

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

**Aktuelles: Advisory Board Morbus Cushing: Erfahrungsaustausch zu**

**Pasireotid**

Loregger T

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian*

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (1), 40-41*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

**Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche**

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

# Aktuelles: Advisory Board Morbus Cushing: Erfahrungsaustausch zu Pasireotid\*

T. Loregger

Die Behandlung des Cushing-Syndroms mit Pasireotid war Thema eines Advisory-Boards, zu dem die Firma Novartis eine ausgewählte Runde von Key-Opinion-Leadern aus ganz Österreich nach Wien eingeladen hatte.

## ■ Vorsitz Univ.-Prof. Dr. Anton Luger, Prim. PD DDr. Robert Pichler

Den Vorsitz dieser Veranstaltung führten Prim. PD DDr. Robert Pichler, Wagner-Jauregg-Krankenhaus Linz, und Univ.-Prof. Dr. Anton Luger, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, der auch die einleitenden Worte sowie die erste Präsentation in diesem Advisory-Board übernahm. Luger wies darauf hin, dass gerade beim Cushing-Syndrom eine möglichst frühe Diagnosestellung wichtig ist, um den effizientesten Behandlungserfolg für die betroffenen Patienten zu gewährleisten. Da sich die Erkrankung schleichend entwickelt, werden die bestehenden Symptome oft sehr spät dem Morbus Cushing zugeordnet. Der Zeitraum zwischen erstem Arztbesuch und Diagnose der Erkrankung beträgt im Durchschnitt 3,8–4,7 Jahre [1].

„Die transsphenoidale Resektion ist die Therapie der ersten Wahl“, so Luger. Er wies aber auch darauf hin, dass in 50 % der Fälle keine auffälligen Veränderungen der Hypophyse in der Magnetresonanztomographie zu sehen sind. Langzeituntersuchungen zeigen überdies, dass in bis zu 40 % mit Rezidiven gerechnet werden muss. Re-Operation, Adrenalectomie, Strahlentherapie und die pharmakologische Therapie sind in diesen Fällen Optionen. Die medikamentöse Behandlung des Morbus Cushing ist Therapie der zweiten Wahl und kommt zum Einsatz, wenn eine Operation nicht möglich ist oder vom Patienten abgelehnt wird.

## ■ Somatostatin-Analogon Pasireotid

In ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen werden vor allem die Somatostatin-Rezeptor-Subtypen 5 und 2 sowie die Dopamin-Rezeptor-Subtypen 2, 2L und 2S sehr hoch exprimiert. Pasireotid ist ein Multirezeptor-gerichtetes Somatostatin-Analogon mit der höchsten Affinität für die Somatostatin-Rezeptoren des Subtyps 5 und geringerer für die Subtypen 2, 3 und 1. Nachdem in *In-vitro*-Studien bereits die Wirksamkeit von Pasireotid zur Tumorerregung, gemessen an der ACTH-Sekretion, bestätigt wurde, konnten diese vielversprechenden Ergebnisse auch in einer 2012 publizierten klinischen Studie verifiziert werden [2].

Diese Studie untersuchte 162 Patienten in 2 Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Dosierungen von Pasireotid (600 µg s.c. bid vs. 900 µg s.c. bid). Als Einschlusskriterien

wurden definiert: Die Patienten mussten eine erhöhte Kortisolproduktion haben, sie durften bereits operiert worden sein, aber keine adrenolytische Therapie in der Vorgeschichte aufweisen. Wenn die vorgegebenen Zielwerte nicht erreicht wurden, war nach 3 Monaten eine Erhöhung der Dosierung um 2× 300 µg in beiden Studienarmen möglich. Eine Titration der Dosierung war in dieser Studie bis zum zwölften (= letzten) Studienmonat möglich.

