

Aus der Medizinischen Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Therapie der Akromegalie mit Somatostatinanaloga:
Lanreotid Autogel-Depotsomatostatinanalogon mit neuer Galenik zur
4-wöchigen s.c. Applikation
Octreotid-Depotsomatostatinanalogon zur 4-wöchigen i.m. Applikation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ayse Ertekin
aus
Ayvalik

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G.K. Stalla

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Bodo Gutt

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Akromegalie	6
1.1.1	Definition.....	6
1.1.2	Ätiologie und Epidemiologie.....	6
1.1.3	Pathophysiologie und Klinik.....	8
1.1.4	Diagnostik.....	10
1.2	Therapieformen	12
1.2.1	Operation.....	12
1.2.2	Strahlentherapie.....	13
1.2.3	Medikamentöse Therapie.....	14
1.2.3.1	Dopaminagonisten.....	15
1.2.3.2	Somatostatinanaloga.....	15
1.3	Ziel der Arbeit	18
2	Patienten und Methodik der Studie	19
2.1	Lanreotid Autogel – Studie (Depot-Somatostatinanalogon zur 4-wöchigen subkutanen Gabe bei Akromegalie)	19
2.1.1	Studienmedikation: Lanreotid 30 mg PR , Lanreotid Autogel, Pharmakokinetik.....	19
2.1.2	Art der Studie.....	21
2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.1.4	Zeitplan.....	22
2.1.5	Untersuchungen.....	25
2.1.5.1	Klinische Untersuchungen.....	25
2.1.5.2	Laborchemische Untersuchungen.....	26
2.1.5.3	Apparative Untersuchungen.....	27
2.1.6	Endokrine Assays.....	27
2.1.7	Patienten.....	28
2.1.7.1	Allgemeine Daten.....	28
2.1.7.2	Begleiterkrankungen und -medikation, bisherige Therapie der Akromegalie.....	29

2.2	Octreotid LAR versus Lanreotid PR (Depot-Somatostatinanaloga zur intramuskulären Gabe bei Akromegalie).....	31
2.2.1	Studienmedikation.....	31
2.2.2	Art der Studie.....	32
2.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.2.4	Zeitplan.....	33
2.2.5	Untersuchungen.....	36
2.2.5.1	Klinische Untersuchungen.....	36
2.2.5.2	Laborchemische Untersuchungen.....	37
2.2.5.3	Apparative Untersuchungen.....	37
2.2.6	Patienten.....	38
2.2.6.1	Allgemeine Daten.....	38
2.2.6.2	Begleiterkrankungen und -medikation, bisherige Therapie der Akromegalie.....	38
3	Ergebnisse	40
3.1	Lanreotid-Autogel-Studie (Depot-Somatostatinanalogon zur 4-wöchigen subkutanen Gabe bei Akromegalie).....	40
3.1.1	Verlauf der klinischen Aktivität der Akromegalie.....	40
3.1.2	Die Aktivitätsparameter der Akromegalie: GH, IGF-I und IGFBP-3..	42
3.1.2.1	GH-Werte unter LAN 30 mg PR und unter LAN Autogel (60, 90 oder 120 mg).....	42
3.1.2.2	GH-Werte nach der 1. LAN Autogel-Injektion.....	44
3.1.2.3	IGF-I-Werte unter LAN 30 mg PR und unter LAN Autogel.....	45
3.1.2.4	IGF-I-Werte nach der 1. LAN Autogel-Injektion.....	46
3.1.2.5	IGFBP-3-Werte.....	46
3.1.3	Andere Laborparameter.....	47
3.1.3.1	Hämatologie und Klinische Chemie.....	47
3.1.3.2	Endokrinologie.....	48
3.1.4	Nebenwirkungen unter der Therapie mit LAN 30 mg PR und LAN Autogel.....	48
3.1.4.1	Blutglukosespiegel (BZ-Profile und HbA1c).....	49
3.1.4.2	Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	50
3.1.4.3	Lokale Toleranz.....	51
3.1.5	Darreichungsform.....	51

3.2	Octreotid LAR versus Lanreotid PR (Depot-Somatostatinanaloga zur intramuskulären Gabe bei Akromegalie).....	52
3.2.1	Verlauf der klinischen Aktivität der Akromegalie.....	52
3.2.2	Die Aktivitätsparameter der Akromegalie: GH, IGF-I und IGFBP-3..	54
3.2.2.1	GH-Werte unter Lanreotid 30 mg PR und Octreotid LAR 20 bzw.30 mg.....	54
3.2.2.2	GH-Werte nach der 1. Octreotid LAR 20 mg Injektion.....	55
3.2.2.3	IGF-I-Werte unter Lanreotid 30 mg PR und Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg.....	56
3.2.2.4	IGF-I-Werte nach der 1. Octreotid LAR 20 mg Injektion.....	57
3.2.2.5	IGFBP-3-Werte unter LAN 30 mg PR und unter Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg.....	58
3.2.3	Andere Laborparameter.....	59
3.2.3.1	Hämatologie und Klinische Chemie.....	59
3.2.3.2	Endokrinologie.....	60
3.2.4	Nebenwirkungen beider Therapieformen.....	60
3.2.4.1	Blutglukosespiegel (BZ-Profil und HbA1c).....	60
3.2.4.2	Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	61
3.2.4.3	Lokale Toleranz.....	62
3.2.5	Verabreichung der Studienmedikation.....	62
4	Diskussion	63
5	Zusammenfassung	80
6	Literaturverzeichnis	82
7	Abkürzungsverzeichnis	90
	Danksagung	92
	Lebenslauf	93

1. Einleitung

1.1 Akromegalie

1.1.1 Definition

Das Krankheitsbild der Akromegalie wird hervorgerufen durch eine Überproduktion von Wachstumshormon und daraus resultierenden erhöhten Spiegeln des Insulin-like-growth-factor I (IGF-I) (52). In den allermeisten Fällen handelt es sich dabei um ein somatotropes Hypophysenadenom. Bei Erwachsenen kommt es zu den typischen Stigmata wie Vergrößerung der Gesichtszüge, Größenzunahme des Schädels, dem übertriebenen Wachstum der Hände und Füße, Weichteilschwellungen und Organomegalie (51). Tritt die Erkrankung dagegen erstmals im Jugendalter noch vor dem Epiphysenfugenschluß auf, kommt es durch das unkontrollierte Längenwachstum zum Gigantismus. Diese erstmals von dem Franzosen Marie im Jahre 1886 beschriebene Erkrankung kann durch ein frühes Eingreifen im Fortschreiten gebremst und so eine Abnahme der Sterblichkeit erreicht werden. Ziel der Therapie ist es, die biochemischen Parameter zu normalisieren, um so eine Besserung der klinischen Beschwerden und eine Normalisierung der Lebenserwartung zu erreichen (50, 52).

1.1.2 Ätiologie und Epidemiologie

Physiologischer Weise obliegt die Freisetzung von Wachstumshormon (GH) aus den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens der Kontrolle des Hypothalamus mit dem stimulierenden Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) und dem inhibierenden Somatostatin (SRIF). Außerdem gibt es noch andere Peptide wie beispielsweise das Ghrelin, welches hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt gebildet wird und Einfluss auf die Wachstumshormonsekretion hat (76).

Die Akromegalie wird fast immer durch eine Überproduktion von GH aus einem somatotropen Adenom des Hypophysenvorderlappens hervorgerufen. Bei weniger als 1% der Patienten handelt es sich um eine ektope GHRH-Produktion durch Karzinoide oder Karzinome der Lungen, des Gastrointestinaltraktes, durch Pankreastumore oder um eine eutopie GHRH-Produktion durch einen Tumor des Hypothalamus (18, 79).

GH ist ein 22 Kilodalton großes Protein, hat eine Plasmahalbwertszeit von 20 Minuten und wird pulsatil ausgeschüttet. Die GH-Sekretion ist physiologischerweise besonders im Schlaf, aber auch bei körperlichem oder seelischem Stress erhöht. Auch bei Diabetes mellitus, Leber- und Nierenerkrankungen und Mangelernährung können die GH-Spiegel vorübergehend ansteigen (18).

Der wichtigste Mediator des GH ist der Insulin-like-growth-factor I (IGF-I), auch als Somatomedin C bekannt, der in zahlreichen Geweben gebildet wird und nach Stimulation durch GH auch lokal parakrin wirkt. IGF-I bindet an bestimmte Rezeptoren an der Zelloberfläche, welche den Insulinrezeptoren sehr ähnlich sind (18).

Es ist ein wachstumsförderndes Polypeptid, das Chondrozyten stimuliert und die Replikation von Epithelzellen fördert. Normalerweise wird über einen negativen Rückkoppelungsmechanismus durch zu hohe IGF-I-Spiegel die Synthese von Wachstumshormon sowohl auf hypophysärer als auch auf hypothalamischer Ebene unterdrückt (18, 19, 50). IGF-I-Spiegel verhalten sich proportional zu der mittleren GH-Konzentration und unterliegen im Vergleich zu GH keinen starken tageszeitlichen Schwankungen (18).

In der jüngeren Literatur wird die jährliche Inzidenz der Akromegalie mit 3-4 Fällen und die Prävalenz mit 40–60 Fällen pro Million angegeben. Diese seltene Erkrankung zeigt zahlenmäßig keine Unterschiede in der Verteilung zwischen den beiden Geschlechtern (36, 38). Durch die sehr langsame Entwicklung der klinischen Zeichen der Akromegalie wird die Diagnose mit einer durchschnittlichen Dauer von 7-8 Jahren verzögert gestellt. Bei Diagnosestellung sind Frauen im Durchschnitt 44 und Männer 42 Jahre alt. Die Sterblichkeit ist zwei- bis vierfach höher als bei der Normalbevölkerung. Haupttodesursachen sind kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen oder Malignome (26).

Sowohl der Krankheitsverlauf als auch die Sterblichkeitsrate sind abhängig von den GH-Spiegeln vor und nach Therapie, dem Symptomverlauf vor Diagnosestellung, dem Alter der Patienten und dem Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen bei Diagnosestellung. Eine erfolgreiche Therapie, wie sie durch einen mittleren Wachstumshormonspiegel von weniger als 2 µg/L und altersentsprechend normalisierte IGF-I-Spiegel angezeigt wird, kann die Mortalitätsrate senken und die Lebenserwartung anheben (18, 38).

1.1.3 Pathophysiologie und Klinik

Durch eine vermehrte GH-Produktion des Hypophysenadenoms bei der Akromegalie kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von IGF-I. Der regulatorische negative Feedbackmechanismus auf die GH-Sekretion ist entweder nur teilweise oder völlig aufgehoben. Da die IGF-I-Produktion keiner zirkadianen pulsatilen Rhythmik unterliegt, wird bei der Diagnosefindung dem IGF-I-Wert eine höhere prediktive Wertigkeit zugemessen als singulären GH-Werten (18).

Gekennzeichnet ist die Akromegalie durch ein übermäßiges Skelettwachstum mit einer Zunahme der Weichteilmasse und hoher Morbidität und Mortalität, die hauptsächlich auf kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und respiratorische Abnormitäten und metabolische Veränderungen zurückzuführen sind (2,79). Die Häufigkeit chronischer Komplikationen wächst mit zunehmendem Alter des Patienten unabhängig seines Geschlechts (36). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache der erhöhten Mortalitätsrate bei Akromegalen und meist bedingt durch arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung (KHK) und ein Cor pulmonale. Diese werden durch einen eventuell bestehenden Diabetes mellitus zusätzlich kompliziert. Bedingt durch eine Organomegalie kann jedoch außer einer Kardiomegalie bei akromegalen Patienten auch eine spezifische Kardiomyopathie auftreten (18, 19).

Durch den anhaltenden GH-Exzess kommt es zu einer Zunahme von Knochen-, Knorpel-, Muskel- und Bindegewebe, wodurch die Akromegalie allmählich klinisch sichtbar wird. So kommt es in der Mehrzahl der Fälle durch eine Stimulation des Wachstums der Haut zu einer Vergrößerung der Gesichtszüge mit Verdickung der Gesichtshaut und durch Stimulation des enchondralen und appositionellen Knochenwachstums zu übertriebenem Wachstum der Hände und Füße, einer Größenzunahme des Schädels mit Ausbildung supraorbitaler Wülste, Zunahme der Kieferknochen mit Auseinanderrücken der Zähne und einem Größerwerden der Nase (79). Zu den im Durchschnitt häufigsten klinischen Veränderungen und Symptomen bei Diagnosestellung zählen das Größerwerden der Akren, die vermehrte Schweißneigung, Zyklusstörungen bei der Frau, Kopfschmerzen und das Karpaltunnelsyndrom (36).

Weichteilschwellungen sind auf Mukopolysaccharidablagerungen zurückzuführen und können nach erfolgreicher Therapie zurückgehen.

Ein Beispiel hierfür ist das Karpaltunnelsyndrom, welches durch eine Weichteilzunahme im Bereich der Medianusloge entsteht und bei bis zu 50% der Patienten zu finden ist. Bei 60-80% der Akromegalen kann es durch eine Zunahme der Anzahl an Talgdrüsen zu Seborrhoe und Hyperhidrosis kommen.

Bis zu 70% der Patienten entwickeln eine destruierende Osteoarthritis der gewichtstragenden Gelenke, die nach Auftreten nicht mehr reversibel ist (18,50,51). Durch eine Makroglossie und Veränderungen des Larynx kann es zum Schlafapnoesyndrom kommen, welches in zwei Dritteln der Fälle obstruktiv bedingt ist (18).

Durch eine gleichzeitig bei 5 % der Patienten bestehende Kyphoskoliose wird die Atmung zusätzlich erschwert. Aufgrund der proliferierenden Wirkung des GH auf das Zellwachstum kann es bei akromegalen Patienten zur Entstehung verschiedener Neoplasien kommen, wobei Kolonpolypen und Adenokarzinome des Kolon zu den häufigsten zählen (19).

Bei 80% der Patienten kommt es durch die GH-Wirkung zu einer peripheren Insulinresistenz, wobei etwa 55% eine erhöhte Glukosetoleranz aufweisen und sich bei bis zu 25% ein Diabetes mellitus entwickelt. Dieser ist häufiger bei älteren Patienten mit höheren Wachstumshormonspiegeln und einer längeren Krankheitsdauer anzutreffen.

Bis zu 41% der akromegalen Patienten leiden an arterieller Hypertonie, die auf ein erhöhtes Plasmavolumen aufgrund eines erhöhten Natriumanteils im Körper infolge der direkten antinatriuretischen Wirkung des GH zurückzuführen ist.

Nicht nur die direkte GH-Wirkung, sondern auch die Tumormasse an sich prägen die Klinik des akromegalen Patienten. Durch Kompression des Nervus bzw. Tractus opticus oder des Chiasma opticum kann es zu Sehstörungen oder Gesichtsfeldausfällen und druckbedingt zu Lähmungen der Hirnnerven, zu Kopfschmerzen und einer Hypophyseninsuffizienz mit einem Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und adrenokortikotropen Achsen kommen (51).

1.1.4 Diagnostik

Da sich die klinischen Zeichen der Akromegalie über viele Jahre hinweg schleichend entwickeln, ist eine Diagnose nur anhand der körperlichen Veränderungen erst relativ spät möglich (52). Daher ist bei Verdacht eine biochemische Bestätigung durch die Messung der Parameter GH und IGF-I und die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) notwendig.

Wegen der pulsatilen Ausschüttung des GH aus dem Hypophysenvorderlappen hat ein einzelner GH-Wert wenig diagnostische Aussagekraft. Es ist daher sinnvoller, GH-Spiegel über mehrere Stunden durch Erstellung von GH-Profilen zu erfassen.

IGF-I-Spiegel hingegen sind stabiler und korrelieren recht gut mit dem durchschnittlichen Tages-GH-Spiegel, weshalb eine einzige IGF-I-Bestimmung aus einer Serumprobe hohe Aussagekraft besitzt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die IGF-I-Normalwerte alters- und geschlechtsabhängig sind (51).

Schließlich ist die genaueste Methode zur Sicherung der Akromegalie die Durchführung eines OGTT. Bei Gesunden lässt sich nach oraler Glukosebelastung mit 75 oder 100 g Glukose eine Unterdrückung der Wachstumshormonsekretion auf unter 0,5 µg/L und niedriger erreichen. Patienten mit florider Akromegalie zeigen entweder eine verminderte Supprimierbarkeit des GH oder in einigen Fällen sogar einen paradoxen Anstieg (18, 42). In bis zu 40 % der Fälle kann der GH-Exzess in Kombination mit einer Hyperprolaktinämie auftreten, weshalb eine Kontrolle des PRL-Spiegels sinnvoll ist (39, 52).

IGF-I-Spiegel sind spezifisch für die Diagnose eines GH-Exzesses, eine einmalige Messung ist wegen der langen Halbwertszeit des IGF-I ausreichend. Die Messung des IGF-BP-3-Spiegels hingegen ist bei Patienten mit klinisch gesicherter Akromegalie von Bedeutung. Um den Verlauf der Erkrankung unter therapeutischen Bedingungen beurteilen zu können, haben sich die Bestimmung der IGF-I-Spiegel und die Messung der pulsatilen Ausschüttung des GH über mehrere Stunden als besonders hilfreich erwiesen.

Die Bestimmung eines einzelnen basalen GH-Wertes ist wegen der hohen Beeinflussbarkeit durch Nahrungsaufnahme bzw. Fasten, Bewegung oder Stress, Nieren- oder Lebererkrankungen oder Diabetes mellitus nicht sinnvoll (18).

Ist die Akromegalie durch die genannten Parameter gesichert, sollte das Vorhandensein eines Hypophysenadenoms durch die Kernspintomographie bestätigt werden (51). Bei ca. 60% der Patienten handelt es sich um Makroadenome (>10mm) (39). Ist kein Adenom nachweisbar, kann entweder ein sehr kleines Mikroadenom (<3mm) vorliegen oder es sollte an das Vorhandensein eines ektopen GH- oder GHRH-produzierenden Tumors gedacht werden (50, 51).

1.2 Therapieformen

Wichtige Behandlungsformen der Akromegalie sind die Operation, die medikamentöse Therapie und die Strahlentherapie (39). Die Therapieziele bestehen darin, die Tumormasse zu verkleinern, GH- und IGF-I-Spiegel zu senken, die übrige hormonelle Funktion der Hypophyse zu erhalten und ein erneutes Wiederauftreten der Symptome und Komplikationen zu verhindern. Die Herabsetzung der GH-Spiegel unter 1 µg/l nach 75 g oraler Glukosegabe und altersentsprechend normalisierte IGF-I-Werte gelten als Kriterien für eine laborchemische Heilung der Akromegalie (51, 39). Standardmäßig wird als Therapie erster Wahl die transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms durchgeführt (18). Bei nicht völliger Remission nach OP gelten der Einsatz von Medikamenten und die Strahlentherapie als erfolgversprechend (51).

1.2.1 Operation

Im Idealfall sollte das GH-produzierende Adenom unter Erhaltung der übrigen Hypophysenfunktion vollständig entfernt werden. Die transsphenoidale Adenomextirpation bringt insbesondere bei Mikroadenomen und bei solchen, die den Sinus cavernosus nicht infiltrieren, den gewünschten Erfolg (38, 51). Mit dem Entfernen der Tumormasse wird auch die lokale Kompressionswirkung auf umgebendes Gewebe und Nerven aufgehoben (6). Nach einer durch einen erfahrenen Neurochirurgen durchgeführten transsphenoidalen selektiven Adenomresektion kommt es in der Regel zu einem schnellen Absinken der GH-Spiegel, einem Rückgang der Weichteilschwellungen und einer Verbesserung der metabolischen Situation (50).

Außer von der Erfahrung des Chirurgen ist der Erfolg dieser Therapieform ebenso abhängig von der Größe und Ausdehnung der Tumormasse und der Höhe präoperativer GH-Spiegel (38, 6, 23). Nur 80-90% der Patienten mit Mikroadenomen und weniger als 50% mit Makroadenomen weisen postoperativ biochemische Vollremission auf, wobei die Erfolgsrate bei parasellärem Wachstum noch geringer ist.

Bei kompletter Remission, d.h. normalen IFG-I-Spiegeln und GH-Werten $< 1 \mu\text{g/L}$ nach OGTT kommt es selten zu einem Rezidiv.

Wichtigste Nebenwirkung der operativen Therapieform ist die Hypophyseninsuffizienz, die in Abhängigkeit von der TumorgroÙe auftritt und eine lebenslange Hormonsubstitution erforderlich macht (18).

Weiterhin können Liquorrhoe, Sinusitis, Hämorrhagie, Meningitis, ein vorübergehender oder bleibender Diabetes insipidus oder Hirnnervenschäden auftreten. Die Häufigkeit dieser Komplikationen steht in direkter Beziehung zur TumorgroÙe. Sie werden häufiger nach transfrontaler als nach transsphenoidaler Operation beobachtet (50).

Nach einer Operation kann bei den meisten Patienten durch zusätzliche Strahlentherapie und/oder medikamentöse Therapie mit Depotpräparaten von Somatostatinanaloga eine klinische Besserung der Erkrankung erreicht werden. Eine erneute transsphenoidale OP hat eine geringe Erfolgsrate. Werden nur strenge Heilungskriterien wie GH-Werte $< 2,5 \mu\text{g/L}$, eine GH-Suppression $< 1\mu\text{g/L}$ während eines OGTT und normalisierte IGF-I-Spiegel herangezogen, befinden sich die Langzeitheilungsraten durch Operation bei ca. 50 % (6).

1.2.2 Strahlentherapie

Zur Durchführung einer Strahlentherapie bieten sich als Behandlungsmöglichkeiten die konventionelle Radiotherapie, die Bestrahlung mit Protonen und die stereotaktische Strahlentherapie wie beispielsweise der „Gamma Knife“ an. Konventionelle Strahlentherapie wird 4-5 Mal pro Woche in fraktionierten Dosen von bis zu insgesamt 50 Gy über eine Zeitspanne von 5-6 Wochen gegeben.

Bei der Therapie mit dem „Gamma Knife“ werden Strahlen einer Kobalt-60-Quelle durch das Zielgewebe geschickt. Vorteil dieser Methode ist ein steiler Dosisabfall an der Peripherie des Tumors, so dass das umliegende gesunde Gewebe geschont wird. Besonders bei Tumoren, die den Sinus cavernosus infiltrieren und deshalb für eine chirurgische Exstirpation unerreichbar sind, ist die „Gamma Knife“-Bestrahlung sehr von Vorteil (37).

Die Wahl der geeigneten Therapieform richtet sich zum einen nach der Größe und Ausdehnung des Tumors und zum anderen nach der Verfügbarkeit der Bestrahlungsquelle (52). Der Therapieerfolg ist abhängig von der gewählten Bestrahlungsdosis und tritt verglichen mit der chirurgischen Therapie äusserst verzögert ein. Erst nach bis zu 20 Jahren werden bei 90% der Patienten GH-Spiegel unter 2,5 µg/L gemessen, sodass nach der Bestrahlung bis zum Wirkungseintritt zusätzlich medikamentös behandelt werden muß (51, 31). Nebenwirkungen nach Strahlentherapie sind häufiger als nach einer Operation (23). Die häufigste Nebenwirkung nach Bestrahlung ist die Hypophyseninsuffizienz, die einen Kortisonmangel, Schilddrüsenunterfunktion und Gonadenfunktionsstörungen hervorrufen kann, was die Substitution fehlender Hormone erforderlich macht (31).

Andere Folgeerscheinungen der Bestrahlung sind Sehstörungen durch Hirnnervenlähmung, Entwicklung von bösartigen Hirntumoren und Entstehung von Hirnnekrosen (51). In der Literatur wird von solchen Nebenwirkungen sogar nach einer Zeit von bis zu 20 Jahren nach Behandlung berichtet (37).

