

Bei Morbus Cushing sind neue Therapieformen erwünscht

Was tun, wenn eine OP nicht möglich ist oder der Tumor rezidiert?

Satellitensymposium «Cushing's disease – the case for long-term follow-up»

13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam, 2. Mai 2011. Sponsor: Novartis Pharma

Derzeit gilt die operative Entfernung des ACTH-sezernierenden Hypophysenadenoms bei Morbus Cushing als Therapie der ersten Wahl. Allerdings ist eine operative Intervention nicht immer erfolgreich, und postoperative Rezidive treten häufig auf. Möglicherweise steht bald eine neue medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung.

ANDREA WÜLKER

Vollmondgesicht, Stiernacken, Stammfettsucht und dunkelrote Striae zählen zu den bekannten klinischen Zeichen des Morbus Cushing (1). Diese seltene endokrinologische Erkrankung wird meist durch ein ACTH-sezernierendes Hypophysenadenom hervorgerufen. Aufgrund des anhaltend erhöhten ACTH-Spiegels setzen die Nebennieren kontinuierlich Kortisol frei (2). Der chronische Hyperkortisolismus führt nicht nur zu den oben erwähnten klinischen Merkmalen, sondern auch zu:

- ❖ Hypercholesterinämie
- ❖ Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus)
- ❖ Hypertonie
- ❖ Osteoporose, Muskelschwund und Adynamie
- ❖ neurologisch-psychiatrischen Problemen wie Schlafstörungen, Angst und Depression

❖ sexuellen und reproduktiven Komplikationen.

Diese Veränderungen schränken die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich ein, und ihre Mortalität ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 3,8- bis 5-Fache erhöht, wenn die Grunderkrankung nicht adäquat behandelt wird. Etwa 34 Prozent der Todesfälle bei Morbus Cushing sind auf kardiovaskuläre Komplikationen zurückzuführen (3). Frauen sind von einem Morbus Cushing deutlich häufiger betroffen als Männer.

Aufwendige Diagnostik

Es kann schwierig sein, einen Morbus Cushing zu diagnostizieren, denn gerade im Frühstadium oder bei mildem Cushing-Verlauf fehlen oft spezifische Symptome, dies erklärte Prof. Antoine Tabarin vom Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Frankreich, auf einem Satellitensymposium der Firma Novartis, das im Rahmen des ECE stattfand. Bei den Symptomen Stammfettsucht, Bluthochdruck und Glukoseintoleranz wird häufig an ein metabolisches Syndrom gedacht und ein Morbus Cushing nicht in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen.

Wenn bei einem Patienten entsprechende klinische Zeichen vorliegen und eine exogene Glukokortikoidzufuhr ausgeschlossen ist, sollte man zunächst zweimal das freie Kortisol im 24-Stunden-Urin (UFC, urinary free cortisol) oder zweimal nachts die Kortisolkonzentration im Speichel bestimmen oder einen Hemmtest mit 1 mg Dexamethason durchführen, empfahl Prof. Tabarin. Bei auffälligen Werten schliesst sich eine Bestimmung des mitternächtlichen Serum-Kortisolwerts und ein Dexamethason-CRH-Test an. Um herauszufin-

den, ob die Ursache eines Hyperkortisolismus in der Hypophyse liegt, sollte man einen ACTH-Test, eine Kernspintomografie der Hypophyse und/oder eine Etagenblutentnahme aus den Sinus petrosi beidseits veranlassen. Die Diagnostik des Morbus Cushing ist aufwendig und erfordert immer eine Kombination verschiedener Tests.

First-Line-Therapie: operative Adenomentfernung

Für die meisten Patienten mit Morbus Cushing ist die transsphenoidale Operation die Therapie der Wahl. Verläuft der Eingriff erfolgreich, kommt es rasch zu einer Remission des Hyperkortisolismus, und die Funktion von Hypophyse und Nebennieren bleibt bei den meisten Patienten erhalten (4). Allerdings hängt der Erfolg der Operation von verschiedenen Faktoren wie Grösse und Lokalisation des Adenoms und auch von der Erfahrung des Operateurs ab. Nach einer operativen Adenomentfernung muss der Patient unbedingt langfristig nachbeobachtet werden, denn Rezidive sind keine Seltenheit.

Bei Patienten mit persistierendem oder rezidivierendem Morbus Cushing kann eine erneute Operation in Betracht gezogen werden, aber die Erfolgsraten sind noch geringer als bei der ersten Operation. Zu den weiteren Behandlungsoptionen zählen die Strahlentherapie der Hypophyse (die zu Hypopituitarismus führen kann), verschiedene (nicht zugelassene) Medikamente und die bilaterale Adrenaektomie, mit der man zwar den Hyperkortisolismus unter Kontrolle bringt, die aber eine Nebenniereninsuffizienz bedingt.

Medikamentöse Therapie in Sicht?

Derzeit gibt es noch kein Medikament, das für die Therapie des Morbus Cushing

Kasten:

Cushing-Syndrom oder Morbus Cushing?