## ■ Signifikante Wirkung

Die Wirksamkeit der Pasireotid-Behandlung wurde an der 24-Stunden-Harn-Kortisolausscheidung nach 6 und 12 Monaten gemessen, die sowohl mit 600 µg als auch mit 900 µg Pasireotid signifikant reduziert werden konnte. Luger wies auch auf den Umstand hin, dass die Studien zeigten, dass ein Ansprechen in den ersten beiden Therapiemonaten auch einen Indikator für den Gesamterfolg darstellt. „Kommt es in dieser Anfangszeit zu keiner signifikanten Reduktion, ist davon auszugehen, dass auch eine Therapieverlängerung keinen Behandlungserfolg bringen wird“, so Luger. Die Abnahme der Kortisolspiegel führt auch zu einer signifikanten Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes (SBD: 95%-CI: -9,8 bis -2,4/DBD: 95%-CI: -6,2 bis -1,2), die unter anderem auch auf die Mineralokortikoidwirkung von Hydrokortison und die signifikante Gewichtsabnahme von 6,7 kg (95%-CI: -8,0 bis -5,4) zurückzuführen ist. Gleichzeitig kommt es auch zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Lebensqualität.

## ■ Sicherheitsprofil

Pasireotid weist ein mit anderen Somatostatin-Analoga vergleichbares Sicherheitsprofil auf. Am häufigsten wurde über gastrointestinale Nebenwirkungen und eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels – in Form von Hyperglykämien (72 % der Patienten) – berichtet. Diese Nebenwirkung ist auf eine Reduktion der Sekretion von Insulin und der Inkretine GLP-1 und GIP zurückzuführen, die relativ dosisunabhängig sowohl unter 600 µg als auch unter 900 µg zu einem gleichen Prozentsatz auftrat. Die Insulinsensitivität wird durch Pasireotid nicht beeinflusst, wie eine Studie an gesunden Probanden zeigte [3]. Aufgrund des dargestellten Pathomechanismus sind als logische Therapie dieser Hyperglykämie Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren und Glucagon-like-Peptid-1- (GLP-1-) Analoga am besten geeignet. Die Hyperglykämie während einer Therapie mit Pasireotid sollte durch eine proaktive Aufklärung der betroffenen Patienten, inklusive regelmäßiger Kontrollen, möglichst früh erkannt und behandelt werden.

Bei 8 % der Patienten kam es zum Auftreten einer Nebenniereninsuffizienz, die aber durch Dosisreduktion und/oder temporäre Glukokortikoids substitution behandelt werden konnte.

\* Nachdruck aus: krebs:hilfe! Ausgabe 6/2013.

## ■ Fallberichte

Luger stellte den Fall eines 70-jährigen Patienten vor, der erstmals 2010 mit M. Cushing und schwerer COPD vorstellig wurde. Die Diagnosestellung war aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten erschwert, eine Operation nicht möglich. Trotz initial erfolgter Behandlung mit Fluconazol/Cabergolin konnte eine signifikante Senkung des 24-Stunden-Harn-Kortisolspiegels erst durch Pasireotid erreicht werden. Seither ist der Patient mit einer Dosis von 2× 300 µg/Tag Pasireotid gut eingestellt und die entsprechenden Harn-Kortisolspiegel sind innerhalb des Referenzbereichs, wobei es kurzfristig auch zu einem Hypokortizismus gekommen ist.

Auch im Falle einer weiteren Patientin mit Morbus Cushing mit Zustand nach initial erfolgreicher transsphenoidaler Operation, bei der 10 Jahre später ein Rezidiv festgestellt wurde, konnte mit der sehr niedrigen Dosierung von alternierend 1× bzw. 2× 900 µg/Tag Pasireotid eine signifikante Reduktion und Normalisierung der Kortisolausscheidung erzielt werden.