1.2.3 Medikamentöse Therapie

Die Einführung dopaminerger Substanzen wie Bromocriptin oder Cabergolin und Somatostatinanaloga wie Octreotid oder Lanreotid hat wesentlich zu einer besseren Prognose der Akromegalie beigetragen (46). Gegenwärtig sind Wachstumshormonrezeptorantagonisten für die Behandlung der Akromegalie in der Erprobungsphase.

Eingesetzt werden Somatostatinanaloga bei Patienten nach einer Operation, wenn noch eine Restaktivität des Adenoms vorhanden ist. Ebenso in der Zeit bis zum Wirkungseintritt nach einer Strahlentherapie, sowie bei Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff zu riskant wäre oder solchen, die eine Operation ablehnen (20). Auch wird vor einer geplanten Operation mit dem Ziel der Tumorverkleinerung medikamentös behandelt.

1.2.3.1 Dopaminagonisten

Dopaminagonisten wurden Mitte der 70er Jahre in die Therapie der Akromegalie eingeführt. Sie binden an Dopaminrezeptoren des Typs D2 der Hypophyse und verhindern so die GH-Sekretion (23). Unter einer Therapie mit Bromocriptin werden nur bei weniger als 20 % der Patienten GH-Spiegel $< 5 \mu\text{g/L}$ und bei weniger als 10 % eine Normalisierung der IGF-I-Spiegel erreicht. Bis zu 15 % der Patienten weisen eine Reduktion der Tumormasse auf (51, 37, 23). Der Hauptgrund für diese im Vergleich zu den SMS-Analoga geringeren Wirksamkeit liegt in der geringen Dichte der Dopaminrezeptoren auf Hypophysenadenomen.

Bromocriptin (Pravidel) wird in einer Tagesdosis von bis zu 20 mg in 6-stündlichen Abständen oral verabreicht, um eine optimale Wirkung zu erzielen (23).

Verglichen mit Bromocriptin hat Cabergolin eine höhere D2-Bindungs Kapazität und bedeutend längere Halbwertszeit, was seine bessere Wirksamkeit erklärt (1).

Zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen sowie orthostatische Hypotonie zu Therapiebeginn, Kopfschmerzen und Depressionen (50, 46). Dieser „first dose“ Effekt kann im allgemeinen durch eine einschleichende Dosierung mit zum Beispiel 1,25 mg vor dem Schlafengehen vermieden werden.

1.2.3.2 Somatostatinanaloga

Vom natürlichen Somatostatin erhoffte man sich, dass es als therapeutisches Mittel gegen die Überproduktion derjenigen Hormone dient, deren Ausschüttung es inhibiert. Jedoch wurde der klinische Einsatz durch die Notwendigkeit von intravenösen Gaben wegen seiner kurzen Halbwertszeit von < 3 Minuten und seiner reaktiven Mehrsekretion von GH, Insulin und Glukagon nach Absetzen stark eingeschränkt (20). Deshalb wurde nach synthetischen Somatostatinanaloga mit längeren Halbwertszeiten und besseren pharmakokinetischen Eigenschaften gesucht.

Octreotid

Octreotid wurde als erstes synthetisches Somatostatinanalogon seit 1984 in klinischen Studien bei akromegalen Patienten eingesetzt (78). Es verteilt sich rasch im Blutplasma und liegt zu 65% proteingebunden vor. Nach subkutaner Gabe kommt es innerhalb von 30 Minuten zu höchsten Wirkstoffkonzentrationen, die mit steigender Dosierung linear zunehmen.

Nach dreimaliger täglicher subkutaner Applikation in einer Dosierung von 100 bis 200 µg Octreotid pro Injektion kommt es zu einer Senkung des GH-Spiegels mit einer Normalisierung des IGF-I-Spiegels in bis zu 60% der Fälle (51,77).

In einer Studie von Vance et al. mit 189 Patienten kam es unter einer Therapie mit s.c. Octreotid zu einer Reduktion des GH-Spiegels auf < 5 µg/L bei 45 % und einer Senkung des IGF-I-Spiegels bei 92% der Patienten (78).

Octreotid in seiner Depotform als Sandostatin LAR erlaubt nach intramuskulärer glutealer Injektion die Freisetzung des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum, so dass statt der zwei bis dreimal täglichen s.c. Injektionen nur noch eine i.m. Injektion alle vier Wochen erforderlich ist (28).

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Somatostatinanaloga korreliert mit der Anzahl, dem Verteilungsmuster und der Aktivität der Somatostatinrezeptoren auf GH-sezernierenden Adenomen (20). Octreotid wirkt hauptsächlich auf die Somatostatinrezeptoren Typ 2.

Aufgrund dessen, dass bis zu 30 % der GH-sezernierenden Adenome eine verminderte Anzahl von Somatostatinrezeptoren Typ 2 aufweisen, sprechen manche Patienten kaum auf eine Octreotidtherapie an (23).

Octreotid hemmt die Insulinsekretion. Jedoch wurde bei Patienten mit normalen Glukosespiegeln selten eine Glukoseintoleranz unter Octreotid beobachtet. Auch wurde keine Verschlechterung oder Verbesserung eines Diabetes mellitus festgestellt (26). Dennoch wird eine engmaschige Kontrolle des Blutglukosespiegels empfohlen. Es wurden keine Veränderungen der Schilddrüsenhormonwerte unter Octreotid festgestellt.

Im Falle eines Makroadenoms kann Octreotid kurzfristig präoperativ gegeben werden, um eine Tumorreduktion zu erreichen und somit bessere Konditionen für die Operation zu schaffen (65).

Lanreotid

Es wurde gezeigt, dass es auch unter Lanreotid-Infusionen bei Gesunden oder als Slow Release Lanreotid in seiner Depotform nach intramuskulärer Injektion bei Akromegalen zu einer Reduktion des GH-Spiegels kommt (20).

Lanreotid (BIM23014) wird in seiner Depotform als Slow Release Lanreotid in Abständen von 7-14 Tagen intramuskulär appliziert und ist seit 1994 erhältlich. Es hat ähnliche Wirkung auf GH- und IGF-I-Spiegel wie Octreotid (2). Seine Wirksamkeit in der Therapie der Akromegalie wurde in mehreren Studien gezeigt (47,17,77).

Unter Lanreotid kam es zu einem Rückgang der Weichteilschwellungen, der Hyperhidrosis und Parästhesien. Es wurden keine signifikanten Änderungen des Blutdrucks bei Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu Octreotid festgestellt (26).

Lanreotid Autogel ist eine neue Depotform von Lanreotid, welches aus Lanreotid und Wasser besteht und alle 28 Tage subkutan gluteal appliziert wird. Weitere Vorteile sind das geringe Injektionsvolumen und eine konstante Freisetzungsdauer im Vergleich zu Lanreotid PR bei gleicher Wirksamkeit (9).

1.3 Ziel der Arbeit

Durch das Vorhandensein von Somatostatinrezeptoren auf GH-sezernierenden Tumoren ist es möglich, eine effektive Langzeittherapie mit Somatostatinanaloga bei Patienten mit Akromegalie durchzuführen. Seit bald 20 Jahren wird Octreotid erfolgreich in der Therapie der Akromegalie eingesetzt. In den letzten Jahren wurden zwei neue Depotformen von Somatostatinanaloga entwickelt: Octreotid LAR und Lanreotid PR.

Der Vorteil dieser neuen Depotformen ist der verlängerte Injektionsabstand im Gegensatz zu den dreimal täglichen subkutanen Octreotidgaben. Octreotid LAR 10, 20 bzw. 30 mg kann alle 28 Tage intramuskulär verabreicht werden, wodurch es zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und der Compliance kommt.

Lanreotid PR konnte zunächst in einer Dosierung von 30 mg alle 7-14 Tage und später als Lanreotid 1 Monat in der Dosierung von 40 bzw. 60 mg alle 28 Tage intramuskulär gegeben werden.

Die Firma Ipsen-Biotech hat eine neue Depotform von Lanreotid, Lanreotid Autogel, entwickelt. Diese neue Galenik erlaubt auch ein 28-tägiges Injektionsintervall, zusätzlich ist aber bei deutlich verringertem Volumen eine subkutane Gabe möglich, was eine erheblich vereinfachte Applikation erlaubt.

Ziel dieser Arbeit war es, zum einen diese neue galenische Form von Lanreotid, Lanreotid Autogel, mit der ursprünglichen Lanreotid 30 mg PR Depotform hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zu vergleichen. Insbesondere sollte das Hauptaugenmerk auf die laborchemischen Aktivitätsparameter der Akromegalie, die klinische Symptomatik der Patienten und die Nebenwirkungen gerichtet sein. Im zweiten kleineren Teil sollte Lanreotid 30 mg PR hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit auch mit dem Monatsdepotpräparat Octreotid LAR 10,20 bzw. 30 mg verglichen werden.

2. Patienten und Methodik der Studie

2.1 Lanreotid Autogel-Studie

(Depot-Somatostatinanalogon zur 4-wöchigen subkutanen Gabe bei Akromegalie)

2.1.1 Studienmedikation

Lanreotid (BIM 23014) ist ein Somatostatinanalogon, das aus einem zyklischen Oktapeptid besteht und die Strukturformel



besitzt. Es ist in ein Polylactid- Polyglycolid- Kopolymer eingebettet und liegt in Mikrosphären vor. Diese werden unmittelbar vor der intramuskulären Injektion in 2 ml 150 mmol/L NaCl gelöst (16, 35).

In einer von Heron et al. durchgeführten pharmakokinetischen Studie bei akromegalen Patienten zeigte sich nach Injektion des Medikamentes ein zweigipfliger Verlauf des Plasma-Lanreotid-Spiegels: 2 Stunden nach Injektion kam es durch die sofortige Freisetzung der Peptide auf der Oberfläche der Mikrosphären zur höchsten Wirkstoffkonzentration (7,2 \pm 2,3 ng/ml), danach fiel der Medikamentenspiegel ab, bis er nach 48 Stunden seinen tiefsten Stand erreichte (0,8 \pm 0,2 ng/ml). Der zweite Anstieg, diesmal bedingt durch den enzymatischen Abbau der Mikrosphären, wurde beginnend am 4. Tag bis zum 11. Tag nach Injektion beobachtet (2,1 \pm 0,3 ng/ml) . Danach kam es zu einem langsamen Absinken der Spiegel bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die beschriebene Kinetik ist typisch für biokompatible Kopolymere, welche auch bei der Therapie mit GnRH-Agonisten zum Einsatz kommen (35, 26, 20).

Wie das natürliche Somatostatin ist Lanreotid ein Peptid, das zahlreiche endokrine, neuroendokrine und exokrine Mechanismen hemmt. Lanreotid besitzt eine hohe Affinität vor allem zu dem Typ 2 der SMS-Rezeptoren.

Lanreotid 30mg PR

- besteht aus Mikrosphären, die Lanreotid enthalten
- liegt als Trockensubstanz vor und muss vor der Injektion mit einer Mannitol-lösung gemischt werden, um eine Suspension zu erhalten (Injektionsvolumen 2 ml)
- wird in Abständen von 7,10 oder 14 Tagen intramuskulär injiziert (je höher die GH- und IGF-I-Werte, umso kürzer das Injektionsintervall in unserer Studie)
- zeigt zwei Stunden nach i.m. Injektion einen raschen Anstieg des Wirkstoffspiegels, der höher ist als bei Lanreotid Autogel, einen Abfall über 48 Stunden, einen erneuten Anstieg und allmählichen Abfall bis Tag 10 bzw. 14

Lanreotid Autogel

- besteht aus Lanreotid und Wasser
- besitzt ein geringeres Injektionsvolumen (0,2-0,4 ml) als Lanreotid 30 mg PR
- liegt in einer Fertigspritze injektionsfertig in Gelform vor (60, 90 und 120 mg)
- wird mit einem Injektionsabstand von 28 Tagen subkutan verabreicht
- wird konstanter freigesetzt als Lanreotid 30mg PR
- zeigt nach s.c. Injektion einen niedrigeren Wirkstoffspiegel als der höchste bei Lanreotid 30 mg PR und einen kontinuierlichen Abfall des Spiegels über das Zeitintervall von 28 Tagen
- wurde in unserer Studie je nach Injektionsabstand von Lanreotid 30 mg PR dosiert (je kürzer der Injektionsabstand, desto höher die Dosierung von Lanreotid Autogel)

Pharmakokinetik des Lanreotid Autogel beim Menschen

In einer Studie an 24 Gesunden wurde die Pharmakokinetik von Lanreotid Autogel 30, 40 und 60 mg mit der von Lanreotid PR 30 mg verglichen.

Hier zeigte sich nach subkutaner Injektion von Lanreotid Autogel 30, 40 und 60 mg eine konstante, lineare Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum von 105 Tagen. Im Vergleich dazu kam es nach intramuskulärer Injektion von Lanreotid 30 mg zu einem raschen Abfall des Lanreotid Spiegels ab dem 35. Tag.

Darüberhinaus lagen die Lanreotidspiegel unter Lanreotid Autogel 30 mg über einen Zeitraum von 14 Tagen über 1 µg/L verglichen mit nur 3 Tagen nach intramuskulärer Gabe von Lanreotid PR 30 mg.

2.1.2 Art der Studie

Es handelt sich um eine klinische Multizenter-Studie, in der akromegale Patienten, die zuvor mindestens drei Monate lang mit Lanreotid 30 mg PR in 7, 10 oder 14-tägigen Abständen behandelt worden waren, drei subkutane Gaben von Lanreotid Autogel zu festgelegten Dosierungen (60, 90 oder 120 mg) in Abständen von 28 Tagen erhielten.

Es sollte hierbei gezeigt werden, dass Lanreotid Autogel hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf GH- und IGF-I-Spiegel und seiner Verträglichkeit dem Lanreotid 30 mg PR gleichwertig bzw. überlegen ist.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie durften nur akromegale Patienten, die älter als 18 Jahre waren, teilnehmen. Ausgeschlossen hiervon waren schwangere oder stillende Frauen oder solche, die keine antikonzeptiven Maßnahmen vornahmen.

Bei allen Patienten musste die Diagnose „ Akromegalie“ bereits seit wenigstens 5 Jahren bekannt sein, wobei jeder Patient vor Beginn der Studie mindestens 3 Monate lang mit Lanreotid 30 mg PR behandelt worden sein musste.

Patienten, die Lanreotid 30 mg PR in Abständen von weniger als 5 Tagen oder mehr als 16 Tagen bekamen, wurden nicht aufgenommen.

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studie.

Bis zu einem Jahr vor Beginn der Studie durfte bei den Patienten keine Hypophysenoperation oder Bestrahlung vorgenommen worden sein.

Weitere Ausschlusskriterien waren eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den verwendeten Substanzen, bestehende Kontraindikation gegenüber Injektionen, eine Koagulopathie oder eine Therapie mit einem Antikoagulans.

Die Therapie mit einem Dopaminagonisten oder einem anderen Somatostatinanalogon als Lanreotid 30 mg PR zu Studienbeginn führten ebenfalls zum Ausschluß aus der Studie.

Nicht aufgenommen wurden Patienten mit klinisch erkennbaren Nieren- oder Lebererkrankungen und diejenigen, die an einem Malignom mit Ausnahme eines Basallzellkarzinoms der Haut oder eines in situ Karzinoms der Cervix uteri litten.

Jeder Patient durfte nur einmal an dieser Studie teilnehmen.

2.1.4 Zeitplan

Nach Überprüfung der Kriterien für die Aufnahme in die Studie und Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung durch die Patienten, wurden diese in den ersten Teil der Studie aufgenommen.

Lanreotid 30 mg PR wurde entsprechend dem bisherigen individuellen Injektionsintervall insgesamt fünf Mal intramuskulär verabreicht (Visits R1 bis R5). Dieser Teil der Studie dauerte je nach Injektionsintervall bis zu 56 Tage.

Zum Termin R5 wurde bei allen Patienten vor Gabe der 5. Injektion ein GH-Profil mit halbstündigen Blutabnahmen über 4 Stunden durchgeführt.

Betrag der mittlere Wachstumshormonspiegel weniger oder gleich 10 ng/ml, konnten die Patienten in den 2. Teil der Studie aufgenommen werden. Lag der Wachstumshormonspiegel über 10 ng/ml, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

Im zweiten Teil der Studie wurde insgesamt drei Mal Lanreotid Autogel subkutan gluteal appliziert. Der Injektionsabstand betrug 28 Tage. Die Wahl der Dosierung 60, 90 oder 120 mg richtete sich nach der Vormedikation.

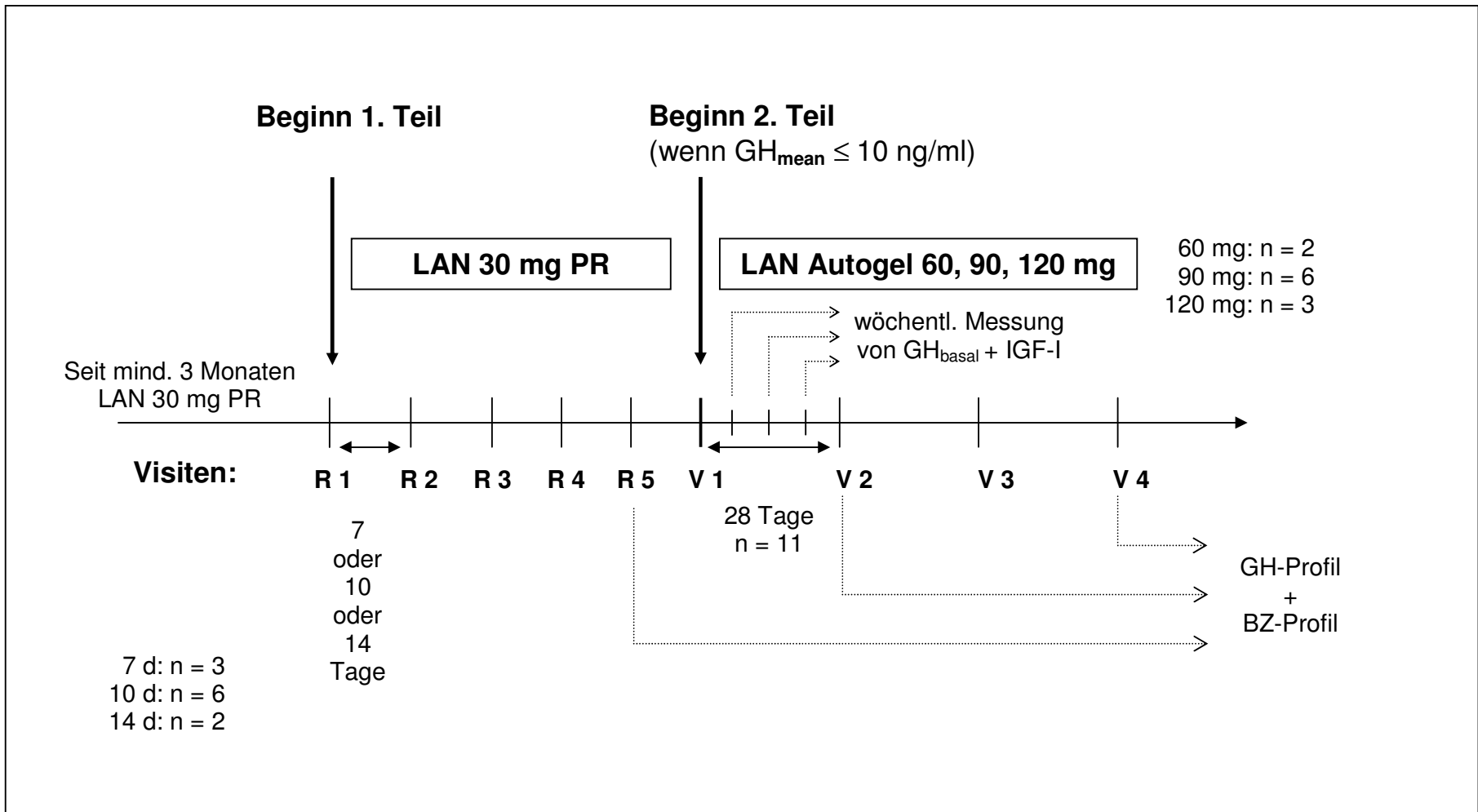
Zwei Patienten (n=2) bekamen aufgrund des 14-tägigen Injektionsintervalls mit der Vormedikation Lanreotid Autogel in der Dosierung 60 mg verabreicht. Sechs Patienten (n=6) bekamen aufgrund eines 10-tägigen Intervalls 90 mg Lanreotid Autogel verabreicht und drei (n=3) Patienten aufgrund eines wöchentlichen Intervalls 120 mg Lanreotid Autogel (s. auch Abbildung 2a). Dieser Studienteil dauerte 12 Wochen.

Bei jedem Studientermin wurden vor der Injektion das basale Wachstumshormon und der IGF-I Spiegel bestimmt, und insgesamt drei Mal während der gesamten Studie ein GH- und Blutzuckerprofil mit halbstündigen Blutabnahmen durchgeführt und der IGFBP-3-Spiegel bestimmt. Außerdem wurden an drei Studienterminen Routinelaborwerte abgenommen, eine weiterführende Analyse des Hormonhaushaltes und eine Abdomensonographie durchgeführt. Zusätzlich wurden die Patienten bei jedem Besuch nach Symptomen der Akromegalie befragt und Parameter wie Puls, Blutdruck und Gewicht erhoben.

Um die Kinetik der Wirksamkeit unmittelbar nach der 1. Lanreotid Autogel Injektion über den ersten Monat hin erfassen zu können, wurden in 7-tägigen Abständen drei Blutabnahmen bei den Hausärzten durchgeführt und aus den mitgebrachten eingefrorenen Seren von uns die GH- und IGF-I-Spiegel bestimmt.

Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Studie gibt die Abbildung 2a Studienübersicht.

Abbildung 2a: Studienübersicht



2.1.5 Untersuchungen

Tabelle 2a: Zeitplan für durchgeführte Untersuchungen

Untersuchungen:	R1	R2	R3	R4	R5	V1	V2	V3	V4
Klinische Untersuchung	*	*	*	*	*	*	*	*	*
GH-Profil					*		*		*
BZ-Profil					*		*		*
IGF-I					*		*		*
IGFBP-3					*		*		*
HbA1c					*		*		*
Routinelabor mit Endokrinologie	*				*		*		*
Oberbauchsonographie	*				*				*

R1 – V4 = Visits

Tabelle 2b: Zwischenabnahmen nach der 1. Lanreotid Autogel Injektion (V1)

Zeit nach V1:	V1 + 1 Wo	V1 + 2 Wo	V1 + 3 Wo
GH basal	*	*	*
IGF-I	*	*	*

2.1.5.1 Klinische Untersuchungen

Zu Beginn der Studie wurden die Krankengeschichte der Akromegalie sowie Begleiterkrankungen und –medikation dokumentiert. An drei Studienterminen wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt und bei jedem Termin Blutdruck, Puls und Körpergewicht bestimmt.

Als Zeichen einer aktiven Akromegalie wurde nach folgenden Symptomen gefragt: Nachtschweiß, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwellungen der Weichteile und Gelenkschmerzen. Es wurden vier Grade gewählt, mit deren Hilfe der Patient seine Beschwerden angeben konnte: nicht vorhanden, leicht, mäßig und schwer. Weiterhin wurden andere Beschwerden erfragt, die auf Störungen des übrigen Hormonhaushalts wie Schilddrüsenfunktionsstörungen, Störungen der Sexualfunktion oder auf Veränderungen des Allgemeinbefindens hinwiesen.

Zur Erfassung systemischer Nebenwirkungen wurde an jedem Termin nach abdominellen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation und Bauchkrämpfen gefragt. Nach einer Zeit von 30 Minuten nach jeder Injektion wurden lokale Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, gesteigerte Berührungsempfindlichkeit, Juckreiz und Indurationszeichen an der Injektionsstelle dokumentiert. Beim nächsten Termin wurden die Patienten erneut nach diesen Zeichen gefragt.

