erhöht, das Gewicht annähernd unverändert. Suppressionstests ergaben meistens grenzwertige Befunde.

Im Juni 2006 zeigte die MR-Bildgebung einen fraglichen kleinen Resttumor parainfundibulär rechts. Schließlich wurde ein Rezidiv diagnostiziert und im Oktober 2007 eine Re-Operation durchgeführt. Tatsächlich fand in der Folge eine leichte Gewichtsabnahme auf 100 kg statt, die depressiven Symptome besserten sich. Unmittelbar postoperativ lagen die ACTH- und Kortisolwerte im Normbereich.

In den Jahren 2008 und 2009 waren wiederholte MR-Kontrollen unauffällig, dennoch stieg die Kortisol-Ausscheidung im

Harn kontinuierlich an und der 4-mg-Dexamethason-Test (Liddle-Test) wurde erneut pathologisch. Die Patientin wurde daher in der Folge in die SOM230B2305-Studie eingeschlossen. Unter Pasireotid 600 µg 2× täglich traten eine klinische Besserung und kontinuierliche Gewichtsabnahme ein, die Kortisolwerte im 24-Stunden-Harn normalisierten sich. In der zweiten Hälfte des Jahres 2010 wurde aufgrund ansteigender Kortisolwerte eine Dosiserhöhung auf 900 µg 2× täglich vorgenommen. Die rezenteste Laboruntersuchung vom Oktober 2011 ergab normale Kortisolspiegel im Harn und Serum sowie reguläre ACTH-Werte. Laut klinischem Letztbefund hat die Patientin mittlerweile auf 77 kg abgenommen (Vergleich Abbildungen 3 und 4); bis auf eine subjektiv geringe Stressbelastbarkeit ist sie beschwerdefrei. Als mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Pasireotid manifestierten sich eine asymptomatische Cholecystolithiasis und ein Diabetes mellitus, der mit Metformin und Diät eingestellt wurde. Die Knochendichte blieb unverändert normal.

Die Photos wurden dankenswerterweise von der Patientin zur Verfügung gestellt.

Korrespondenzadresse:

Prim. PD Dr. Robert Pichler

Institut für Nuklearmedizin, Wagner-Jauregg-Krankenhaus,
A-4021 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15

E-Mail: robert.pichler@gespag.at



Abbildung 3:
Patientin im
Januar 2004.



Abbildung 4:
Patientin im
November 2011.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: Sandostatin® 0,1 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,5 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,05 mg/ml – Ampullen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle enthält 0,1 mg / 0,5 mg / 0,05 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Milchsäure, Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokrin aktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen – Glukagenome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormone (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Somatoblock-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom (meistens in Kombination mit einem selektiven H₂-Antagonisten, mit oder ohne Antacidum) – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Ein Behandlungsversuch zur Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe ist ebenfalls gerechtfertigt. Notfallbehandlung von gastro-ösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose, um die aufgetretenen Blutungen zu stoppen und vor Nachblutungen zu schützen. Sandostatin soll in Kombination mit spezifischer Behandlung wie z. B. endoskopischer Sklerotherapie angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02; **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien; **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig.

Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand:** 08/2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Sandostatin LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 30 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35 % des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17 %. 1 Fertigspritze (Suspendierungsmittel) zu 2,5 ml enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol und Wasser zu Injektionszwecken. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Akromegalie bei: – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen; – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle; – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen; – Glucagonome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom; – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie; – GRFome. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig.

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Stand:** 08/2011



Sandostatin® Sandostatin® LAR®

NOV-PH/IV/08/3493



STRENGTH, BUILT ON EVIDENCE