Eine Patientin mit deutlichem Übergewicht und grenzwertig hohen 24-Stunden-Harn-Kortisolspiegeln zeigte erst unter einer Tagesdosierung mit 2× 600 µg Pasireotid eine signifikante klinische Besserung, kontinuierliche Gewichtsabnahme und eine Normalisierung des 24-Stunden-Harnkortisols. Nachdem die Kortisolwerte wieder anstiegen, wurde die Dosis auf 2× 900 µg/Tag Pasireotid erhöht, worauf die Patientin sehr gut ansprach und es zu einer Normalisierung der ACTH- und Harnkortisolwerte kam. Abgesehen von einer subjektiv verringerten Stressbelastbarkeit ist die Patientin beschwerdefrei und lebt mit subjektiv hoher Lebensqualität.

Im Fall einer weiteren Patientin konnte mit einer Dosierung von 2× 900 µg/Tag zwar eine gute Behandlung des M. Cushing erreicht werden, aber die subjektive Lebensqualität war durch abdominale Striae und Hautfalten, Hirsutismus, abdominale Krämpfe, Flatulenz und Diarrhö stark eingeschränkt. Im zeitlichen Verlauf kam es zu einer geringeren Ausprägung der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Eine operative Korrektur der Hautfalten seitens der plastischen Chirurgie ist daher vorgesehen.

## ■ Nicht nur Erfolgsgeschichten

Ein 47-jähriger Mann wurde nach erfolgter transsphenoidaler Operation, erfolgloser postoperativer Behandlung und einem Rezidiv auf eine Therapie mit 1× 600 µg/Tag Pasireotid umgestellt, kombiniert mit dem bisher verabreichten Cabergolin. Aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen – abdominale Krämpfe, weiche Stühle bis zur Diarrhö – wurde die Therapie jedoch auf Wunsch des Patienten abgebrochen. Die weitere Behandlung erfolgt mit einem Dopaminagonisten, wobei ein längerfristiges Therapiekonzept noch ausständig ist.

Bei dem sechsten Fall handelt es sich um einen 54-jährigen männlichen Patienten mit Hypophysenkarzinom, der bereits 10× operiert und 4× mit Radiotherapie behandelt und später auch adrenaletomiert wurde. Nach erfolgten Teilremissionen unter diversen, zusätzlichen medikamentösen Behandlungen und neuerlichem Anstieg des Tumormarkers (ACTH) wurde auf eine Behandlung mit 2× 600 µg Pasireotid gewechselt. In dem sehr weit fortgeschrittenen Stadium war jedoch keine Besserung der Symptome durch Pasireotid zu erreichen.

## ■ Zusammenfassung

Abschließend hielt Luger fest, dass bei den präsentierten Patientenfällen mit einer niedrigen Dosis von Pasireotid gute Behandlungserfolge erzielt werden konnten. Auch in der klinischen Studie war der Enderfolg unter beiden Dosierungen vergleichbar. Luger unterstrich, dass die Gefahr der Hyperglykämie sowie der anderen Nebenwirkungen in Relation zum therapeutischen Effekt von Pasireotid und der unbedingt erforderlichen Korrektur eines Hyperkortisolismus mit seinen deletären Folgen gesehen werden muss. Eine eventuell auftretende Hyperglykämie sollte frühzeitig erkannt und behandelt werden. Generell ist ein Therapieeinstieg mit niedrigen Dosierungen von Pasireotid aufgrund möglicher Nebenwirkungen, vor allem im gastrointestinalen Bereich, überlegenswert. Letztere klingen aber im Laufe der Behandlung in vielen Fällen zumindest teilweise ab.

### Literatur:

1. Flitsch J, Spitzner S, Lüdecke DK. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 480–5.
2. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al.; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–24.
3. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3446–53.

### Korrespondenzadresse:

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  
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Prim. PD Dr. Robert Pichler  
Institut für Nuklearmedizin  
Wagner-Jauregg-Krankenhaus  
A-4021 Linz  
Wagner-Jauregg-Weg 15  
E-Mail: robert.pichler@gespag.at

Mit freundlicher Unterstützung  
von Novartis Oncology

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)