2.1.5.2 Laborchemische Untersuchungen

Endokrine Laborwerte

GH und IGF-I wurden als Hauptparameter der Akromegalie bei jedem Termin bestimmt, wobei GH sowohl basal als auch an drei Terminen halbstündlich über insgesamt vier Stunden und IGF-I einmalig aus der ersten Blutprobe gemessen wurden. Die erste Blutabnahme lag im Zeitraum zwischen 8 und 9 Uhr.

Aus den Messwerten der Profile wurden der Median und die Range bestimmt.

Die IGF-I-Spiegel sind altersabhängig und werden als x ULN (= upper limit of normal, d.h. als Vielfaches vom oberen Normwert) angegeben. Ein x ULN von 1,0 entspricht der 95. Perzentile des Normbereichs. Das heißt, dass alle Werte $\leq 1,0$ noch im Normbereich sind und alle Werte $> 1,0$ als pathologisch gelten.

IGFBP-3 wurde bei jedem Profil als Einzelwert bestimmt.

Um den Blutzucker (BZ) überwachen zu können, wurde parallel zur halbstündlichen GH-Bestimmung auch der BZ sowie der HbA1c-Wert mitbestimmt.

Insgesamt wurden im Verlauf der Studie drei GH- und BZ-Profile von jedem Patienten erstellt. Alle Blutabnahmen erfolgten am Untersuchungstag vor Verabreichung der Studienmedikation.

Nach der ersten Gabe von Lanreotid Autogel wurden zur Überwachung der GH- und IGF-I-Spiegel wöchentliche Blutabnahmen bei den Hausärzten durchgeführt.

Zur Kontrolle des übrigen Hormonhaushaltes wurden an drei Terminen die Parameter LH, FSH, Prolaktin, Cortisol, Testosteron, Estradiol, TSH, FT4 und FT3 bestimmt.

Routinelaborwerte

Um festzustellen, ob Lanreotid 30 mg PR oder Lanreotid Autogel 60, 90 oder 120 mg Auswirkungen auf hämatologische oder blutchemische Parameter haben, wurden an drei Terminen Routinelaborwerte abgenommen. Dazu zählten die Bestimmung von Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, des Hämoglobins, des Hämatokrits, MCV und MCHC .

Weiterhin wurden Parameter der Klinischen Chemie wie Natrium, Kalium, Kalzium, GPT, GOT, gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Eisen, Ferritin, Albumin, Gesamteiweiß, Cholesterin und Triglyceride bestimmt.

Alle Bestimmungen wurden im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt durchgeführt.

2.1.5.3 Apparative Untersuchungen

Während des gesamten Studienverlaufs wurde insgesamt dreimal eine Abdomensonographie bei nüchternem Patienten durchgeführt, um das Vorhandensein von Gallenblasenkonkrementen, Sludge, Entzündungs- und Cholestasezeichen zu erfassen.

2.1.6 Endokrine Assays

Die Messung des GH erfolgte mit einem immunofluorometrischen inhouse Doppelsandwich-Assay, der auf zwei monoklonalen Antikörpern basiert und an der Medizinischen Klinik Innenstadt, Klinikum der LMU München entwickelt wurde. Seine Sensitivität für das GH liegt bei 0,1 µg/l (74). Der Intraassay-Variationskoeffizient lag bei 10,3, 2,0 und 2,1 % bei GH-Spiegeln von 0,3, 1,2 und 18,6 µg/L. Der Interassay-Variationskoeffizient lag bei 6,7, 2,1 und 8,2% bei GH-Spiegeln von 0,2, 1,6 und 5,2 µg/l.

Das IGF-I wurde ebenfalls in der Medizinischen Klinik mit einem IGFBP- blockierten Radioimmunoassay der Firma mediagnost gemessen, der eine Empfindlichkeit von 0,02 ng/ml besitzt. Der Intraassay-Variationskoeffizient lag unter 6,2%, der Interassay-Variationskoeffizient unter 7,4%.

Die Bestimmung des IGFBP-3 wurde mittels eines Kits der Firma DSL durchgeführt, der auf einem polyklonalen Antikörper basiert. Das Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt führte auch die Bestimmung der Parameter des übrigen Hormonhaushaltes durch.

2.1.7 Patienten

2.1.7.1 Allgemeine Daten

Es wurden 12 Patienten, davon 3 Frauen und 9 Männer im Alter zwischen 36 und 79 Jahren (Median = 55,5) in die Studie eingeschlossen. Ein Patient (Nr.03) wurde wegen zu hoher GH-Werte nach R5 aus der Studie ausgeschlossen, so dass insgesamt 11 Patienten nach R5 in der Studie blieben.

Das Regime der Vorbehandlung der 11 Patienten kann Tabelle 2c entnommen werden. Neun Patienten waren transsphenoidal, ein Patient transsphenoidal und transfrontal, und eine Patientin nicht voroperiert. Einer konventionellen Strahlentherapie hatten sich vier Patienten und einer Bestrahlung mit dem „Gamma Knife“ ein Patient unterzogen. Fünf Patienten wiesen postoperativ eine HVL-Insuffizienz und von diesen ein Patient zusätzlich eine HHL-Insuffizienz auf.

Tabelle 2c: Allgemeine Patientendaten

Patient	Alter/ Geschl.	Diagn. (Jahr)	Tumor- größe	OP/Jahr	Radiatio/ Jahr	GH (µg/l)		Postoperativ	
						Präop.	Postop.	HVL- Insuff.	HHL- Insuff.
01/JS	48/m	1987	makro	ts/87	GK/97	162	8,9	keine	keine
02/JW	48/m	1990	makro	ts/90	keine	98,5	14,3	kompl.	keine
04/WS	65/m	1984	makro	ts/84	keine	>200	5,5	keine	keine
05/RK	47/w	1976	makro	2x ts/76 u.77 tf/77	konv/77	475	205	kompl.	keine
06/HH	79/w	1972	mikro	keine	keine	6,9	-	-	-
07/SN	61/m	1978	makro	2x ts/78	konv/95	114	27,3	keine	keine
08/GB	58/w	1982	makro	ts/84	keine	22	9,7	keine	keine
09/ME	53/m	1986	makro	ts/86	keine	21	4,4	keine	keine
10/JSch	58/m	1981	makro	2x ts/76	konv/78	41	6,0	kompl.	keine
11/BZ	61/m	1983	makro	ts/83	keine	260	6,5	partiell	keine
12/GK	53/m	1971	makro	2 x ts/72 u. 74	konv/76	80	100	kompl.	kompl.

makro = Makroadenom; mikro = Mikroadenom; ts = transsphenoidal; tf = transfrontal
GK = Gamma Knife; konv = konventionell

2.1.7.2 Begleiterkrankungen und –medikation, bisherige Therapie der Akromegalie

Alle Patienten unseres Kollektivs waren seit Erkrankungsbeginn mehrfach mit Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga vorbehandelt worden.

Obengenannte Patienten mit HVL- bzw. HHL- Insuffizienz wurden mit Hormonen substituiert.

Begleiterkrankungen der Patienten sind in der Tabelle 2d aufgeführt.

Tabelle 2d: Begleiterkrankungen und -medikation, bisherige medikamentöse Therapie

Patient	Begleiterkrankungen	Begleitmedikation (Tagesdosis)	Bisherige Therapie der Akromegalie	Letzter Wert unter LAN 30 mg PR ¹⁾	
				GH (µg/l)	IGF-I (µg/l)
01/JS			B, Oct, Lan	2,8	336
02/JW	1) Arterielle Hypertonie 2) HVL-Insuff. 3) Hyperurikämie 4) Asymptomatische Cholezystolithiasis	seit 11/96: Lopirin 75 mg, Esidrix 25 mg seit 7/90: Hydrocortison 30 mg seit 6/91: Testoviron Dp. 250 mg / 2 W seit 1/96: L-Thyroxin 100 µg seit 7/93: Allopurinol 300 mg	B, Oct, Lan	0,4	320
04/WS	1) Prostatahyperplasie 2) Jodmangelstruma	seit 7/95: Prostagutt mono 160 mg seit 4/92: Jodid 500 µg	B, Oct, Lan	1,4	558
05/RK	1) Arterielle Hypertonie 2) HVL-Insuff. 3) Diabetes mellitus IIb 4) Epilepsie 5) Migräne 6) Eisenmangelanämie 7) Meteorismus	seit 12/97: Unat 10 mg, Pres 20 mg seit 77: Hydrocortison 25 mg seit 12/97: L-Thyroxin 125 µg seit 04/93: Cycloprogynova 2 mg seit 12/93: Glucophage 850 mg seit 12/98: Carbamazepin 600mg seit 03/98: Dixarit 25 µg seit 12/97: Eisensulfat 168 mg seit 05/98: sab simplex 640 mg	B, Oct, Lan	1,3	286

Patient	Begleiterkrankungen	Begleitmedikation (Tagesdosis)	Bisherige Therapie der Akromegalie	Letzter Wert unter LAN 30 mg PR ¹⁾	
				GH (µg/l)	IGF-I (µg/l)
06/HH	1) Arterielle Hypertonie	seit 9/98: Norvasc 5 mg, Fosinorm 20 mg, Spironolacton 50 mg Seit 9/98: Amaryl 3mg p.o. Metformin 850 mg seit 9/98: L-Thyroxin 50 µg seit 09/98: Godamed 500 125 mg	B, Oct, Lan	2,6	489
	2) Diabetes mellitus IIa				
	3) Struma nod. Gr.II				
	4) Asymptomatische Cholezystolithiasis				
	5) Kopfschmerzen				
07/SN	1) Hepatitis unklarer Genese		B, Oct, Lan	1,6	696
	2) Diabetes mellitus IIb				
08/GB	1) Trigeminusneuralgie rechts	Tegretal b. Schmerzen	Oct, Lan	0,7	117
	2) Menopausale Beschwerden	seit 7/98: Estramonpflaster 50 µG			
09/ME	1) KHK	seit 08/95: Ass 100 mg seit 07/96: Beloc mite 100 mg seit 11/96: Corvaton ret. 24 mg seit 03/97: Dilzem 60 120 mg seit 98: Nitrospray n. Bed.	Lan	1,45	505
	2) Hypercholesterinämie	seit 01/99: Sortis 20 mg			
10/JSch	1) Arterielle Hypertonie	Diblocin 4 mg Blopess 8 mg, Ass 100 mg	B, Oct, Lan	0,4	311

B = Bromocriptin; Oct = Octreotid; Lan = Lanreotid

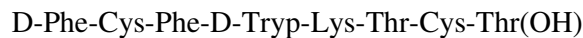
¹⁾ Letzter Wert vor Beginn der Studie

Als Begleiterkrankungen wiesen vier Patienten eine arterielle Hypertonie (02/JW, 05/RK, 06/HH, 10/JSch) und vier Patienten einen Diabetes mellitus Typ II (05/RK, 06/HH, 07/SN, 10/JSch) auf. Zwei Patienten (04/WS, 06/HH) wurden wegen Struma und ein Patient (09/ME) wegen einer KHK medikamentös behandelt.

2.2 Octreotid LAR versus Lanreotid PR (Depot-Somatostatinanaloga zur intramuskulären Gabe bei Akromegalie)

2.2.1 Studienmedikation

Octreotid (SMS 201-995) ist ein synthetisches Oktapeptid und in Mikrosphären eines biokompatiblen Polymers eingebettet. Es besitzt die Strukturformel



Nach subkutaner Injektion wird das Maximum des Plasma-Octreotidspiegel innerhalb von 30 Minuten erreicht und nimmt mit steigender Dosierung linear zu. Anders als Somatostatin hat Octreotid nach subkutaner Gabe eine Halbwertszeit von 100 Minuten und zeigt hohe Resistenz gegenüber enzymatischem Abbau. Durch die Entwicklung einer neuen Depotform von Octreotid, des Octreotid LAR, wurde die häufige Applikationsform der zwei- bis dreimal täglich subkutanen Injektionen durch eine intramuskuläre pro Monat abgelöst. Nach intramuskulärer Gabe von Octreotid LAR wird bedingt durch die Freisetzung des Wirkstoffes von der Oberfläche der Mikrosphären der erste Plasmapeak innerhalb einer Stunde erreicht, gefolgt von einem allmählichen Rückgang auf niedrige Octreotidspiegel innerhalb von 12 Stunden. Während der folgenden sieben Tage bleiben sie im Bereich subtherapeutischer Werte, um danach therapeutisch wirksame Werte zu erreichen, die zwischen dem 14. und 42. Tag ziemlich konstant bleiben. Ab dem 42. Tag sinkt der Octreotidspiegel wieder langsam ab (20, 44). Zu einem „steady state“ kommt es nach drei monatlichen intramuskulären Injektionen von Octreotid LAR bei einer Dosierung von 10 - 30 mg (20).

Octreotid wird nun seit fast 20 Jahren in der Therapie der Akromegalie eingesetzt. Bislang wurde in mehreren Studien gezeigt, dass es unter der Therapie mit Octreotid bei 45 % der Patienten zu durchschnittlichen GH-Spiegeln von < 5 µg/l und bei 50 % zu einer Normalisierung des IGF-I-Spiegels kam. Die Wirkungen und Nebenwirkungen der Depotform entsprechen weitgehend der subkutanen Therapieform des Octreotid.

2.2.2 Art der Studie

Es handelt sich um eine klinische Phase III - Multizenterstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Octreotid LAR im Vergleich zu Lanreotid 30 mg PR. Hierbei wurden Patienten mit Akromegalie, die vorher mindestens 3 Monate lang mit Lanreotid 30 mg PR behandelt wurden, auf Octreotid LAR (10, 20 oder 30 mg) umgestellt und eine Parallelgruppe gebildet, die zunächst weiterhin mit Lanreotid 30 mg PR behandelt und erst im zweiten Studienteil auf Octreotid LAR umgestellt wurde.

2.2.3 Ein – und Ausschlusskriterien

Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren wurden in die Studie aufgenommen. Die Diagnose „Akromegalie“ musste sowohl klinisch als auch mittels eines OGTT, bei dem das GH nicht unter 2 µg/l supprimierbar war, gesichert sein. Teilnehmen durften alle Patienten, die zu Studienbeginn mit intramuskulären Injektionen von Lanreotid 30mg PR therapiert wurden. Frauen in gebärfähigem Alter mussten bereits zwei Monate vor Studienbeginn kontrazeptive Maßnahmen vornehmen und diese während der gesamten Studiendauer fortführen. Alle Patienten mussten vor Eintritt in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

Nicht teilnehmen durften Patienten mit symptomatischer Cholezystolithiasis. Patienten, die innerhalb vier Wochen vor Studienbeginn medikamentöse Therapien wie Bromocriptin oder Octreotid subkutan erhalten hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Weiterhin war es untersagt, dass eine Änderung des Zeitintervalls zwischen den Lanreotidinjektionen innerhalb eines Monats vor Studienbeginn vorgenommen wurde.

In den letzten zwölf Monaten vor Studienbeginn durfte keine Strahlentherapie und in den letzten vier Wochen keine Hypophysenoperation stattgefunden haben. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die in den letzten sechs Monaten vor Studienbeginn einen Herzinfarkt erlitten hatten und Patienten mit anderen ernsthaften Erkrankungen. Schwangere oder stillende Frauen waren ebenfalls ausgeschlossen.

2.2.4 Zeitplan

Nach Überprüfung der Aufnahmekriterien konnten die Patienten in den ersten Teil der Multizenterstudie aufgenommen werden. Am ersten Studientag (Visit 1) bekamen alle Patienten zum vom bisherigen Therapieschema vorgesehenen Zeitpunkt ihre Lanreotid 30 mg PR Injektion intramuskulär verabreicht. Am zweiten Termin der Studie (Visit 2), der je nach Injektionsintervall entweder 10 oder 14 Tage auf Visit 1 folgte, wurden die Patienten der Therapiegruppe A oder B zugeordnet.

Patienten der Gruppe A sollten im ersten Studienteil weiterhin Lanreotid 30 mg PR erhalten, während diejenigen der Gruppe B auf Octreotid 20 mg LAR umgestellt wurden. Dieser Studienteil dauerte ab Visit 2 insgesamt 12 Wochen.

Die drei Patienten unseres Kollektivs wurden von der Studienleitung in die B-Gruppe randomisiert. In dieser Studiengruppe bekamen sie in Abständen von je 28 Tagen dreimal Octreotid 20 mg LAR intramuskulär gespritzt (Visit 3, Visit 4 und Visit 5).

Im zweiten Teil der Studie, der 16 Wochen dauerte, sollten alle Patienten (Gruppe A und Gruppe B) Octreotid LAR erhalten. Bei unseren Patienten (Gruppe B) wurde am ersten Tag des zweiten Studienteils (V 6) eine Dosisanpassung nach folgenden Kriterien vorgenommen: Lag nach dem vierstündigen GH-Profil bei Visit V5 der mittlere GH-Spiegel unterhalb 1,0 µg/L, wurde der Patient auf 10 mg Octreotid LAR zurückgestuft. Bei einem mittleren GH-Spiegel zwischen 1,0 und 2,5 µg/L wurden weiterhin 20 mg Octreotid LAR gegeben, lag ein Spiegel von > 2,5 µg/L vor, wurde die Dosis auf 30 mg erhöht. Diese Dosisanpassung wurde für den gesamten zweiten Studienteil (V 7 – V9) beibehalten.

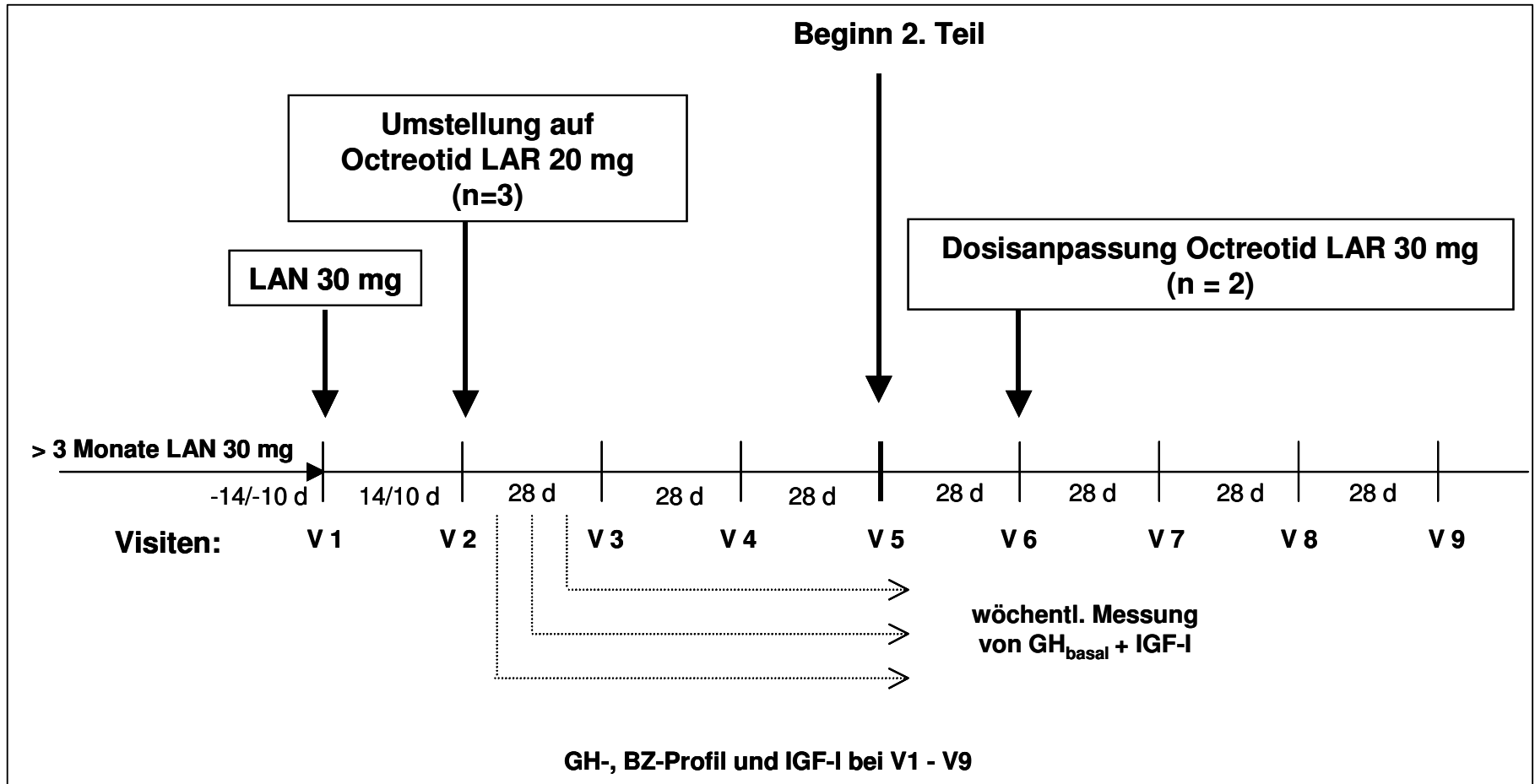
Zwei unserer Patienten erhielten im zweiten Studienteil 30 mg Octreotid LAR und eine Patientin weiterhin 20 mg.

Während der gesamten Studie wurde an jedem Termin (V1 bis V9) ein vierstündiges GH- und BZ-Profil mit stündlichen Blutabnahmen erstellt und das IGF-I aus der ersten Blutprobe bestimmt. Am ersten Studientag und am Ende des ersten und zweiten Teils der Studie fand eine körperliche Untersuchung mit Bestimmung des Körpergewichts sowie eine Abdomensonographie statt.

Bei jedem Termin wurden die Patienten nach klinischen Zeichen der Akromegalie gefragt und die Vitalparameter wie Blutdruck und Puls dokumentiert. Zu Beginn der Studie und nach Beendigung des zweiten Teils wurden Routinelaborwerte abgenommen und zusätzlich weitere Hormone bestimmt.

Nach Injektion der ersten Octreotid LAR - Spritze (V2) wurden in siebentägigen Abständen dreimal von den Hausärzten Blutproben abgenommen. Aus den mitgebrachten eingefrorenen Seren wurden das basale GH und das IGF-I bestimmt.

Abbildung 2b: Studienübersicht



2.2.5 Untersuchungen

Tabelle 2e: Zeitplan für durchgeführte Untersuchungen

Untersuchungen	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9
Körperliche Untersuchung	*				*				*
Vitalparameter	*	*	*	*	*	*	*	*	*
GH-Profil	*	*	*	*	*	*	*	*	*
BZ-Profil	*	*	*	*	*	*	*	*	*
IGF-I	*	*	*	*	*	*	*	*	*
IGFBP-3	*	*			*				*
HbA1c	*	*			*				*
Routinelabor und Endokrinologie	*								*
Oberbauchsonographie	*				*				*

V= Visit

2.2.5.1 Klinische Untersuchungen

Bei Studienbeginn (V1) und an weiteren zwei Terminen (V5,V9) wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, bei der das Gewicht und Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild der Patienten dokumentiert wurden. Bei jedem Besuch wurden Blutdruck und Puls gemessen und die Patienten nach folgenden klinischen Zeichen der Akromegalie gefragt: Kopfschmerzen, Schwitzen, Parästhesien, Müdigkeit, Gelenkschmerzen und Zeichen eines Karpaltunnensyndroms. Diese konnten als nicht vorhanden, leicht, mäßig, schwer - jedoch nicht beeinträchtigend - , und schwer und beeinträchtigend eingestuft werden.

Bei jedem Termin wurde zusätzlich nach eventuellen Nebenwirkungen nach den Injektionen gefragt. An drei Studienterminen wurde eine Sonographie der Gallenblase und -wege durchgeführt (V1,V5,V9).

2.2.5.2 Laborchemische Untersuchungen

Endokrine Laborwerte

Als Aktivitätsparameter der Akromegalie wurden bei jedem Termin das IGF-I bestimmt und ein vierstündiges GH- und BZ-Profil mit stündlichen Blutabnahmen durchgeführt, wobei die erste Abnahme um 8 Uhr durchgeführt wurde. IGFBP-3 und HbA1c wurden an vier Terminen bestimmt.

Nach Durchführung der Blutabnahmen erfolgte die Injektion der Studienmedikation.