Der Begriff Cushing-Syndrom beschreibt ganz allgemein einen Hyperkortisolismus, unabhängig von der Ursache. Man unterscheidet verschiedene Formen (1):

- ❖ Ein exogenes (iatrogenes) Cushing-Syndrom ist durch eine Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden oder ACTH bedingt. Das exogene Cushing-Syndrom wird relativ häufig beobachtet.
- ❖ Ein endogenes Cushing-Syndrom ist durch eine erhöhte Sekretion von Kortisol oder ACTH verursacht, beispielsweise aufgrund eines ACTH-sezernierenden Hypophysenadenoms, einer ektope ACTH-Sekretion oder einer ektope CRH-Sekretion.

Morbus Cushing ist die häufigste Form des endogenen Cushing-Syndroms. Diese Erkrankung wird meist durch ein Hypophysenadenom hervorgerufen, das einen Überschuss an ACTH bildet.

zugelassen ist, so Prof. Beverly M.K. Biller vom Massachusetts General Hospital, Boston/USA, am Satellitensymposium in Rotterdam. Dennoch werden in der Klinik verschiedene Pharmaka bei Cushing-Patienten eingesetzt oder untersucht. Hierzu zählen beispielsweise Medikamente, welche die Steroidsynthese hemmen (z.B. Ketoconazol, Mitotan), sowie Substanzen, die zentral wirken und die ACTH-Sekretion aus Hypophysentumoren inhibieren (z.B. Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga).

Somatostatinrezeptors, insbesondere den Subtyp sst5. Pasireotid bindet mit hoher Affinität an den Rezeptor sst5, und In-vitro-Studien belegen, dass Pasireotid die ACTH-Bildung in kortikotropen Adenomen unterbindet. In der Folge geht die Kortisolbildung zurück. In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie PASPORT-CUSHINGS (B2305) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pasireotid bei 162 Patienten mit persistierendem/rezidiertem oder neu aufgetretenem Morbus Cushing untersucht (3, 5). Pasireo-

beobachtet werden. Parallel dazu bildeten sich die Symptome des Morbus Cushing zurück: Es kam zu einer signifikanten Abnahme von Gewicht, systolischem und diastolischem Blutdruckwert und von LDL-Cholesterin, gleichzeitig verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten. Pasireotid führte laut Prof. Biller zu einem signifikanten klinischen Benefit – auch dann, wenn der UFC-Wert nicht bis in den Normalbereich gesenkt werden konnte. Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter der Pasireotidbehandlung zählten Durchfall und Übelkeit. Darüber hinaus kam es unter Pasireotid vermehrt zu hyperglykämischen Ereignissen.

Wenn eine operative Entfernung des Hypophysenadenoms bei Cushing-Patienten nicht möglich oder nicht Erfolg versprechend ist oder ein Rezidiv auftritt, könnte in Zukunft eine medikamentöse Behandlung mit Pasireotid eine Alternative darstellen. Die Zulassung der Substanz zur Behandlung des Morbus Cushing wurde vor Kurzem bei der europäischen Arzneimittelbehörde und bei Swissmedic beantragt. ❖

Andrea Wülker

Literaturhinweise:

1. Herold G. et al.: Innere Medizin. Köln, Eigenverlag 2011.
2. National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service: Cushing's Syndrome. <http://endocrine.niddk.nih.gov/pubs/cushings/cushings.htm> (eingesehen am 5.5.2011).
3. Pivonello R. et al.: Improvement in Clinical Signs and Symptoms of Cushing's Disease Following 12 Months' Pasireotide Therapy. Poster Nr. P284, präsentiert auf dem 13. European Congress of Endocrinology, Rotterdam, 30. April bis 4. Mai 2011.
4. Tritos N. A. et al.: Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7: 279–289.
5. Colao A. et al.: Pasireotide (SOM230) Demonstrates Efficacy in Patients with Cushing's Disease: Results from a Large, Randomized-dose, Double-blind, Phase III study. Poster Nr. P265, präsentiert auf dem 13. European Congress of Endocrinology, Rotterdam, 30. April bis 4. Mai 2011.

Interessenlage: Der Bericht wurde von Novartis Pharma Schweiz AG finanziell unterstützt.

Bei den Symptomen Stammfettsucht, Bluthochdruck und Glukoseintoleranz wird häufig an ein metabolisches Syndrom gedacht und ein Morbus Cushing nicht in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen.

Zu den neuen Substanzen, die für die Behandlung des Morbus Cushing entwickelt wurden, zählt das Multirezeptor-Somatostatinanalogon Pasireotid*. ACTH-sezernierende Zellen des Hypophysenadenoms bilden bei Morbus Cushing verschiedene Subtypen des

tid wurde zweimal täglich subkutan gespritzt, und zwar in einer Tagesdosis von 600 µg oder 900 µg. Bei der Mehrzahl der Patienten führte das Medikament zu einer raschen und anhaltenden Senkung des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin (UFC), bei einer Untergruppe von Patienten konnte sogar eine Normalisierung der UFC-Werte

*Pasireotid ist in der Schweiz noch nicht zugelassen.