Zusätzlich zu den Terminen V1-9 wurde nach der ersten Octreotid LAR - Injektion von den Hausärzten dreimal im Abstand von 7 Tagen Blut abgenommen und von uns das basale GH und IGF-I bestimmt.

Außerdem wurde eine Überprüfung der Hypophysenfunktion mit Bestimmung der Gonadotropine, der Sexualsteroiden, des TSH, FT3 und FT4 sowie des Prolaktins und Cortisols durchgeführt.

Routinelaborwerte

Um Nebenwirkungen von Lanreotid 30 mg PR und Octreotid LAR rechtzeitig erfassen zu können, wurden an drei Studienterminen Parameter der Hämatologie wie Erythrozyten, Leukozyten, Trombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV und MCHC bestimmt.

An Parametern der Klinischen Chemie wurden Natrium, Kalium, Kalzium, Alkalische Phosphatase, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin, Kreatinin, Albumin, Gesamteiweiß, Eisen, Ferritin, Cholesterin, Triglyceride, GOT, GPT und gamma-GT abgenommen.

Die Analysen wurden im Labor der Medizinischen Klinik, Klinikum Innenstadt, durchgeführt.

2.2.5.3 Apparative Untersuchungen

Es wurde an drei Studienterminen eine Abdomensonographie durchgeführt, bei der Größe, Anzahl und Sitz von Konkrementen, das Vorhandensein von Sludge und die Dilatation intra- oder extrahepatischer Gallenwege untersucht wurden.

2.2.6 Patienten

2.2.6.1 Allgemeine Daten

Es wurden drei Patienten, davon zwei Frauen (AH und HV) im Alter von 61 und 49 Jahren und ein Mann (GK) im Alter von 53 Jahren in die Studie aufgenommen.

Bei Patient GK war die Diagnose 1971 gestellt worden. Er war zweimal (’72 und ’74) transsphenoidal operiert und einmal (’76) konventionell bestrahlt worden. Postoperativ wies er eine globale Hypophysenvorder- und hinterlappeninsuffizienz auf.

Patientin HV hatte sich in den Jahren 1978 und 1981 zweimal transsphenoidal operieren lassen und war im April 1996 mit dem „Gamma Knife“ bestrahlt worden.

Als Folge der Radiatio kam es bei ihr zu einer partiellen HVL-Insuffizienz bezüglich der gonadotropen Achse.

Bei der Patientin AH wurde die Diagnose 1973 gestellt. Sie wurde insgesamt dreimal (’73, ’80, ’85) transsphenoidal operiert und wurde zusätzlich im Jahre 1982 konventionell bestrahlt. Postoperativ bekam sie eine partielle HVL-Insuffizienz einschließlich einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz.

Tabelle 2f: Allgemeine Patientendaten

Patient	Alter/ Geschl.	Diagn. (Jahr)	Tumor- größe	OP/Jahr	Radiatio/ Jahr	Postoperativ	
						HVL-Insuff.	HHL-Insuff.
01/GK	53/m	1971	Makro	ts/72 u.74	konv/76	global	global
02/HV	49/w	1978	Makro	ts/78 u.81	GK/96	partiell	keine
04/AH	61/w	1973	Makro	ts/73 u.80 u.85	konv/82	partiell	keine

makro = Makroadenom; ts = transsphenoidal;
GK = Gamma Knife; konv = konventionell

2.2.6.2 Begleiterkrankungen und -medikation, bisherige Therapie der Akromegalie

Bei den drei Patienten unseres Kollektivs handelt es sich um sehr therapieresistente Patienten, die seit Diagnosestellung schon mehrfach mit Somatostatinanaloga behandelt wurden. Patient GK hatte zusätzlich Bromocriptin erhalten. Als Begleiterkrankungen bestand bei Patientin HV eine arterielle Hypertonie.

Tabelle 2g: Begleiterkrankungen und –medikation, bisherige medikamentöse Therapie

Patient	Begleiterkrankungen	Begleitmedikation (Tagesdosis)	Bisherige Therapie der Akromegalie	Letzter Wert unter LAN 30 mg PR ¹⁾	
				GH (µg/l)	IGF-I (µg/l)
GK	1) HVL-Insuffizienz	Hydrocortison 40 mg L-Thyroxin 150 µg Testoviron-Depot 250 mg alle 14 Tage	B, Oct, Lan	7,3	1040
	2) HHL-Insuffizienz	Minirin 0,1 ml			
HV	1) Arterielle Hypertonie	Beloc mite 75 mg Pres 20 mg Esidrix 25 mg	Oct, Lan	3,6	327
	2) Struma	Jodid 200			
	3) Cholezytolithiasis	Ursofalk 750 mg			
	4) Sek. Amenorrhoe	Climen 2mg			
AH	1) Partielle HVL-Insuffizienz	Hydrocortison 25 mg L-Thyroxin 75 µg	Oct, Lan	1,6	225

B = Bromocriptin; Oct = Octreotid; Lan = Lanreotid

¹⁾ Letzter Wert vor Beginn der Studie

3. Ergebnisse

3.1. Lanreotid-Autogel-Studie

(Depot-Somatostatinanalogon zur 4-wöchigen subkutanen Gabe bei Akromegalie)

3.1.1 Verlauf der klinischen Aktivität der Akromegalie

Bei jedem Untersuchungstermin wurden die Patienten nach Symptomen gefragt, die eine Aktivität der Akromegalie anzeigen.

In der Tabelle 3a sind die Symptome aufgeführt, über die sowohl nach mindestens fünfmaliger Injektion von Lanreotid 30 mg PR (in 7-, 10- oder 14- tägigen Abständen) als auch nach dreimaliger Applikation unter Lanreotid Autogel 60, 90 und 120 mg (alle 28 Tage) berichtet wurde.

Tabelle 3a: Darstellung der akromegalen Symptome bei 11 Patienten

Symptom	unter LAN 30 mg PR	unter LAN Autogel 60 bzw. 90 bzw. 120 mg
Nachtschweiß	4/11	2/11
Kopfschmerzen	3/11	3/11
Müdigkeit	3/11	3/11
Schwellung der Extremitäten	2/11	2/11
Gelenkschmerzen	2/11	2/11

Verglichen mit der vorherigen Therapie unter LAN 30 mg PR verschwand unter LAN Autogel bei zwei Patienten (JW/02, HH/06) der Nachtschweiß.

Die Kopfschmerzen bei den Patienten RK/05, ME/09 und Jsch/10 blieben hinsichtlich Dauer und Intensität gleich.

Zu einer Besserung der Müdigkeit kam es bei Patientin RK/05 und zu einer Zunahme beim Patienten Jsch/10.

Bei einem Patienten (WS/04) kam es unter LAN Autogel zu einem Rückgang der Extremitätenschwellung, während sie bei einem anderen Patienten (Jsch/10) neu auftrat.

Die Patientin RK/05 gab eine Besserung der Schwellungen und Gelenkschmerzen unter LAN Autogel an.

Des weiteren wurden bei jedem Termin Blutdruck und Körpergewicht bestimmt.

In der Tabelle 3b sind zwei Blutdruckwertepaare im Vergleich nach LAN 30 mg PR und nach LAN Autogel-Therapie dargestellt.

Die Mediane von Systole und Diastole (136/82 und 130/90) zeigen, dass der Blutdruck unter beiden Therapieformen im Patientenkollektiv weitgehend unbeeinflusst geblieben ist.

Tabelle 3b: Blutdruckwerte in mmHg im Studienverlauf

Patient	unter LAN 30 mg PR		unter LAN Autogel 60 bzw. 90 bzw. 120 mg	
	Systole	Diastole	Systole	Diastole
01/JS	120	80	144	80
02/JW	140	90	129	82
04/WS	136	77	146	87
05/RK	130	80	142	95
06/HH	142	90	120	90
07/SN	144	88	142	91
08/GB	118	82	108	72
09/ME	120	80	130	90
10/JSCH	136	94	140	90
11/BZ	120	80	130	90
12/GK	143	108	125	89
Median	136	82	130	90
Minimum	118	77	108	72
Maximum	144	108	146	95

Bereits vor Studienbeginn erhielten vier von elf Patienten (JW/02, RK/05, HH/06, Jsch/10) wegen einer arteriellen Hypertonie und ein Patient (ME/09) wegen einer KHK Medikamente. Bei keinem Patienten kam es im Studienverlauf zu größeren Blutdruckschwankungen.

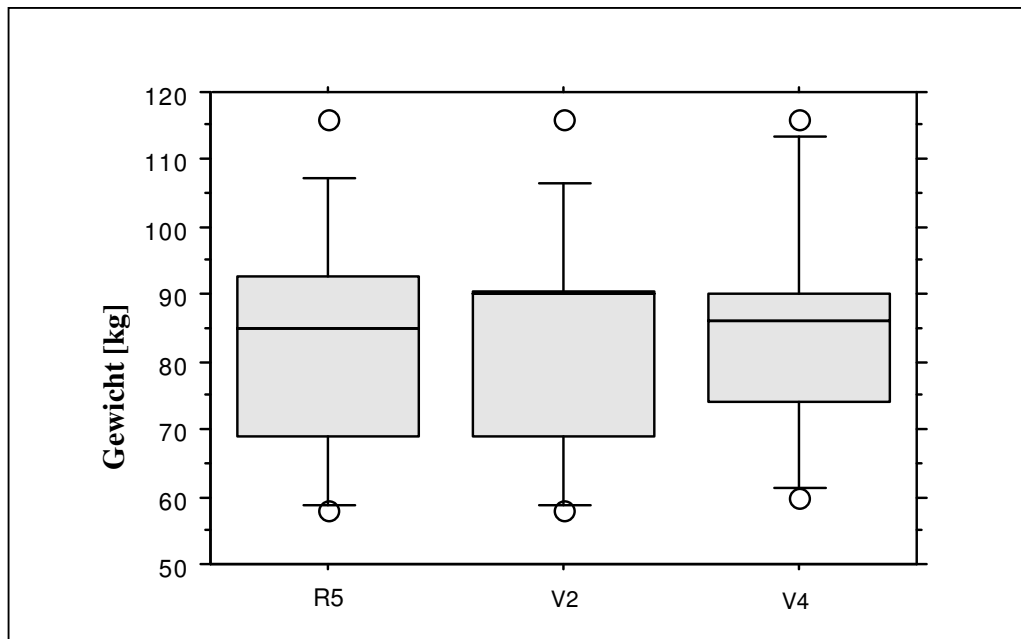
Der Puls zeigte im Verlauf der Studie keine wesentliche Änderung.

Zu geringfügigen Gewichtsschwankungen kam es bei insgesamt drei Patienten (JW/01, RK/05, SN/07), jedoch blieb das Körpergewicht im gesamten Patientenkollektiv im Studienverlauf weitgehend stabil.

Die Mediane des Körpergewichts unter LAN 30 mg betragen 85 kg (R5) und nach LAN Autogel 86 kg (V4).

In der Abbildung 3a ist das Körpergewicht an den Studienterminen R5, V2 und V4 dargestellt.

Abbildung 3a: Körpergewicht im Studienverlauf



Box Plot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, Werte > 90. und < 10. Perzentile als Punkte

3.1.2 Die Aktivitätsparameter der Akromegalie: GH, IGF-I und IGFBP-3

GH wurde über einen Zeitraum von vier Stunden halbstündlich bestimmt.

IGF-I und IGFBP-3 wurden jeweils einmal mit der ersten Blutabnahme gemessen.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der 11 Patienten, die zunächst mindestens fünf Injektionen LAN 30 mg PR in Abständen von 7, 10 oder 14 Tagen und anschließend drei Injektionen LAN Autogel in Abständen von 28 Tagen in den Dosierungen 60, 90 und 120 mg bekamen.

Die Laborwerte wurden vor der Injektion der Studienmedikation abgenommen.

3.1.2.1 GH-Werte unter LAN 30 mg PR (R5) und unter LAN Autogel (V2+4)

Der Median der GH-Werte unter LAN 30 mg PR (7, 10 oder 14 Tage nach der letzten Injektion R5) war bei allen Patienten $\leq 5 \mu\text{g/L}$ und bei 9 von 11 Patienten $\leq 2,5 \mu\text{g/L}$.

Bei V4 unter LAN Autogel 60 bzw. 90 bzw. 120 mg (vier Wochen nach der dritten Injektion) war der Median bei allen Patienten bei $\leq 5 \mu\text{g/L}$ und bei 7 von 11 Patienten bei $\leq 2,5 \mu\text{g/L}$.

Abbildung 3b: Mediane der GH-Profile der einzelnen Patienten im Studienverlauf (n=11)

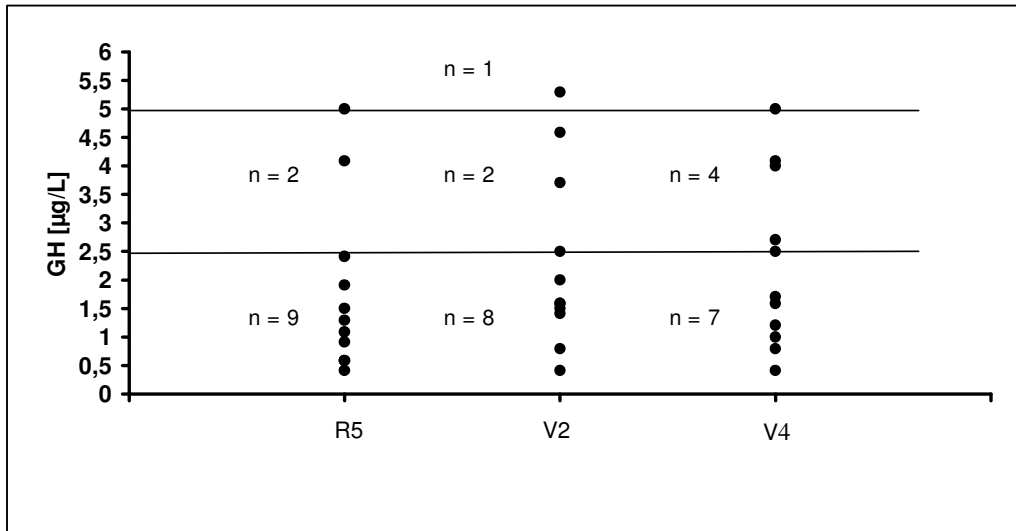
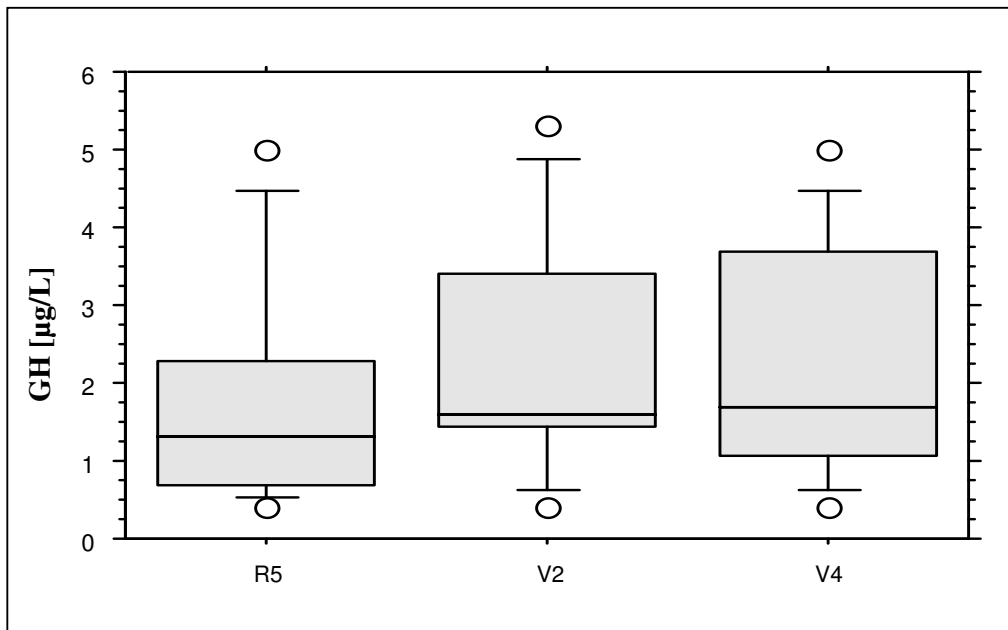


Abbildung 3c: GH-Werte (Median und Range) im Studienverlauf (n=11)



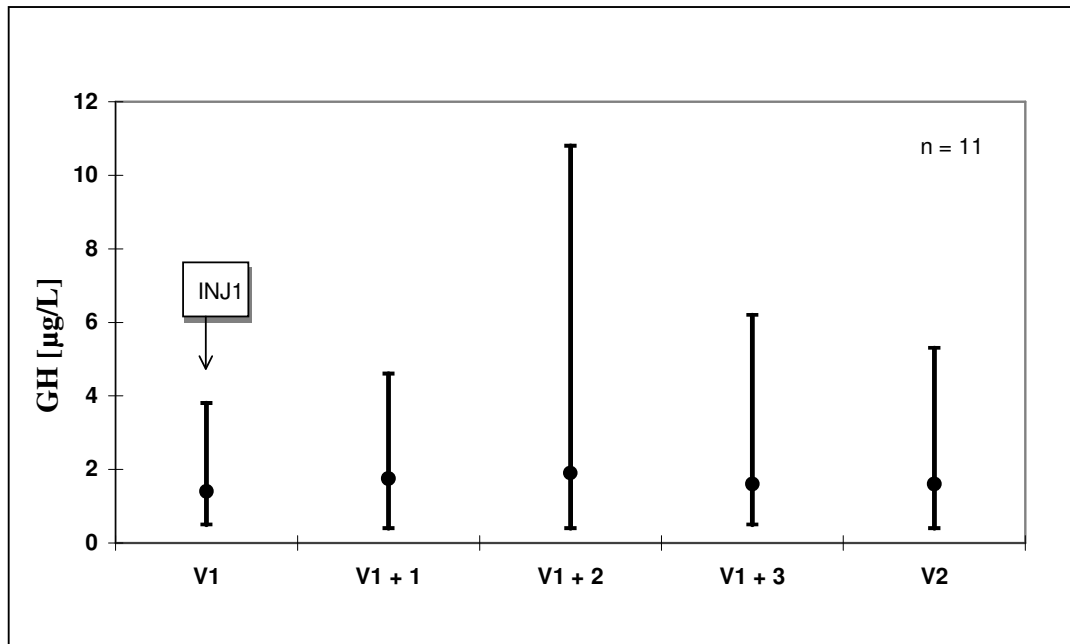
Therapieziel: $GH \leq 2,5 \mu\text{g/L}$

Box Plot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, Werte > 90. und < 10. Perzentile als Punkte

Aus der Abbildung 3c ist zu erkennen, dass der Median der Wachstumshormonwerte unter beiden Therapieformen unterhalb von 2,5 µg/L lag. Unter LAN 30 mg PR (R5) lag der Median der GH-Werte bei 1,3 µg/L (Range 0,4 bis 5). Bei V2 (4 Wochen nach der 1. LAN Autogel Injektion) lag der Median bei 1,6 µg/L (Range von 0,4 bis 5,3), bei V4 (4 Wochen nach der 3. LAN Autogel Injektion) lag der Median bei 1,7 µg/L (Range 0,4 bis 5).

3.1.2.2 GH-Werte nach der 1. LAN Autogel-Injektion

Abbildung 3d: GH-Werte (Median und Range) 1, 2, 3 und 4 Wochen (V2) nach der ersten Injektion von LAN Autogel (V1) in den Dosierungen 60, 90 und 120 mg

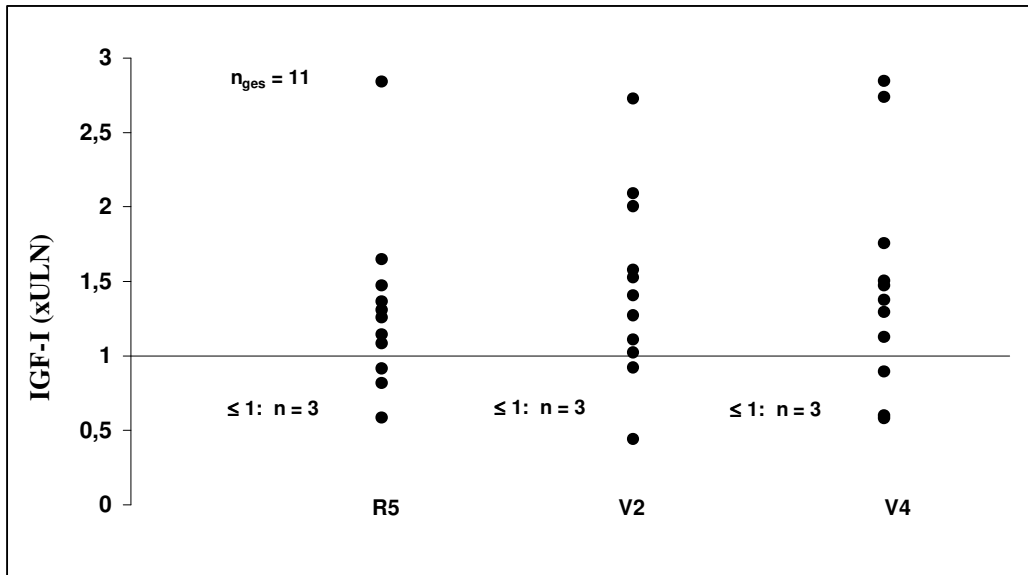


In der Abbildung 3d sind die Mediane und die Range der Wachstumshormonwerte dargestellt, die in Abständen von 7 Tagen insgesamt dreimal (V1+1, V1+2, V1+3) nach der ersten Gabe von LAN Autogel bestimmt wurden. Die hohe Range bei V1+2 wurde durch den Patienten WS/04 hervorgerufen, der einen bekannten paradoxen GH-Anstieg nach Nahrungszufuhr zeigte.

Ein Vergleich der GH-Medianwerte (V1 = 1,4 / V1+1 = 1,5 / V1+2 = 1,9 / V1+3 = 1,6 / V2 = 1,6 µg/L) zeigt, dass die Umstellung auf die neue Therapieform keinen übermäßigen Anstieg oder Abfall des Wachstumshormons bei den Patienten verursacht hat. Unter beiden Therapieformen lag der Median der Wachstumshormonwerte unterhalb 2,5 µg/L.

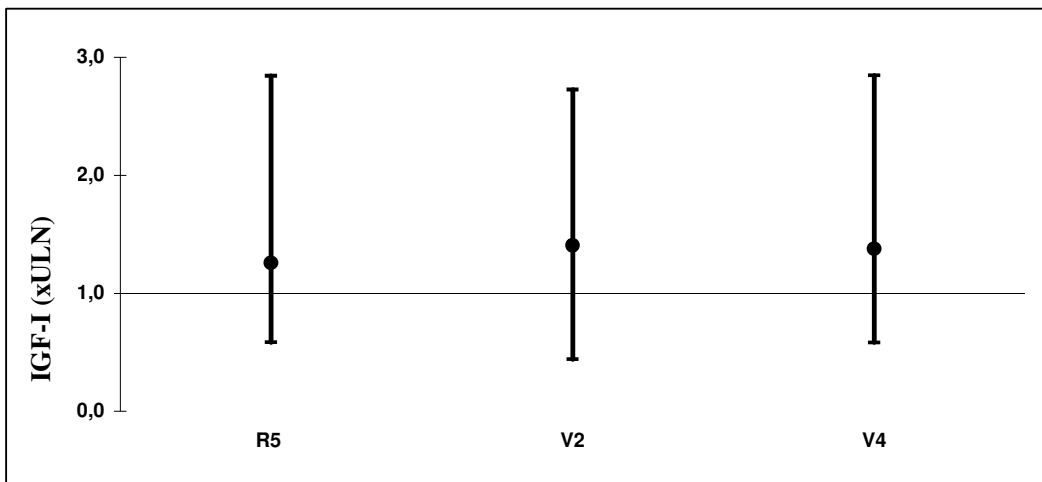
3.1.2.3 IGF-I-Werte unter LAN 30 mg PR und unter LAN Autogel

Abbildung 3e: IGF-I-Werte als xULN (Vielfaches vom oberen Normwert) der einzelnen Patienten im Studienverlauf (n=11)



Unter LAN 30 mg PR war bei 3 von 11 Patienten der xULN < 1, auch unter LAN Autogel blieben bei 3 von 11 Patienten die IGF-I-Spiegel im Normbereich.

Abbildung 3f: IGF-I-Werte (Median und Range) als xULN (Vielfaches vom oberen Normwert) im Studienverlauf



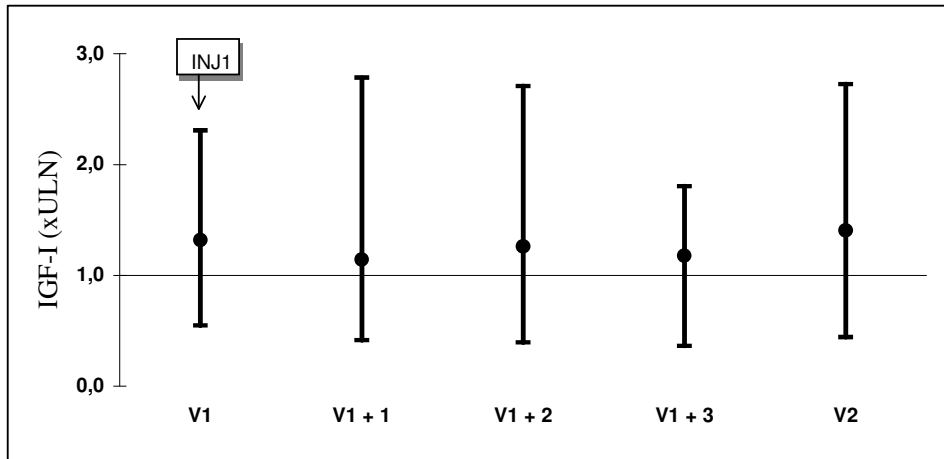
Therapieziel: xULN < 1,0 (= upper limit of normal); 95. Perzentile = 1,0

Im Patientenkollektiv war der Median xULN unter beiden Therapieformen > 1,0.

Im Studienverlauf ergab sich keine wesentliche Änderung.

3.1.2.4 IGF-I-Werte nach der 1. LAN Autogel-Injektion

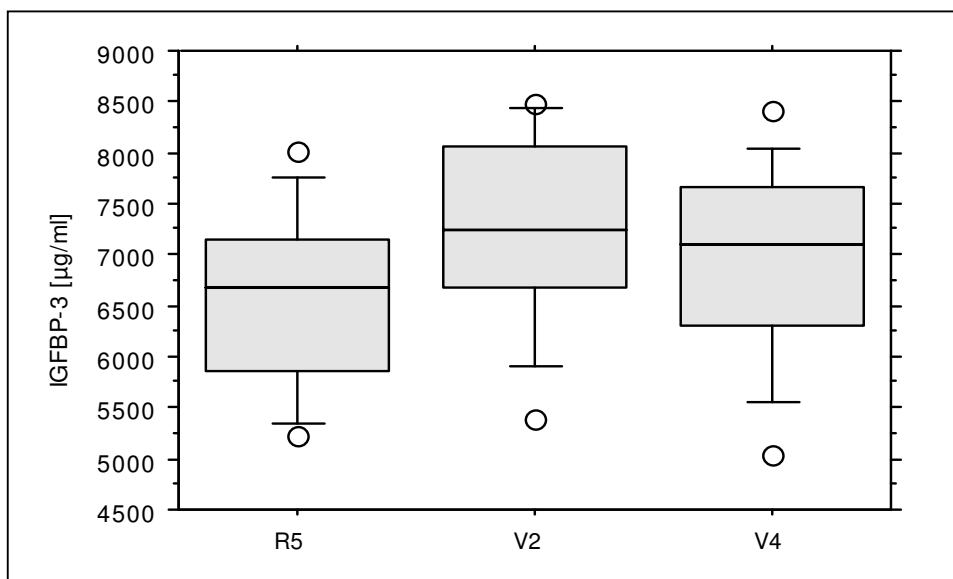
Abbildung 3g: IGF-I-Werte (Median und Range) 1, 2, 3 und 4 Wochen (V2) nach der ersten Gabe von LAN Autogel in den Dosierungen 60, 90 und 120 mg



Betrachtet man den xULN der wöchentlich bestimmten IGF-I-Werte ($V1 = 1,3$ / $V1+1 = 1,1$ / $V1+2 = 1,3$ / $V1+3 = 1,2$ / $V2 = 1,4$) nach Umstellung auf LAN Autogel, so wird deutlich, dass in den vier Wochen nach der ersten Injektion keine wesentlichen Schwankungen auftraten.

3.1.2.5 IGFBP-3-Werte

Abbildung 3h: IGFBP-3-Werte (Median und Range) unter LAN 30 mg PR und LAN Autogel im Studienverlauf (n=11)



Therapieziel: IGFBP-3 < 5000 µg/L

Box Plot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, Werte > 90. und < 10. Perzentile als Punkte

Unter LAN 30 mg PR (R5) lag der Median der IGFBP-3- Werte bei 6683,5 µg/L, unter LAN Autogel bei 7105 µg/L. Bei keinem Patienten waren im Studienverlauf Werte unterhalb 5000 µg/L gemessen worden.

3.1.3 Andere Laborparameter

3.1.3.1 Hämatologie und Klinische Chemie

Tabelle 3c: Ergebnisse aller Patienten unter LAN 30 mg (R5) und unter LAN Autogel (V4)

Parameter (n = 11)	LAN 30 mg PR		LAN Autogel 60, 90, 120 mg		Normbereich
	Median	Range	Median	Range	
Erythrozyten	4,9	3,8 - 6,2	5	3,6 - 5,9	4,2 - 6,3 Mio./µl
Leukozyten	5,8	4,5 - 10,2	6,1	4,7 - 10,8	4,2 - 10,0x10 ³ /µl
Thrombozyten	225	146 - 323	219	127 - 301	150 - 400x10 ³ /µl
Hämoglobin	14	11,4 - 17,3	15,2	11,9 - 17,4	12 - 18 g/dl
Hämatokrit	42,7	35,6 - 52	43,7	33,6 - 50,9	40 - 52 %
MCV	88,3	84,4 - 94,2	88,8	84,9 - 92,2	86 - 98 µm ³
MCHC	32,9	31,8 - 34,3	34,4	32,4 - 35,4	32 - 36 %
Natrium	141	137 - 146	141	134 - 148	135 - 150 mmol/l
Kalium	4,1	3,7 - 4,4	4,1	3,8 - 4,6	3,5 - 5 mmol/l
Kalzium	2,3	2,3 - 2,4	2,4	2,3 - 2,5	2,1 - 2,6 mmol/l
GOT	9	6 - 45	10	7 - 15	- 19 U/l
GPT	10	5 - 28	10	5 - 22	- 24 U/l
Gamma-GT	15	5 - 44	19	6 - 36	- 28 U/l
AP	91	53 - 114	84	52 - 133	40 - 190 U/l
Harnstoff	14,9	6,4 - 18,9	16,3	9,7 - 19,1	9 - 24 mg/dl
Harnsäure	5,4	3,7 - 7	5,3	3,5 - 7,5	2,4 - 7 mg/dl
Kreatinin	0,9	0,7 - 1,1	0,9	0,8 - 1,1	0,5 - 1,2 mg/dl
Bilirubin ges.	0,6	0,3 - 1,8	0,8	0,4 - 2,2	< 1,1 mg/dl
Eisen	98	61 - 123	95	57 - 166	60 - 160 µg/dl
Ferritin	73	27 - 258	71	25,9 - 132,1	20 - 260 ng/ml
Eiweiß ges.	7,5	6,9 - 7,8	7,8	6,7 - 7,6	6,1 - 8,8 g/dl
Albumin	4,7	4,5 - 4,9	4,9	4,2 - 5,2	3,5 - 5,0 g/dl
Cholesterin	203	153 - 309	194	147 - 301	200 - 240 mg/dl
Triglyceride	118	63 - 193	109	51 - 195	- 200 mg/dl

Die Mediane der aufgeführten Parameter lagen im Normbereich und zeigten im Vergleich zwischen den beiden Therapieformen keine wesentlichen Unterschiede.

Es ergaben sich keine Hinweise, dass Abweichungen von der Norm auf die Studienmedikation zurückzuführen sind. Aufgrund eines vorbekannten Morbus Meulengracht traten beim Patienten JW/02 erhöhte Werte für das Gesamtbilirubin auf.

3.1.3.2 Endokrinologie

Tabelle 3d: Parameter der Endokrinologie

Parameter (n = 6)	LAN 30 mg PR		LAN Autogel 60, 90, 120 mg		Normbereich
	Median	Range	Median	Range	
Cortisol	15,1	11,9 – 16,7	16,45	12 – 19,2	4,3 – 22,4 µg/dl
Prolaktin	129,3	88,1 – 202,4	198,95	115,6 – 219,2	< 500 µU/ml
TSH	1,35	0,22 – 2,2	1,295	0,53 – 5,1	0,4 – 4,0 µU/ml
FT3	3,25	3 – 3,7	3,05	2,7 – 3,7	2,3 – 4,2 pg/ml
FT4	1,25	0,9 – 1,6	1,15	1 – 1,5	0,8 – 1,8 ng/dl
FSH	f: 51,58 m: 2,1	f: 42,7 – 61 m: 0,6 – 13,7	f: 63,95 m: 4,2	f: 61 – 66,9 m: 0,6 – 16,5	mU/ml*
LH	f: 21,1 m: 1,15	f: 14,6 – 27,6 m: 0,6 – 2,6	f: 36,6 m: 1,7	f: 19,6 – 53,6 m: 0,6 – 3,1	mU/ml*
Estradiol	10	10 – 10	10	10 – 10	pg/ml*
Testosteron	265,5	177 – 406	261	198 - 395	ng/dl*

*Normbereich abhängig von Geschlecht, Alter und Zyklus

Fünf von elf Patienten wurden wegen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz substituiert und sind deshalb in Tabelle 3d nicht berücksichtigt. Vier Patienten erhielten Hydrocortison, eine Patientin Cycloprogynova, vier Patienten Testoviron und vier Patienten Schilddrüsenhormon. Abweichungen vom Normbereich sind wohl vor allem auf Schwankungen der Hormonspiegel unter Substitution zurückzuführen.

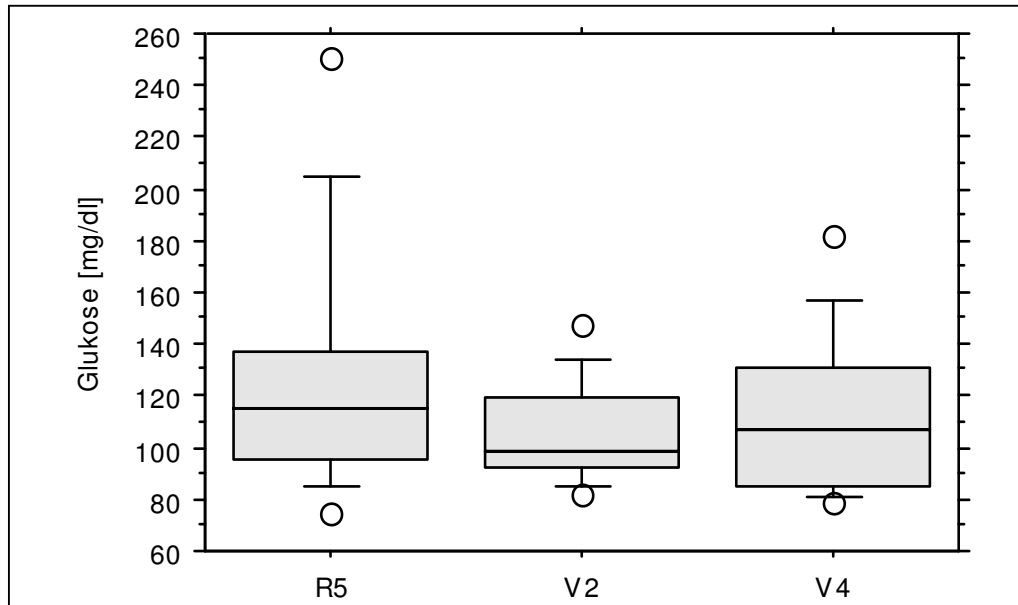
3.1.4 Nebenwirkungen unter der Therapie mit LAN 30 mg PR und LAN Autogel

Zu den möglichen systemischen Nebenwirkungen der Therapie mit LAN zählen die Auswirkungen auf den Kohlenhydrathaushalt, den Gastrointestinaltrakt und die Gallenblasenmotilität mit Entstehung von Gallensteinen.

Als lokale Nebenwirkungen werden nachfolgend Schmerzen, Schwellung, Rötung, Juckreiz und andere Veränderungen an der Injektionsstelle beschrieben.

3.1.4.1 Blutglukosespiegel (BZ-Profile und HbA1c)

Abbildung 3i: Mediane der BZ-Profile unter LAN 30 mg PR (R5) und LAN Autogel (V4) im Studienverlauf



4 Patienten hatten einen Diabetes mellitus

Box Plot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, Werte > 90. und < 10. Perzentile als Punkte

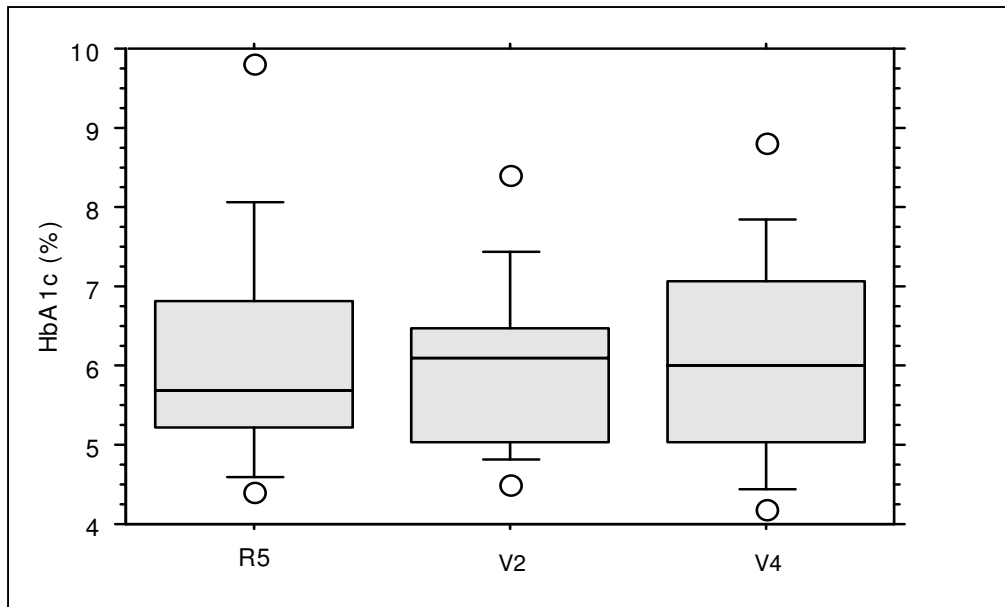
Der Median der BZ-Werte (nicht nüchtern) lag unter LAN 30 mg PR (R5) bei 115 mg/dl und unter LAN Autogel (V4) bei 106 mg/dl. Bei der ersten Blutentnahme waren alle Patienten nüchtern.

Die Abbildung 3j verdeutlicht, dass im gesamten Studienverlauf die HbA1c-Spiegel weitgehend konstant geblieben sind. Vier von elf (05/RK, 06/HH, 10/JSch, 07/SN) Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ II. Die stark erhöhten BZ- und HbA1c-Werte sind auf den unzureichend eingestellten Diabetes mellitus der Patienten HH und RK zurückzuführen.

Bei keinem dieser Patienten kam es zu einer Verschlechterung des Diabetes unter LAN Autogel-Therapie.

Der Median der HbA1c-Werte lag unter LAN 30 mg PR bei 5,7% und unter LAN Autogel bei 6%.

Abbildung 3i: HbA1c-Werte unter LAN 30 mg PR (R5) und unter LAN Autogel (V4) im Studienverlauf



Therapieziel: HbA1c < 6%

Box Plot: 10., 25., 50. (=Median), 75. und 90. Perzentile, Werte > 90. und < 10. Perzentile als Punkte

Zusammenfassend geht aus den Abbildungen 3i und 3j hervor, dass es keine relevante Änderung im Kohlenhydrathaushalt gab.

3.1.4.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Vor Beginn der Studie waren bei allen mit Ausnahme von drei Patienten (JS/01, WS/04, JsSch/10) Gallenblasenkonkremente bekannt. Diese änderten sich im Laufe der Studie zahlen- und größenmäßig nicht. Nach Ende der Studie hatte sich bei einem Patienten (JS/01), der zuvor keine Gallensteine hatte, ein neues Konkrement gebildet.

Vier von elf Patienten klagten während des Studienverlaufs über abdominelle Beschwerden. Der Patient ME/09 berichtete über Diarrhö, die fast nach jeder LAN 30 mg PR Injektion insgesamt 2 Tage lang bis zu viermal täglich auftrat, aber nur noch einmal nach der ersten LAN Autogel-Injektion. Nach der zweiten Injektion von LAN Autogel kam es bei ihm mit einer Verzögerung von ein paar Stunden zu leichter Übelkeit.

Bei der Patientin RK/05 traten unter beiden Therapieformen gleichermaßen Übelkeit und Obstipation in gleicher Intensität auf.

Der Patient JS/01 klagte über Diarrhö, die zweimal unter LAN Autogel auftrat und ca. 1-2 Tage nach jeder Injektion anhielt.

Bei dem Patienten JSch/10 kam es unter LAN 30 mg PR einmal zu einer Diarrhö, die einen Tag lang anhielt und einmal nach LAN Autogel zu weichem Stuhl 1-2 Tage nach Injektion.

3.1.4.3 Lokale Toleranz

Es wurden keine Unterschiede in der Schmerzintensität zwischen den beiden Therapieformen während der Injektion der Studienmedikation festgestellt. Bei einem Patienten (ME/09) kam es 1-2 Tage lang zu leichten Schmerzen an der Injektionsstelle nach LAN Autogel. Zu anderen lokalen Beschwerden wie Rötung, Schwellung, Juckreiz, erhöhter Berührungsempfindlichkeit, Abszessbildung und Verletzung von Nerven oder Gefäßen kam es nicht.

3.1.5 Darreichungsform

Bei LAN 30 mg PR war es notwendig, die Trockensubstanz mit der Mannitollösung zu vermischen, um so eine homogene Suspension zu erhalten, die appliziert werden konnte.

Dabei kam es gelegentlich vor, dass sich die Trockensubstanz nicht ganz auflöste und es bei ca. 5% der Injektionen zu einer Verstopfung der Injektionsnadel kam, woraufhin die Patienten erneut mit einer frischen Nadel gestochen werden mussten.

Durch die neue Galenik des LAN Autogel, das in Gelform in einer Fertigspritze bereits injektionsfertig vorlag, fiel der Mischvorgang weg, was die Anwendung erleichterte. Zu einer Verstopfung der Injektionsnadel kam es während der Injektionen nie.

3.2 Octreotid LAR versus Lanreotid PR (Depot-Somatostatinanaloga zur intramuskulären Gabe bei Akromegalie)

3.2.1 Verlauf der klinischen Aktivität der Akromegalie

An jedem Studientermin wurden die Patienten nach eventuell vorhandenen klinischen Zeichen der Akromegalie gefragt. In der Tabelle 3e sind die Symptome aufgeführt, die unter der jeweiligen Medikation aufgetreten sind.

Die Patienten konnten mit folgender Gradeinteilung die Intensität angeben: 0 = nicht vorhanden; 1 = leicht; 2 = mäßig; 3 = schwer, jedoch nicht beeinträchtigend; 4 = schwer und beeinträchtigend.

Tabelle 3e: Darstellung der akromegalen Symptome bei 3 Patienten

Symptom	Lanreotid 30 mg Symptom/n	Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg Symptom/n
Kopfschmerzen	2/3	3/3
Schwitzen	2/3	3/3
Parästhesien	0/3	0/3
Müdigkeit	3/3	2/3
Gelenkschmerzen	3/3	2/3
Karpaltunnelsyndrom	2/3	2/3

Bei Patientin AH kam es unter Octreotid LAR zu einem Verschwinden der Gelenkschmerzen, die sie unter Lanreotid 30 mg PR mit „mäßig“ angegeben hatte.

Bei Patient GK war unter Octreotid LAR erstmals Schwitzen aufgetreten, welches von ihm mit „mäßig bis stark“ angegeben wurde. Am letzten Studientermin hatte er leichte Kopfschmerzen angegeben, die unter Lanreotid 30 mg PR noch nicht aufgetreten waren.

Die zu Beginn der Lanreotid 30 mg PR Therapie vorhandene leichte Müdigkeit bei Patientin AH trat unter Octreotid LAR nicht mehr auf.

Bei jedem Termin wurden bei den Patienten Blutdruck und Puls und dreimal im Studienverlauf das Körpergewicht bestimmt. Tabelle 3f zeigt die Blutdruckwertepaare der drei Patienten unter Lanreotid 30 mg PR und unter Octreotid LAR.

Ein Vergleich der Wertepaare zeigt, dass es zu keiner wesentlichen Änderung im Studienverlauf gekommen ist.

Tabelle 3f: Blutdruckwerte in mmHG im Studienverlauf

Patient	Lanreotid 30 mg PR (V2)		Octreotid LAR 20 bzw.30 mg (V9)	
	Systole	Diastole	Systole	Diastole
01/GK	113	70	115	92
02/AH	112	82	119	90
03/HV	140	100	137	102

Patientin HV wurde wegen einer arteriellen Hypertonie medikamentös behandelt. Die hohen diastolischen Werte waren schon vor Studienbeginn vorhanden. Der Puls zeigte im Studienverlauf keine signifikante Änderung.

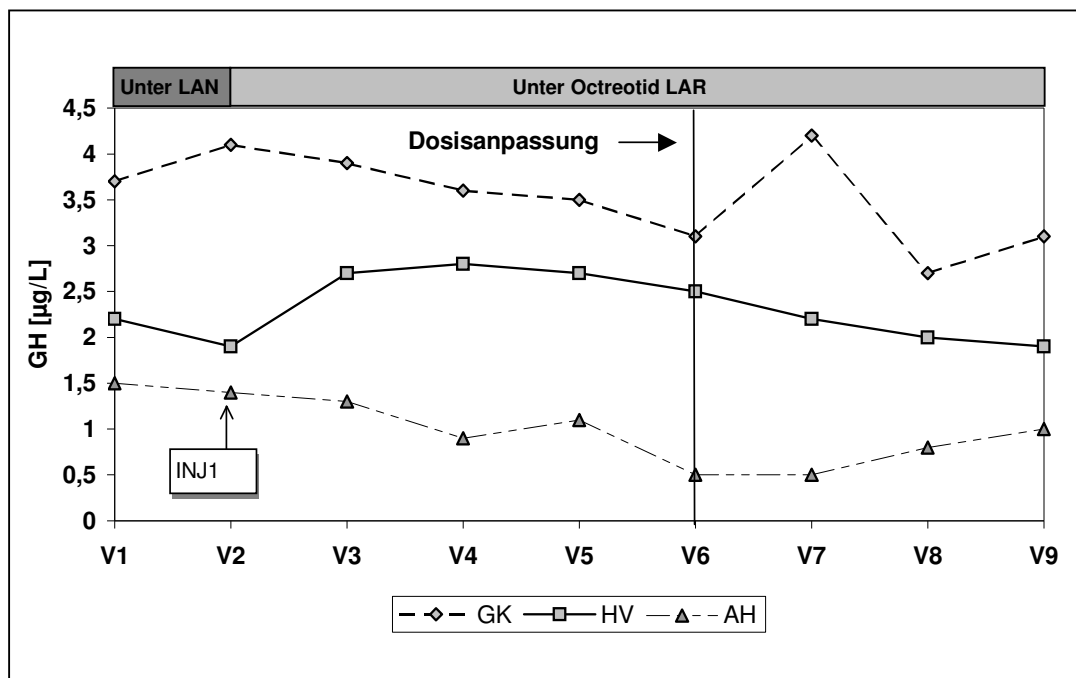
Bei keinem der Patienten kam es zu einer wesentlichen Gewichtsänderung im Studienverlauf.

3.2.2 Die Aktivitätsparameter der Akromegalie: GH, IGF-I und IGFBP-3

Im folgenden werden die Ergebnisse der drei Patienten dargelegt, die alle am ersten Studientag (Visit V1) Lanreotid 30 mg PR bekamen und im weiteren Verlauf (V2 – V9) 28 Wochen mit Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg in 4-wöchigen Abständen therapiert wurden. GH wurde über 4 Stunden stündlich bestimmt, IGF-I und IGFBP-3 wurden zu Beginn eines jeden Profils aus der ersten Blutprobe gemessen. Nach der jeweils letzten Blutabnahme bekamen die Patienten die Studienmedikation intramuskulär injiziert.

3.2.2.1 GH-Werte unter Lanreotid 30 mg PR und Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg

Abbildung 3k: GH-Werte im Studienverlauf



INJ1 = 1. Injektion Octreotid LAR 20 mg
Abstand zwischen den Visits 2-9 = 4 Wochen
Dosisanpassung bei V6 auf Octreotid LAR 30 mg bei GK und HV

Unter Lanreotid 30mg PR (V1+V2) lagen die Mediane der GH-Werte bei den Patienten AH und HV unterhalb 2,5 µg/L, während Patient GK Werte über 2,5 µg/L hatte, die jedoch alle noch unter 5 µg/L lagen.

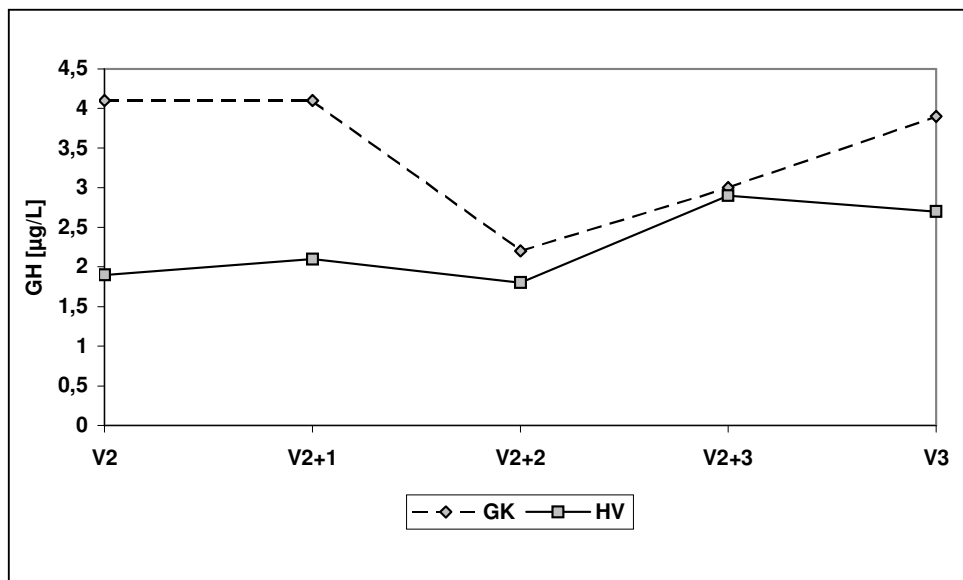
Während der Octreotid 20 mg LAR Therapie (V3 – V6) zeigte Patientin HV einen leichten Anstieg der GH-Werte, die jedoch nach der Dosisanpassung auf 30 mg (V6) bis zum Ende der Studie auf 1,9 µg/L abfielen (V9).

Bei Patient GK, der bei Studienbeginn einen GH-Wert von 3,7 µg/L (V1) hatte, sanken die GH-Spiegel unter Octreotid LAR-Therapie bis zum Ende der Studie auf 3,1 µg/L (V9).

Patientin AH zeigte bis zum Ende der Studie einen leichten Abfall ihrer GH-Werte von ursprünglich 1,5 µg/L (V1) auf 1 µg/L (V9).

3.2.2.2 GH-Werte nach der ersten Octreotid LAR 20 mg Injektion (V2)

Abbildung 3l: GH-Werte 1, 2 und 3 Wochen nach der ersten Octreotid LAR Injektion

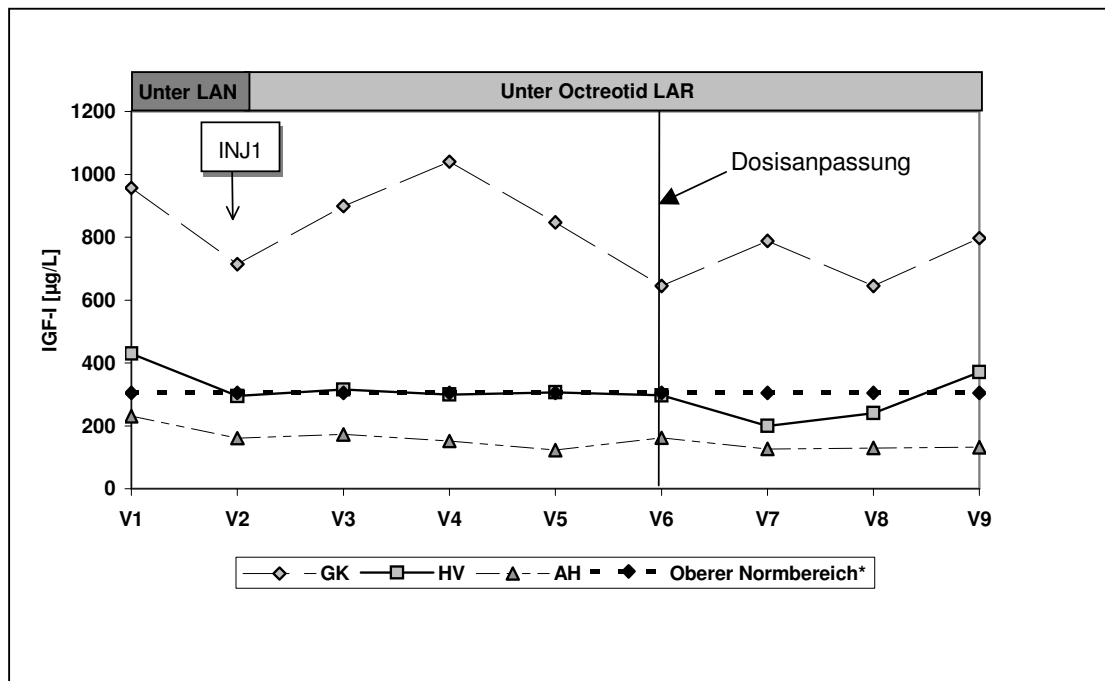


Bei den Patienten GK und HV zeigt sich 2 Wochen nach der Octreotid 20 mg LAR Injektion (V2+2) ein mäßiger Abfall der GH-Werte, die innerhalb der folgenden zwei Wochen bis zur nächsten Injektion wieder ansteigen.

Von Patientin AH sind keine Werte vorhanden, da bei ihr zwischen den Terminen V2 und V3 keine Blutabnahmen durchgeführt wurden.

3.2.2.3 IGF-I-Werte unter Lanreotid 30 mg PR und unter Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg

Abbildung 3m: IGF-I Werte im Studienverlauf



INJ1 = 1. Injektion Octreotid LAR 20 mg ; Abstand zwischen den Visits V2-V9 = 4 Wochen

Dosisanpassung bei V6 auf Octreotid LAR 30 mg bei GK und HV

V1 und V2 unter Lanreotid

* bei ähnlichem Alter für alle drei Patienten gleich

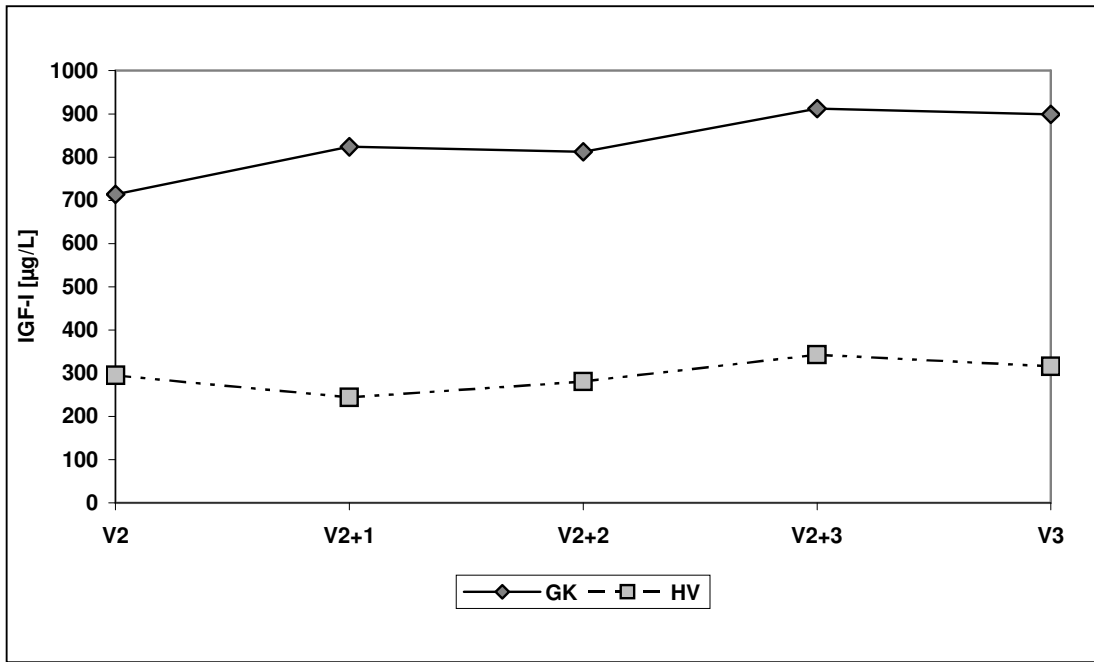
Patient GK wies unter Lanreotid 30 mg PR zu Beginn der Studie IGF-I-Werte von 957 µg/L (V1) bzw. 714 (V2) auf, die nach Erreichen eines „steady state“ unter Octreotid zwischen 640 bis 797 µg/L (V9) schwankten. Eine Dosiserhöhung von Octreotid führte bei ihm zu keiner Besserung der IGF-I-Werte.

Bei Patientin HV schwankten die Werte zwischen 430 µg/L (V1) bei Studienbeginn bis 297 µg/L (V6) und nach Dosiserhöhung bis zu 371 µg/L (V9).

Patientin AH hatte anfangs einen IGF-I-Wert von 231 µg/L (V1), der nach Octreotid 20 mg LAR am Ende der Studie auf Werte bis 132 µg/L (V9) absank. Im Vergleich zum Studienbeginn (V1/V2) zeigte nur sie einen dauerhaften leichten Abfall der IGF-I-Werte.

3.2.2.4 IGF-I-Werte nach der ersten Octreotid LAR 20 mg Injektion

Abbildung 3n: IGF-I Werte 1, 2 und 3 Wochen nach der ersten Octreotid LAR Injektion (V2)

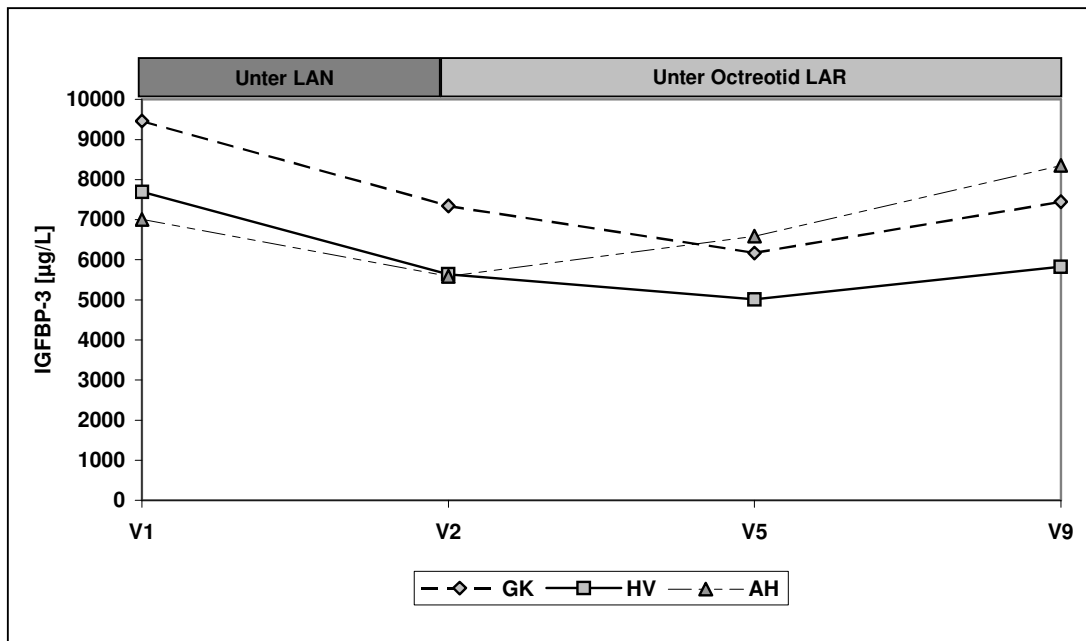


Im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Octreotid 20 mg LAR Injektion (V2 und V3) fällt bei den Patienten GK und HV ein leichter Anstieg der IGF-I-Werte auf. Bei der Patientin AH sind keine Werte vorhanden, da die Blutabnahmen zwischen V2 und V3 bei ihr nicht durchgeführt wurden.

3.2.2.5 IGFBP-3-Werte unter LAN 30 mg PR und unter Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg

Abbildung 3o zeigt, daß die Patienten GK und HV verglichen mit den Werten zu Studienbeginn (V1) einen Abfall der Werte zum Ende der Studie aufweisen, während es bei der Patientin AH zu einem leichten Anstieg kommt. Bei keinem Patienten kommt es zu einer ausreichenden Senkung der IGFBP-3-Spiegel im Studienverlauf.

Abbildung 3o: IGFBP-3-Werte im Studienverlauf



Therapieziel: IGFBP-3 < 5000 µg/L

3.2.3 Andere Laborparameter

3.2.3.1 Hämatologie und Klinische Chemie

Tabelle 3g: Ergebnisse der drei Patienten unter Lanreotid 30 mg PR und unter Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg

Parameter (n = 3)	Lanreotid 30 mg			Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg			Normbereich
	GK	HV	AH	GK	HV	AH	
Erythrozyten	6,1	5,0	4,7	6,2	5,3	4,8	4,2 – 6,3 Mio./ μ l
Leukozyten	7	6,1	4,4	6,3	6	3,8	4,2 – 10,0x10 ³ / μ l
Thrombozyten	181	281	203	136	298	199	150 – 400x10 ³ / μ l
Hämoglobin	15,4	16,1	13,7	17,2	17,4	13,5	12 – 18 g/dl
Hämatokrit	49,8	46,8	40,5	51,7	49,9	41,5	40 – 52 %
MCV	81,6	94	86,7	83,3	94	86,1	86 – 98 μ m ³
MCHC	30,9	34,3	33,8	33,3	34,9	32,5	32 – 36 %
Natrium	135	138	138	136	137	143	135 – 150 mmol/l
Kalium	4,6	3,4	4,2	4,1	4,2	4,4	3,5 – 5 mmol/l
Kalzium	2,4	2,5	2,2	2,3	2,5	2,3	2,1 – 2,6 mmol/l
GOT	6	15	10	7	22	11	- 19 U/l
GPT	6	24	10	8	30	9	- 24 U/l
Gamma-GT	24	8	8	28	13	10	- 28 U/l
AP	105	83	54	92	88	73	40 – 190 U/l
Harnstoff	16,2	7,8	13,7	16,5	7	15	9 – 24 mg/dl
Harnsäure	6,6	3,9	3,4	6,3	3,8	4,3	2,4 – 7 mg/dl
Kreatinin	0,9	0,8	1	0,9	0,8	1,1	0,5 – 1,2 mg/dl
Bilirubin ges.	1	0,8	0,6	2	1	0,6	< 1,1 mg/dl
Eisen	69	156	125	135	108	115	60 – 160 μ g/dl
Ferritin	28	149	29	36	126	22	20 – 260 ng/ml
Eiweiß ges.	7,4	7,8	6,8	7,5	8,5	7,2	6,1 – 8,8 g/dl
Albumin	4,6	4,8	4,8	4,9	5,2	4,8	3,5 – 5,0 g/dl
Cholesterin	143	212	349	137	221	369	200 – 240 mg/dl
Triglyceride	109	103	78	136	66	84	- 200 mg/dl

3.2.3.2 Endokrinologie

Die Patienten GK und AH erhielten wegen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz Hydrocortison und L-Thyroxin. Patient GK erhielt zusätzlich Testoviron und wegen seiner Hypophysenhinterlappeninsuffizienz Minirin. Wegen einer sekundären Amenorrhö wurde Patientin HV mit Climen substituiert. Aufgrund der Substitutionstherapie wäre die Bestimmung der endokrinologischen Parameter bei diesen Patienten nicht von Bedeutung gewesen.

3.2.4 Nebenwirkungen beider Therapieformen

Als systemische Nebenwirkungen sind in der Literatur gastrointestinale Beschwerden, Gallensteinbildung und Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels angegeben.

3.2.4.1 Blutglukosespiegel (BZ-Profil und HbA1c)

Wie aus den Abbildungen 3.2g und 3.2h zu ersehen ist, zeigten sich außer geringfügigen Schwankungen bei keinem der Patienten wesentliche Änderungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Studienverlauf. Die HbA1c-Werte blieben im Normbereich (<6%).

Abbildung 3p: Mediane der BZ-Profile im Studienverlauf

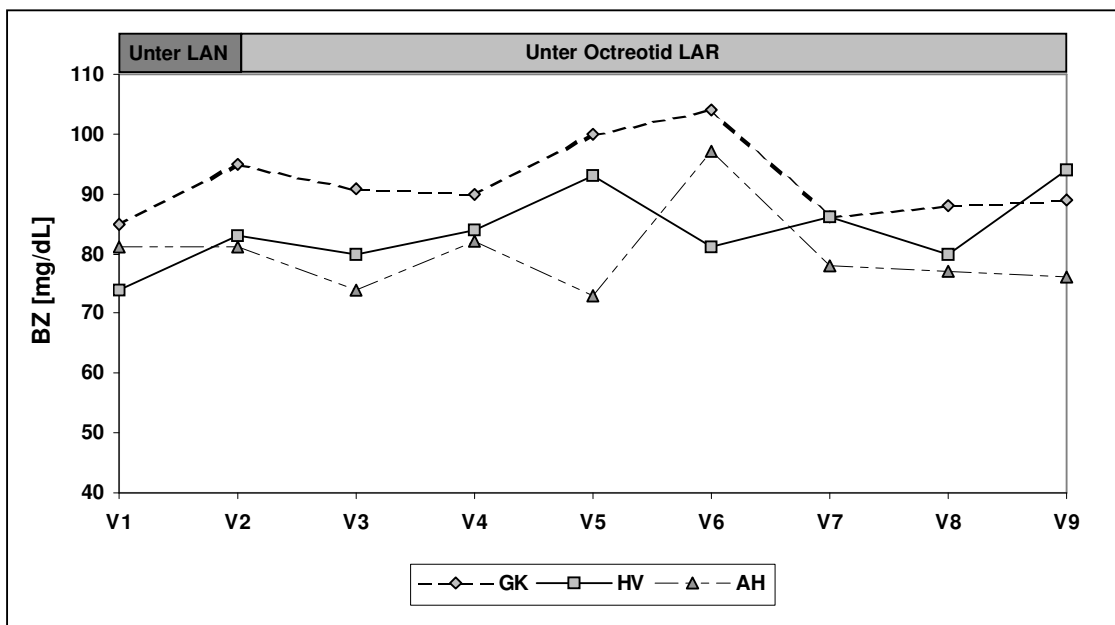
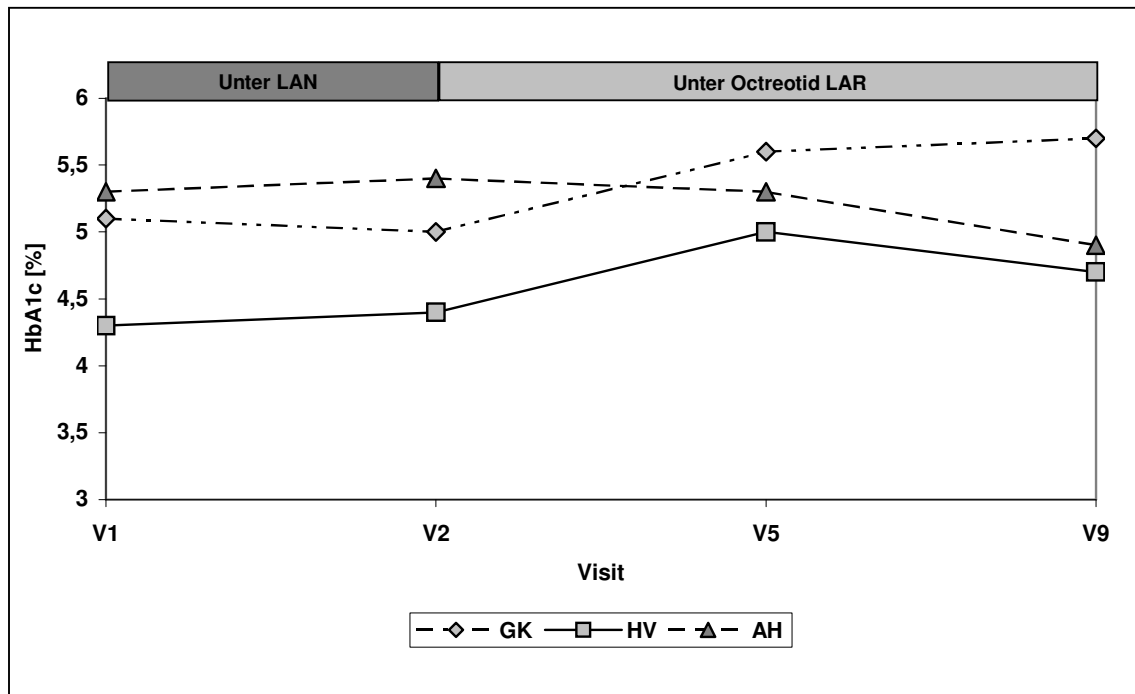


Abbildung 3q: HbA1c-Werte im Studienverlauf



Normbereich HbA1c < 6%

3.2.4.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Vor Studienbeginn waren bei dem Patienten GK multiple bis zu 8 mm große Gallenblasenkonkremente vorhanden. Am Ende der Studie war zusätzlich etwas Sludge zu sehen und der größte Stein hatte einen Durchmesser von 9 mm.

Patientin HV wurde wegen einer Cholezystolithiasis mit Ursolfalk behandelt. In der Gallenblase waren anfangs multiple bis zu 6 mm große Konkreme zu finden, die am Ende der Studie nicht an Größe zugenommen hatten.

Bei der Patientin AH fanden sich anfangs drei ca. 4 mm große Steine und am Studienende waren multiple ca. 8 mm große Konkreme sonographisch zu sehen.

Patient GK berichtete über Diarrhö, die insgesamt zweimal unter Octreotid LAR auftrat. Auch kam es bei ihm zweimal während dieser Therapie zu Appetitlosigkeit, die einmal in Zusammenhang mit der Diarrhö auftrat.

Bei den Patienten HV und AH kam es im gesamten Studienverlauf nicht zu gastrointestinalen Beschwerden.

3.2.4.3 Lokale Toleranz

Bei keinem der drei Patienten kam es im Studienverlauf zu lokalen Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Juckreiz an der Injektionsstelle. Es wurden keine Unterschiede während der Injektion hinsichtlich der Schmerzintensität zwischen den beiden Therapieformen angegeben. Zu Hämatom- oder Abszessbildung und Verletzung von Gefäßen oder Nerven kam es nicht.

3.2.5 Verabreichung der Studienmedikation

Prinzipiell gab es keine Unterschiede in der Vorbereitung der Injektionen zwischen Lanreotid 30 mg und Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg. Jedoch wurde bei Octreotid LAR beobachtet, dass es gelegentlich zu einer erneuten Trennung von Wirkstoff und Lösung kam, nachdem die Suspendierlösung mit der Trockensubstanz vermischt und eine homogene Suspension in die Spritze aufgezogen war. Dies führte dazu, dass während der Injektion die Nadel verstopfte und ein Nadelwechsel mit erneuter Injektion erforderlich wurde.

4. Diskussion

Somatostatin ist ein zyklisches Peptid, das aus 14 Aminosäuren besteht. Seine Wirkung wird über spezifische Membranrezeptoren vermittelt, die in zahlreichen Geweben einschließlich des Hypophysenvorderlappens und anderen Gehirnregionen, der Lunge, des endo- und exokrinen Pankreas, der Mukosa des Gastrointestinaltraktes als auch in Lympho- und Monozyten zu finden sind. Bisher wurden 5 Typen von Somatostatinrezeptoren identifiziert. Die Rezeptortypen 1 und 3 werden oft auf neuroendokrinen Tumoren gefunden, die Typen 2 und 5 sind die Hauptrezeptortypen in der Hypophyse (20).

Anfangs erhoffte man sich von Somatostatin, dass es durch seine inhibierende Wirkung der Hormonfreisetzung in der Therapie der Akromegalie eingesetzt werden könnte. Jedoch wurde die klinische Anwendung einerseits durch seine kurze Halbwertszeit von weniger als drei Minuten, andererseits durch die Notwendigkeit der Applikation mittels i.v.-Infusion und das Auftreten eines „Rebound“ Effekts nach Absetzen der Infusion eingeschränkt (42). Aus diesen Gründen wurden Somatostatinanaloga synthetisch hergestellt, die bessere pharmakodynamische und -kinetische Eigenschaften besitzen (20).

Das natürliche Somatostatin und die Somatostatinanaloga unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Bindungsaffinität zu den Rezeptortypen. Somatostatin bindet an allen 5 Rezeptortypen mit gleich hoher Affinität, während die Somatostatinanaloga Lanreotid und Octreotid vornehmlich an den Typ 2 binden (46,14,43). Die gute Wirksamkeit der Somatostatinanaloga ist dadurch zu erklären, dass die meisten Hypophysenadenome den Rezeptortyp 2 exprimieren.

Der antiproliferative Effekt von Lanreotid, einem lang wirksamen Somatostatinanalogon, wurde bereits mehrfach *in vitro* getestet. Es verhindert *in vitro* die Proliferation von Zellen des Pankreas-, Mamma- und kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Es supprimiert die GH-Sekretion bei Gesunden und wird seit einigen Jahren in der Therapie der Akromegalie erfolgreich bei solchen Patienten eingesetzt, bei denen weder eine Hypophysenoperation noch eine Strahlentherapie den gewünschten Erfolg gebracht haben (47).

Lanreotid zeigt in bislang durchgeführten Studien (35,26) eine für biokompatible Kopolymere charakteristische Pharmakokinetik. 2-3 Stunden nach intramuskulärer Injektion des Medikamentes kommt es zum ersten Plasmapeak des Lanreotidspiegels, bedingt durch die sofortige Freisetzung des Wirkstoffes von der Oberfläche der Mikrosphären. Der zweite Plasmapeak wird am 4.Tag beobachtet und bleibt bis zum 11.Tag konstant erhalten, wonach es zu einem langsamen Absinken des Medikamentenspiegels kommt. Bei dem zweiten Anstieg des Plasmalanreotidspiegels handelt es sich um den enzymatischen Abbau der Mikrosphären, was zu einer langsameren und verlängerten Freisetzung von Lanreotid führt. Diese Art der Wirkstofffreisetzung ist bei Depot-Gn-RH-Agonisten seit Jahren erprobt (35, 26).

Zunächst wurde Lanreotid 30 mg als „slow release form“ in einem Injektionsintervall von 7-14 Tagen (LAN 2 Wochen) Patienten mit Akromegalie intramuskulär verabreicht. Im Jahre 1998 hat die Firma Ipsen Biotech eine neue galenische Form von Lanreotid, das Lanreotid Autogel, entwickelt, die denselben Wirkstoff enthält wie die Vorläuferpräparate. Als Gelform erlaubt es eine subkutane Applikation und höhere Konzentration des Medikamentes bei besserer Pharmakokinetik mit einem Injektionsabstand von 28 Tagen. Es wurde in den Dosierungen von 60, 90 und 120 mg in dieser Studie bei 11 bereits mehrfach behandelten Patienten mit Akromegalie eingesetzt, um seine Wirksamkeit und Sicherheit zu überprüfen.

Bei unserem Patientenkollektiv der Autogel-Studie handelt es sich um eine Gruppe von Patienten, die in der Vergangenheit schon mit Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga vorbehandelt worden sind und schwer therapierbar waren. Bis auf eine Patientin wurden alle mindestens einmal transsphenoidal, manche auch transfrontal an der Hypophyse operiert, fünf Patienten wurden bestrahlt, davon ein Patient mit dem „Gamma Knife“.

Vor der Therapie mit Lanreotid Autogel erhielten die Patienten Lanreotid 30 mg PR in einem Injektionsintervall von 7-14 Tagen intramuskulär verabreicht. Unter dieser Therapie war bei 3 von 11 Patienten der IGF-I-Wert im Normbereich, was sich am Ende der Therapie mit Lanreotid Autogel nicht änderte. Die GH-Werte unter LAN 30 mg lagen bei allen Patienten bei $\leq 5\mu\text{g/L}$ und bei 9 von 11 Patienten bei $\leq 2,5\mu\text{g/L}$. Nach der Therapie mit LAN Autogel wiesen alle Patienten GH-Werte $\leq 5\mu\text{g/L}$ auf und 7 von 11 Patienten Werte $\leq 2,5\mu\text{g/L}$.

Bei 100 % aller Patienten im Kollektiv lagen die GH-Werte unter beiden Therapieformen bei $\leq 5 \mu\text{g/L}$, 81% hatten unter Lanreotid 30 mg PR GH-Werte unter $2,5 \mu\text{g/L}$ und 63% unter Lanreotid Autogel. 27% hatten im Studienverlauf altersentsprechend normalisierte IGF-I-Spiegel. GH- und IGF-I-Werte, die jeweils ein, zwei und drei Wochen nach der ersten Lanreotid Autogel Injektion gemessen wurden, zeigten im Patientenkollektiv keine wesentlichen Abweichungen von den letzten unter Lanreotid 30 mg PR gemessenen Werten.

Die Compliance hatte sich bei denjenigen Patienten gebessert, die sich in der Vergangenheit selbst mehrmals täglich subkutan Octreotid injizieren mussten und die Nachteile dieser Applikationsform gut kannten.

Unter Lanreotid Autogel war es in unserer Studie durch die Verlängerung des Injektionsintervalls auf 28 Tage im Vergleich zu Lanreotid 30 mg PR zu einer nochmals besseren Compliance und einer größeren Akzeptanz bei den Patienten gekommen.

Das Ziel einer von Caron durchgeführten Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanreotid Autogel an 107 akromegalen Patienten, die zuvor mindestens drei Monate lang mit Lanreotid 30 mg PR behandelt worden waren, zu evaluieren. In diesem Patientenkollektiv waren auch die Patienten aus unserer Lanreotid Autogel – Gruppe enthalten.

Es wurden alle Patienten entsprechend ihres Injektionsintervalls von 14, 10 oder 7 Tagen unter Lanreotid 30 mg PR auf 60, 90 oder 120 mg Lanreotid Autogel, welches alle 28 Tage subkutan gegeben wurde, umgestellt.

Während der Therapie mit Lanreotid 30 mg PR lagen die mittleren GH-Werte bei 51 (48%) Patienten unterhalb $2,5 \mu\text{g/L}$ und altersentsprechend normale IGF-I-Werte waren bei 48 (45%) Patienten zu messen.

Nach dreimaliger Injektion von Lanreotid Autogel wiesen 60 (56%) Patienten GH-Werte unterhalb $2,5 \mu\text{g/L}$ auf und 51 Patienten (48%) hatten altersentsprechend normale IGF-I-Werte. Die Anzahl der Patienten, die sowohl einen GH-Wert unter $2,5 \mu\text{g/L}$ als auch einen altersentsprechenden IGF-I-Wert aufwiesen, betrug 35 (33%) nach Lanreotid 30 mg PR und 42 (39%) nach Lanreotid Autogel Therapie.

Die geringe Anzahl der Patienten mit altersentsprechend normalisiertem IGF-I-Wert aus unserem Patientenkollektiv der Autogelstudie erklärt sich aus der Zusammensetzung des Studienkollektivs mit in der Mehrzahl schwer therapierbarer Patienten und der Kürze der Studiendauer. In der „Follow up“ - Studie wurde durch eine Dosiserhöhung von Lanreotid Autogel bei deutlich mehr Patienten ein altersentsprechend normaler IGF-I-Wert erzielt (30).

In der Studie von Caron war der mittlere Lanreotidspiegel nach dreimaliger Gabe von Lanreotid Autogel ähnlich dem Wert unter Lanreotid 30 mg PR.

Unter Lanreotid 30 mg PR berichteten die meisten Patienten über leichte bis mäßige akromegale Symptome, die vergleichbar waren mit der Klinik unter Lanreotid Autogel. Das häufigste Symptom waren Gelenkschmerzen, die von 38 – 39% der Patienten sowohl unter Lanreotid Autogel als auch unter Lanreotid 30 mg PR angegeben wurden.

Nach der ersten Lanreotid Autogel - Injektion sind weniger gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, abdominelle Schmerzen und Übelkeit beobachtet worden als unter Lanreotid 30 mg PR Therapie. Die Erklärung hierfür könnte die unterschiedliche Pharmakokinetik der Medikamente sein. Die Abdomensonographie zeigte keine Zunahme von Gallenblasenkonkrementen oder Sludge nach dreimaliger Injektion von Lanreotid Autogel.

Diese Studie zeigte, dass Lanreotid Autogel bei Patienten mit GH-sezernierenden Hypophysenadenomen bei gleicher monatlicher Dosis genauso wirksam ist und gut vertragen wird wie Lanreotid 30 mg PR.

In bisherigen Studien mit Lanreotid 30 mg PR sind unterschiedliche Angaben über die Normalisierung der Aktivitätsparameter zu finden. Zu einer Senkung der GH-Spiegel unter 5 µg/L kam es in einer Studie von Giusti et al. bei 85% und zu einer altersentsprechenden Normalisierung der IGF-I-Spiegel bei 38% der Patienten (26).

Die subkutane Applikationsform stellt einen weiteren Vorteil dar, da sie wegen der geringeren Gefahr von Gefäß- und Nervenverletzungen eine höhere Sicherheit im Vergleich zu den intramuskulären Injektionen bietet. Zudem kam es durch die neue Galenik zu einer Verbesserung in der Anwendung für Arzt und Patient.

Das Injizieren dieser homogenen Substanz in Gelform ist um vieles einfacher als die Mischung der Trockensubstanz mit dem Lösungsmittel wie bei der Anwendung von Lanreotid 30 mg PR. Hierbei kam es gelegentlich durch schlechtes Anmischen zu einem Verbleiben von einem Rest der Wirksubstanz in der Ampulle. Ebenso kann ein Verstopfen der Injektionsnadel bei der Gelform nicht vorkommen.

Zudem bietet die Gelform die Möglichkeit, große Mengen von Lanreotid in einem kleinen Volumen (0,2 bis 0,4 ml im Vergleich zu 2 ml bei Lanreotid PR bzw. Octreotid LAR) zu applizieren.

In der Literatur sind unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf den Einfluss von Lanreotid auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu finden.

Einerseits wurden keine signifikanten oder minimale Änderungen der Glukosetoleranz festgestellt (77), andererseits zeigten Heron et al. einen Anstieg der Nüchtern-Blutzuckerwerte nach 3-6 Monaten Lanreotid Therapie, wohingegen die Insulinspiegel unbeeinflusst blieben (35).

In einer Studie von Cozzi et al., bei der Lanreotid mit Octreotid verglichen wurde, zeigten sich unter beiden Therapieformen keine Änderungen des Nüchtern-Blutzuckerspiegels oder der HbA1c-Werte (14).

Im allgemeinen kam es zu keiner Änderung von biochemischen und hämatologischen Laborparametern unter einer Therapie mit Somatostatinanaloga (26,17).

Mehrere klinische Studien haben bislang über die Wirksamkeit von mehrfachen täglichen subkutanen Injektionen oder kontinuierlichen Infusionen von Octreotid bei Akromegalen berichtet. Unter 2-3 mal täglich subkutan verabreichten Octreotidinjektionen kam es zu einer Normalisierung der GH- und IGF-I-Werte bei bis zu 60% der Patienten und zu einer Tumorverkleinerung bei bis zu 50 %. Mit kontinuierlichen Gaben von Octreotid mittels s.c. Pumpen wurden oft mit einer geringeren täglichen Dosis bessere Ergebnisse erzielt, was allerdings mit dem Nachteil einer Unbequemlichkeit für die Patienten einherging (14,65). Später wurde das Depotpräparat Octreotid LAR, eine „slow release form“ von Octreotid, entwickelt, mit dem ähnliche Ergebnisse bei Akromegalen erzielt wurden wie mit täglichen s.c. Injektionen.

Nach einer i.m. Injektion von 30 mg Octreotid LAR kommt es zu einem schnellen Anstieg des Serum-Octreotidspiegels mit einem Maximum, das sich innerhalb einer Stunde nach Injektion einstellt. Dieser Anstieg ist gefolgt von einem allmählichen Absinken auf niedrige Wirkstoffspiegel, die innerhalb von 12 Stunden bis zum 7. Tag nach Injektion beobachtet werden. Danach steigt der Octreotidspiegel wieder, bis er ein dosisabhängiges Plateau zwischen dem 14. und dem 42.Tag nach Injektion erreicht hat, um danach allmählich abzufallen. Während der Plateauphase bleiben die täglichen Octreotidspiegel im Durchschnitt stabil und sind vergleichbar mit solchen nach kontinuierlicher s.c. Infusion (44). Daher ist eine stabile kontinuierliche Senkung von GH-und IGF-I-Spiegeln erst nach dreimaliger Injektion von Octreotid LAR zu erwarten.

Intramuskuläre Injektionen von Octreotid LAR 20 oder 30 mg haben bei ca. 50-60% der Patienten zu einer Kontrolle der GH-Sekretion über 28 bis 42 Tage nach Injektion geführt. (41,43).

In unserer Studie verglichen wir Octreotid LAR und Lanreotid PR hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit miteinander. Hierzu wurden drei akromegale Patienten zunächst mit Lanreotid 30 mg PR und anschließend ohne Auswaschphase mit Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg behandelt.

Alle drei Patienten waren mehrfach transphenoidal operiert, zwei Patienten konventionell bestrahlt und eine Patientin mit dem „Gamma Knife“ therapiert worden.

Alle waren anschließend zusätzlich jahrelang mit Somatostatinanaloga behandelt worden.

Trotz vieler Therapieversuche war nur einer der drei Patienten unter Lanreotid in einer biochemischen Remission. Patient GK, der mit sehr hohen GH- und IGF-I-Werten in die Studie eingetreten war, zeigte die größten Schwankungen der Werte sowohl unter Lanreotid als auch der während der Octreotidtherapie. Auch eine Dosiserhöhung von Octreotid zeigte bei ihm keine Besserung.

Bei Patientin HV, die zu Beginn der Studie bessere Ausgangswerte aufwies als Patient GK war es am Studienende zu keiner bedeutenden Änderung der Werte gekommen. Patientin AH, die mit verhältnismäßig niedrigen GH- und IGF-I-Werten in die Studie eingetreten war, zeigte als Einzige einen dauerhaften leichten Abfall der Werte, wobei bei ihr keine Dosiserhöhung von Octreotid vorgenommen wurde. Änderungen der HVL-Funktion konnten nicht beurteilt werden, da alle drei Patienten eine HVL-Insuffizienz aufwiesen.

In der Multizenterstudie von Chanson et al., in der auch unsere drei Patienten enthalten waren, wurde die Wirksamkeit von Octreotid LAR mit Lanreotid SR bei 125 Patienten mit Akromegalie verglichen. Alle Patienten waren vor Beginn der Studie bereits mit Lanreotid 30 mg SR vorbehandelt worden und wurden ohne Auswaschphase auf Octreotid 20 mg LAR umgestellt.

Bei der letzten Auswertung unter Lanreotid SR hatten 54 % der Patienten einen mittleren GH-Wert $\leq 2,5 \mu\text{g/L}$ und 14 % einen mittleren GH-Wert $\leq 1,0 \mu\text{g/L}$.

Nach dreimonatiger Behandlung mit Octreotid LAR stieg der Anteil der Patienten mit diesen Werten auf 68% und 35% an. Normalisierte IGF-I-Spiegel fanden sich bei 48% (=53 Patienten) der Patienten unter Lanreotid und bei 65% (=70 Patienten) nach dreimonatiger Therapie mit Octreotid.

Zusammenfassend war Octreotid 20 mg LAR als Monatsdepotform bedeutend wirksamer im Hinblick auf das Senken der GH- und IGFI-Werte als Lanreotid 30 mg SR, welches 2 bis 3 Mal im Monat verabreicht wurde (11).

Nach dreimonatiger Therapie mit Octreotid 20 mg LAR wurde bei einem Teil der Patienten eine Dosisanpassung vorgenommen. Bei Patienten mit einem mittleren GH-Spiegel $< 1,0 \mu\text{g/L}$ nach dreimonatiger Therapie mit Octreotid 20 mg LAR führte die Dosisreduktion auf 10 mg zu einem geringen, signifikanten Anstieg der mittleren GH- und IGF-I-Werte ($p=0.003$ und $< 0,001$). Nach sechs Monaten Therapiedauer blieb der mittlere GH-Wert $< 1,0 \mu\text{g/L}$ und der mittlere IGF-I-Spiegel im Normbereich. Patienten, deren GH-Werte zwischen $1,0$ und $2,5 \mu\text{g/L}$ schwankten, erhielten weiterhin 20 mg Octreotid LAR. Schließlich wurden Patienten, die GH-Werte $> 2,5 \mu\text{g/L}$ aufwiesen auf Octreotid 30 mg LAR umgestellt.

Der Teil der Patienten, die weiterhin 20 mg Octreotid LAR bekamen, zeigten einen geringen Anstieg der mittleren GH-Werte ($p=0,205$) und IGF-I-Werte ($p=0.019$) und ein Rückgang der normalisierten IGF-I-Werte.

Patienten, die auf 30 mg Octreotid LAR umgestellt wurden, zeigten einen signifikanten Abfall der mittleren GH-Werte ($p<0,001$) zwischen dem dritten und sechsten Therapiemonat. Jedoch blieb der mittlere IGF-I-Wert dieser Gruppe unverändert ($p=0.804$).

Unter der Therapie mit Lanreotid war es zu keiner signifikanten Änderung der GH- und IGF-I-Werte gekommen (Wilcoxon Test $p=0,801$ für GH und $p=0,187$ für IGF-I). Der letzte mittlere GH-Wert betrug unter Lanreotid SR $4,75 \pm 0,65 \mu\text{g/L}$. Nach dreimonatiger Therapie mit Octreotid LAR fiel er auf $3,4 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$ ab ($p<0.001$). Der letzte mittlere IGF-I-Wert unter Lanreotidtherapie lag bei $436 \pm 23 \mu\text{g/L}$ und bei $359,5 \pm 23 \mu\text{g/L}$ nach dreimaliger Octreotid LAR Injektion ($p<0,001$). 53 Patienten (48%) hatten unter Lanreotid einen IGF-I-Wert im Normbereich und 70 Patienten (65%) nach dreimaliger Injektion von Octreotid LAR ($p<0,001$).

Bei allen drei Gruppen lagen nach sechs Monaten Studiendauer die mittleren GH- und IGF-I-Werte unterhalb der Werte, die unter Lanreotid SR gemessen worden waren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patienten mit einer hohen Sensitivität für Octreotid LAR unter einer Dosis von 10 mg gute biochemische Resultate zeigen, während eine Dosisanpassung von 20 auf 30 mg bei einigen Patienten die GH-Werte noch weiter absenken kann.

Die Umstellung der Therapie von Lanreotid SR auf Octreotid LAR brachte einen signifikanten Abfall der mittleren GH- und IGF-I-Werte innerhalb einer Zeit von drei Monaten bei sowohl vorbestrahlten als auch nicht bestrahlten Patienten. Diese Ergebnisse sprechen gegen die Wahrscheinlichkeit, dass vorherige Strahlentherapie einen relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit dieser beiden Studienmedikamente hat.

Die typischen klinischen Zeichen der Akromegalie änderten sich im Verlauf der Studie nur geringfügig und blieben unbeeinflusst vom Abfall der IGF-I- und GH-Werte. Dies könnte man dadurch erklären, dass die Wirksamkeit von Lanreotid SR und Octreotid LAR bei der Symptomkontrolle der Akromegalie selbst bei mäßig erhöhten GH- und IGF-I-Werten gegeben ist. Die systemische Toleranz von Octreotid LAR war im allgemeinen gut.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen unter Lanreotid und Octreotid konnte nicht verglichen werden, da die Patienten außerhalb der Studie schon lange Zeit vorbehandelt waren. Im allgemeinen wurden beide Somatostatinanaloga gut vertragen.

Bei den Patienten GK und HV zeigten die IGFBP-3-Werte im Vergleich zum Studienbeginn am Ende der Studie einen leichten Abfall, während es bei der Patientin AH zu einem leichten Anstieg kam. Insgesamt blieben die Werte jedoch im gesamten Studienverlauf über dem Therapieziel von 5000 µg/L.

Alle drei Patienten zeigten diskrete Schwankungen der Blutzuckerkonzentration im Studienverlauf. Bei den Patienten GK und HV kam es zu einer geringfügigen Zunahme und bei Patientin AH zu einer leichten Abnahme der BZ- und HbA1c-Werte. Es ergaben sich jedoch keine wesentlichen Änderungen. Da Somatostatinanaloga die Insulinsekretion hemmen, könnte es während der Therapie zu einer herabgesetzten Glukosetoleranz und sogar einer Hyperglykämie kommen. Meistens führt jedoch die stärkere Suppression der antiinsulinären GH-Werte im Vergleich zu den Insulinspiegeln zu einer Verbesserung des Blutzuckers.

Bei allen drei Patienten war eine asymptomatische Cholezystolithiasis bekannt, bei Patientin AH waren am Ende der Studie weitere Konkremente dazugekommen. Patient GK klagte über Diarrhö unter Octreotid LAR Therapie.

In einer Studie von Sassolas ('92) kam es nach 6-monatiger Octreotid-Therapie bei bis zu 80% der Patienten zu einem Rückgang der Weichteilschwellungen. Vor Therapiebeginn hatten mehr als 50% der Patienten über Kopfschmerzen berichtet. Während der Therapie kam es bei bis zu 70% zu teilweiser bis kompletter Besserung dieses Symptoms. Diese Wirkung erklärt man sich durch die Bindung des Octreotid an Opioid- μ -Rezeptoren (23).

Bei 8 von 10 Patienten wurde eine Besserung oder eine völlige Beschwerdefreiheit des Karpaltunnelsyndroms beobachtet. Das Plasmavolumen, welches bei Akromegalen chronisch erhöht ist und Ursache einer Hypertonie sein kann, ging zurück während der antinatriuretische Faktor (ANF) nicht beeinflusst wurde. Zusätzlich ist innerhalb von 6 Monaten eine Besserung eines vorhandenen Schlafapnoesyndroms eingetreten.

Bei den meisten Patienten kommt es zu einer Verringerung der Gelenkschmerzen, einer Verbesserung der Schweißneigung und dem Rückgang einer Kardiomyopathie.

In einer Vergleichsstudie von Cozzi wurden 12 Patienten zunächst mit Lanreotid 30 mg SR in 7-21 tägigem Abstand und anschließend ohne Auswaschphase mit Octreotid LAR in den Dosierungen 30, 20 oder 10 mg in einem Abstand von 28 Tagen therapiert. Während der Lanreotid Therapie kam es bei einem Patienten und während der Octreotid Therapie bei vier Patienten zu einem Abfall der GH-Werte unter $2,5 \mu\text{g/L}$. Die IGF-I-Spiegel normalisierten sich unter Lanreotid bei vier Patienten und unter Octreotid bei fünf Patienten.

In einer weiteren Studie von Turner mit 10 Patienten lagen die GH-Werte unter Lanreotid 30 mg PR bei 77,8 % der Patienten unter $2,5 \mu\text{g/L}$ und 55,6 % der Patienten wiesen altersentsprechend normalisierte IGF-I-Spiegel auf. Unter der anschließenden Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg Therapie waren die GH-Werte bei 80% unterhalb $2,5 \mu\text{g/L}$ und 70% der Patienten hatten normalisierte IGF-I-Werte. Bei jedem Patienten war der GH-Spiegel unter Octreotid LAR 20 mg durchschnittlich niedriger als unter Lanreotid 30 mg PR.

Auch die IGF-I-Werte waren unter Octreotid LAR niedriger. Allerdings hatten viele Patienten schon zu Beginn der Studie verhältnismäßig niedrige GH-Spiegel (77).

Langzeitstudien haben gezeigt, dass Octreotid im allgemeinen gut toleriert wird. Die anfangs zu beobachtenden gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhö, Bauchkrämpfe und Flatulenz verschwinden oft Binnen einer Woche und einigen Monaten nach Therapiebeginn.

Die bei diesen Studien durchgeführten Gastroskopien ergaben mäßige bis schwere Formen von Gastritis, weshalb Patienten unter Octreotidtherapie engmaschig überwacht werden sollten.

Die häufigste Nebenwirkung der medikamentösen Therapieform ist die Gallensteinbildung. Die Inzidenz liegt nach einer Langzeittherapie mit Octreotid zwischen 40 und 50 %, wobei die meisten Patienten asymptomatisch sind (23).

Faktoren, die hauptsächlich für diese lithogene Eigenschaft des Medikamentes verantwortlich sind, sind eine Hemmung der Gallenblasenmotilität mit Stase der Gallenflüssigkeit und behinderter postprandialer Entleerung sowie Veränderungen in der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit.

Zu Verstopfungen der Injektionsnadel durch die Inhomogenität der Injektionslösung kam es fünfmal bei den Octreotid LAR-Injektionen in unserer Studie, weshalb eine erneute Injektion mit einer frischen Nadel erforderlich war.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es in der Literatur keine definitiven Angaben darüber, unterhalb welches Schwellenwertes des Lanreotidspiegels der therapeutische Effekt nicht mehr ausreichend gegeben sein soll (26).

In einer von Heron et al. durchgeführten Studie wurden bei zweimal im Monat verabreichten i.m. Injektionen von Lanreotid 30 mg SR Wirkstoffspiegel von knapp 1 µg/L gemessen, die in enger negativer Korrelation zu GH-Spiegeln standen. Angesichts dieser engen Korrelation ist es unnötig, bei Routineuntersuchungen an akromegalen Patienten eine Bestimmung des Wirkstoffspiegels vorzunehmen (26). Pharmakokinetische Studien deuten daraufhin, dass für eine optimale Wirkung ein Lanreotidspiegel zwischen 1 und 2 µg/l vorliegen muss (9).

In bisherigen Studien mit Lanreotid 30 mg PR sind unterschiedliche Angaben über die Normalisierung der Aktivitätsparameter zu finden. Zu einer Senkung der GH-Spiegel unter 5 µg/L kam es in einer Studie von Giusti et al. bei 85% und zu einer altersentsprechenden Normalisierung der IGF-I-Spiegel bei 38% der Patienten.

Hinsichtlich der IGFBP-3-Spiegel haben sich in unserer Studie unter beiden Therapieformen keine wesentlichen Änderungen ergeben. In anderen Studien zeigte sich ein signifikantes Absinken des IGFBP-3-Spiegels nach Lanreotid Therapie (26).

Von den bislang entdeckten sechs verschiedenen Formen der IGFbps hat das IGFBP-3 den größten Anteil im Blut. Der größte Teil des in der Zirkulation vorhandenen IGFs mit einem dreifach höheren Anteil an IGF-II als IGF-I liegt an IGFBP-3 gebunden und weniger als 1 % liegen in freier Form vor (59).

Zu den Funktionen des IGFBP-3 gehört neben der Bindung des IGF-I, was dessen Halbwertszeit verlängert, auch der Transport zu den Zielorganen (59). Neben zahlreichen anderen Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Leber- oder Nierenfunktion und Schilddrüsenhormone, welche die IGF-I und IGFBP-3 Spiegel beeinflussen, gilt das GH sicherlich als Hauptregulator beider Peptide. Allerdings wird die Erforschung des Zusammenhangs zwischen spontaner GH- Sekretion, IGF-I und IGFBP-3 dadurch erschwert, dass alle drei Parameter altersabhängig sind (7, 15).

Die Erkenntnis, dass IGF-I und IGFBP-3 Spiegel bei Akromegalen erhöht und bei GH-Mangel erniedrigt sind, lässt vermuten, dass GH eine wichtige Rolle in der Regulation dieser Peptide einnimmt. Typischerweise soll bei akromegalen Patienten das Verhältnis von IGF-I zu IGFBP-3 erhöht sein (59). Der Stellenwert des IGFBP-3 zur Beurteilung der Akromegalie ist fraglich, da sich keine zusätzlichen Informationen im Vergleich zum IGF-I ergeben.

Die akromegalen Symptome unserer Patienten haben sich unter Lanreotid Autogel im Vergleich zur Vorbehandlung erwartungsgemäß kaum geändert, da sich die biochemischen Parameter kaum verändert haben.

In bisher durchgeführten Studien wurde über eine Besserung der klinischen Symptome unter Lanreotid berichtet, wenn auch IGF-I-Spiegel normalisiert wurden (35,26,77).

So kam es in einer von Giusti et al. durchgeführten Studie zu einer Besserung der Gelenkschmerzen, des exzessiven Schwitzens, der Paraesthesien und Weichteilschwellungen.

In unserer Studie wurden fünf Patienten wegen arterieller Hypertonie und ein Patient wegen einer KHK schon seit mehreren Jahren medikamentös therapiert. Der Blutdruck hat sich im Verlauf der Studie weder bei den therapierten noch den unbehandelten Patienten wesentlich geändert, was auch in anderen Studien mit Lanreotid beobachtet wurde (26).

Zu geringfügigen Gewichtsschwankungen kam es in unserer Studie bei einzelnen Patienten.

Es ergaben sich keine Unterschiede in bezug auf Verträglichkeit und Nebenwirkungen zwischen den beiden Therapieformen. Sowohl Blutzucker- als auch HbA1c-Werte zeigten im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen. Zwei Patienten, die wegen eines Diabetes mellitus Typ II medikamentös behandelt wurden, zeigten keine Verschlechterung des Glukosestoffwechsels im Verlauf der Studie. Auch bei zwei Patienten mit grenzwertigen Glukosewerten ohne medikamentöse Therapie zeigte sich keine wesentliche Änderung im Kohlenhydrathaushalt.

In der Literatur finden sich zum Teil unterschiedliche Ergebnisse.

Manche Autoren berichten über einen geringfügigen Anstieg der HbA1c-Werte, eine Zunahme der Blutglukosekonzentration und eine Abnahme der Insulinspiegel unter Lanreotidtherapie (26).

In anderen Studien änderten sich Blutglukosespiegel und HbA1c-Werte weder unter Lanreotid- noch unter Octreotidtherapie (14,77).

Zur Kontrolle der Auswirkungen der Studienmedikation auf Parameter der Hämatologie und klinischen Chemie wurden im Studienverlauf ausführliche Laboruntersuchungen durchgeführt.

Weder unter den beiden Therapieformen von Lanreotid noch unter Octreotid ergab sich ein Hinweis auf wesentliche Veränderungen der Laborparameter. Eventuelle Abweichungen über die Normgrenzen hinaus waren schon vor Beginn der Studie aufgetreten. Ein Patient wies wegen eines vorbekannten Morbus Meulengracht erhöhte Werte für das Gesamtbilirubin auf.

In anderen Studien mit Lanreotid oder Octreotid wurden ebenfalls keine Auswirkungen auf Parameter der Hämatologie und Klinischen Chemie beobachtet (26,47,77). In einer Studie von Kvistborg et al. wurde über das Auftreten von Anämie und Vitamin-B12-Mangel bei einem Patienten unter Octreotid LAR berichtet (41).

Eine Gastroskopie bei diesem Patienten erbrachte keine pathologischen Befunde. In anderen Studien kam es unter Octreotidtherapie malassimilationsbedingt zu einem leichten sekundären Hyperparathyreoidismus bei akromegalen Patienten (26). In unserer Studie zeigte das Blutbild bei keinem der Patienten Auffälligkeiten. Allerdings wurden keine Gastroskopien oder Bestimmungen des Vitamin-B12-Spiegels durchgeführt.

Um eventuelle Veränderungen des übrigen Hormonhaushaltes im Verlauf der Studie erfassen zu können, wurden bei unseren Patienten Parameter der Endokrinologie bestimmt. Dazu zählten Schilddrüsenwerte, Sexualhormone, Gonadotropine, Cortisol und Prolaktin.

Vier Patienten unserer Studie wurden seit vielen Jahren wegen einer postoperativen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz substituiert. Daher war bei diesen Patienten eine Beurteilung der endogenen Hypophysenvorderlappenfunktion nicht möglich.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass es unter Lanreotid 30 mg PR zu keiner Beeinflussung des Prolaktin- oder Cortisolspiegels oder der Schilddrüsenhormone einschließlich des TSH kommt (26). Weder unter Lanreotid noch unter Octreotidtherapie wurden Veränderungen der Schilddrüsenmorphologie beobachtet (26,45).

Die in der Literatur am häufigsten diskutierte gastrointestinale Nebenwirkung der Somatostatinanaloga ist die Entstehung von Gallensteinen. In vielen Studien mit Lanreotid und Octreotid wurde darüber berichtet (68,54,26,77).

Die Patienten in unserem Kollektiv der Autogel-Studie waren nach mehrjähriger Therapie mit Somatostatinanaloga in die Studie eingetreten und hatten bereits Gallensteine. Bei den meisten Patienten kam es im Studienverlauf weder zu einer Zunahme der Anzahl noch der Größe der vorhandenen Gallensteine.

Nur bei einem Patienten, der zuvor keine Gallensteine aufwies, wurde nach Lanreotid 30 mg PR und Lanreotid Autogel Therapie ein Gallenblasenkonkrement entdeckt, was die lithogene Eigenschaft von Lanreotid bestätigt.

Durch eine Hemmung der Gallenblasenentleerung und der Ausschüttung von prokinetischen Substanzen wie Cholezystokinin und eine vermehrte Bildung von Desoxycholsäure kommt es zu einer Förderung der Bildung von Cholesterinkristallen, die sich in der Gallenblase zu Steinen formen (42).

Manche Autoren berichten jedoch, dass es in ihrem Patientenkollektiv weder unter Lanreotid noch unter Octreotid zur Gallensteinbildung gekommen ist (14).

Zu weiteren gastrointestinalen Nebenwirkungen der Somatostatinanaloga zählen abdominelle Beschwerden. Bei drei von elf Patienten der Lanreotid Autogel Studie waren Diarrhö bzw. weicher Stuhl unter beiden Therapieformen aufgetreten, wobei die Intensität der Symptome hinsichtlich der Therapie keine Unterschiede zeigte.

Eine Patientin berichtete im Verlauf der Studie über Übelkeit und Obstipation, worunter sie jedoch schon vor Beginn der Studie litt. Lediglich bei einem Patienten, der nach den Injektionen öfters über Diarrhö berichtet hatte, kam es einmalig unter Lanreotid Autogel Therapie zu leichter Übelkeit ein paar Stunden nach Injektion der Studienmedikation.

Andere Studien berichten über das Auftreten von Meteorismus, leichter Diarrhö, mäßiger Obstipation, leichten Bauchschmerzen und sporadisch vorkommender Übelkeit und Erbrechen unter Lanreotid Therapie (26,77).

Auch unter Octreotid wurden abdominelle Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhö, Bauchkrämpfe und Meteorismus beobachtet, die jedoch meist bis zu einem Monat nach Therapiebeginn verschwanden (65,43).

Alle Patienten unserer Studie berichteten über ziehende Schmerzen sowohl während der intramuskulären Injektion von Lanreotid 30 mg PR als auch während der glutäalen subkutanen Injektion von Lanreotid Autogel.

Nur ein Patient verspürte einmalig nach einer Lanreotid Autogel - Injektion ein bis zwei Tage lang leichte Schmerzen an der Injektionsstelle. Im gesamten Studienverlauf kam es zu keinen anderen lokalen Veränderungen wie Rötung, Schwellung, Juckreiz oder Hämatombildung. Auch sind keine ernsten Nebenwirkungen wie Abszesse oder Verletzungen von Gefäßen oder Nerven aufgetreten.

Eine langsame Applikation der Studienmedikation wurde von vielen Patienten als angenehmer empfunden, was auch in früheren Studien zu einer Reduktion der Schmerzen während und nach Injektion beigetragen hatte (65).

Durch die neue Darreichungsform des Lanreotid Autogel als Fertigspritze in Gelform fiel einerseits das vorherige Mischen der Trockenphase mit der Lösung weg, andererseits war durch die Homogenität der Substanz eine bessere und effektivere Applikation gewährleistet als bei den Lanreotid 30 mg PR Injektionen.

Hingegen kam es während der Applikation von Octreotid LAR durch die Inhomogenität der Substanz nach dem Anmischen hin und wieder zu einem Verstopfen der Injektionsnadel, was einen Nadelwechsel und eine erneute Injektion erforderlich machte. Auch in anderen Studien mit Octreotid LAR wurde dieselbe Erfahrung gemacht (77).

Zum jetzigen Zeitpunkt können weitere mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Somatostatinanaloga noch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dies muss in künftig durchzuführenden Studien evaluiert werden.

Kriterien für eine laborchemische Heilung der Erkrankung werden in der Literatur unterschiedlich definiert. Manche Autoren geben GH-Werte von $< 5 \mu\text{g/L}$ (77, 69) und eine GH-Suppression auf Werte unter $2 \mu\text{g/L}$ nach 75 g Glukose-Belastung an (49). Andere sprechen dann von laborchemischer Remission, wenn sich IGF-I-Werte normalisieren und GH-Werte unmessbar gering sind (3). Bates et al. haben beschrieben, dass eine Herabsetzung der GH-Werte auf unter $2 \mu\text{g/L}$ zu einer Senkung der Mortalität führt, die derjenigen der Allgemeinbevölkerung entspricht (3). Kaltsas et al. behaupten, dass sowohl eine Normalisierung der IGF-I-Spiegel als auch postoperative GH-Werte von durchschnittlich weniger als $2 \mu\text{g/L}$ mit normalen Sterberaten einhergehen (38).

Nach den Consensus-Kriterien besteht das Therapieziel darin, sowohl GH-Werte nach oraler Glucosebelastung auf unter $1 \mu\text{g/L}$ zu senken als auch alters- und geschlechtsspezifische IGF-I-Werte zu erreichen (27).

Für den Vergleich zweier unter gleichen Bedingungen durchgeführter Studien sind außer der Krankheitsdauer der Akromegalie die Höhe des GH vor Therapiebeginn, die verschiedenen angewandten Therapieformen vor Beginn der medikamentösen Therapie und das Alter sowie die Anzahl der Patienten von Bedeutung. Ein Vergleich der GH-Werte ist dadurch erschwert, dass früher (bis 1990) Radioimmunoassays (RIA) mit polyklonalen Antikörpern verwendet wurden und jetzt vorwiegend immunometrische Assays mit monoklonalen Antikörpern verwendet werden, die teilweise um das 2- bis 6-fache niedrigere GH-Spiegel messen als die RIA's.

Daher sollte ein neuer Assay für GH an dem polyklonalen RIA kalibriert werden, um die gemessenen GH-Werte grob vergleichen zu können. Somit ist ein Therapieziel des GH von $< 2,5 \mu\text{g/l}$ problematisch, wenn die Messung mit moderner IRMA-Technik erfolgt.

Im allgemeinen sollte mit einer medikamentösen Therapie erst nach einer erfolglosen Operation mit Restadenom oder bei Vorliegen von invasiven nicht operablen Tumoren begonnen werden. Bei Nichtbehandlung der Akromegalie droht den Patienten eine verkürzte Lebenserwartung durch eine hohe Komplikationsrate. Daher ist eine frühe Diagnosestellung die beste Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie und normale Lebenserwartung des Patienten. Für die Früherkennung dieser Erkrankung ist es nicht nur von Bedeutung, das ärztliche Auge hierfür zu sensibilisieren, sondern es ist ebenso wichtig, Patienten und Angehörige durch Informationsveranstaltungen auf mögliche Hinweise und Zeichen aufmerksam zu machen, die auf den Beginn der Akromegalie hindeuten.

5. Zusammenfassung

Nach Diagnosestellung der Akromegalie gilt die transssphenoidale Adenomexstirpation immer noch als die Therapie der ersten Wahl. Erst wenn diese Therapie nicht zum gewünschten Erfolg führt, werden je nach Fall eine Strahlentherapie oder medikamentöse Therapieformen in Betracht gezogen. Findet keine Behandlung dieser Erkrankung statt, drohen dem Patienten durch Folgeerkrankungen und Komplikationen hervorgerufene erhöhte Morbidität und Mortalität, die mehrfach über derjenigen der Allgemeinbevölkerung liegen. Als medikamentöse Therapieformen fanden bisher Dopaminagonisten, wie z.B. Bromocriptin oder Cabergolin, Somatostatinanaloga wie Octreotid oder Lanreotid und neuerdings auch GH-Antagonisten Verwendung.

Octreotid wird seit Beginn der 80 er Jahre für die Therapie der Akromegalie verwendet und kam bisher in verschiedenen Darreichungsformen zur Anwendung. Als subkutane Injektionen wurde es von akromegalen Patienten wie eine Insulininjektion bis zu dreimal täglich gespritzt. Später entwickelte Depotformen von Octreotid, die in verschiedenen Dosierungen erhältlich sind und intramuskulär appliziert werden, erlauben es, die Injektionsintervalle auf bis zu 28 Tage zu verlängern.

Im Rahmen einer Multizenterstudie behandelten wir drei schwer therapierbare akromegale Patienten zunächst mit Lanreotid 30 mg PR und anschließend mit Octreotid 20 bzw. 30 mg. Unter Lanreotid 30 mg PR lagen bei zwei Patienten die GH-Werte unter 2,5 µg/L, während ein Patient Werte über 2,5 µg/L aufwies. Nach Octreotid LAR 20 bzw. 30 mg kam es bei allen drei Patienten zu einer Senkung der GH-Werte. Nur bei einer Patientin kam es im Studienverlauf zu altersentsprechend normalisierten IGF-I-Spiegeln.

Lanreotid, welches erst ein gutes Jahrzehnt in der Behandlung der Akromegalie im Einsatz ist, wurde anfangs als Depotpräparat in der Dosierung Lanreotid 30 mg PR in Abständen von 7, 10 oder 14 Tagen intramuskulär verabreicht. Das neu entwickelte Lanreotid Autogel ist in den Dosierungen 60, 90 und 120 mg verfügbar und wird alle 28 Tage subkutan appliziert. Es besitzt bei geringerem Injektionsvolumen eine völlig andere Galenik als Lanreotid und Octreotid.

Lanreotid Autogel wurde in unserer Studie elf Patienten mit aktiver Akromegalie verabreicht. Nach dreimaliger subkutaner Applikation von Lanreotid Autogel hatten 7 von 11 Patienten GH-Werte $< 2,5 \mu\text{g/L}$ und 3 von 11 Patienten altersentsprechend normalisierte IGF-I-Spiegel. Im Vergleich dazu hatten unter Lanreotid 30 mg PR 9 von 11 Patienten GH-Werte $< 2,5 \mu\text{g/L}$ und bei 3 von 11 Patienten lagen die IGF-I-Werte im Normbereich. Mit einer Erhöhung der Dosis des Lanreotid Autogel kann eine leichte weitere Senkung der GH- und IGF-I-Werte bei denjenigen Patienten erreicht werden, die keine Normalisierung ihrer Aktivitätsparameter gezeigt haben.

Die wichtigste Nebenwirkung von Octreotid und Lanreotid ist ihre lithogene Eigenschaft. Auch in unserer Studie kam es zu einer Neubildung bzw. Vermehrung von Gallenblasenkonkrementen, weshalb eine sonographische Kontrolle vor und nach Therapie mit Somatostatinanaloga sinnvoll ist. Als weitere Nebenwirkung wurde in bisherigen Studien über abdominelle Beschwerden berichtet, die auch in unserer Studie beobachtet wurden. In unserer Studie kam es weder unter Lanreotid noch unter Octreotid zu ernstesten Nebenwirkungen. Die Beeinflussung des Glukosehaushalts durch Somatostatinanaloga wurde in der Literatur mehrfach beschrieben. Therapiebegleitend ist die Überwachung des Blutzuckerspiegels daher sinnvoll.

Lanreotid Autogel ist ebenso gut verträglich und genauso wirksam in der Senkung der Aktivitätsparameter wie die übrigen Vorläuferpräparate von Lanreotid. Durch die subkutane Applikationsform als Depotpräparat und das geringere Injektionsvolumen bei konstanter Freisetzung bringt es einen großen Vorteil gegenüber den Vorläuferformen mit sich.

6. Literaturverzeichnis

1. Abs R., Verhelst J. et al. (1998)
Cabergoline in the Treatment of Acromegaly: A Study in 64 Patients
J Clin Endocrinol Metab 83:374-378
2. Baldelli R., Colao A., Razzore P. et al. (2000)
Two-Year Follow-Up of Acromegalic Patients Treated with Slow Release
Lanreotide (30 mg)
J Clin Endocrinol Metab 85: 4099 - 4103
3. Bates A.S., Van't Hoff W. et al. (1995)
Does Treatment of Acromegaly Affect Life Expectancy ?
Metabol 44 (Suppl.1): 1-5
4. Bengtsson B., Edén S., Ernest I. et al. (1988)
Epidemiology and Long-term Survival in Acromegaly
Acta Med Scand 223: 327-335
5. Berneis K., Keller U. (1996)
Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect
Bailliere's Clin Endocrinol and Metab Vol 10 No 3, Jul. 1996
6. Biermasz N.R., Dulken H., Roelfsema F. (2000)
Ten-Year Follow-Up Results of Transphenoidal Microsurgery in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 85: 4596 - 4602
7. Blum W.F., Albertsson-Wikland K. et al. (1993)
Serum Levels of Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) and IGF Binding Protein 3
Reflect Spontaneous Growth Hormone Secretion
J Clin Endocrinol Metab 76: 1610-1615
8. Cannavò S., Fazio R., Squadrito S., Trimarchi F. (1997)
Octreotide and Lanreotide Treatment in Active Acromegaly (letter)
J Clin Endocrinol Metab 82: 2376-2377
9. Caron Ph., Beckers A., Cullen D.R. et al. (2002)
Efficacy of the New Long-Acting Formulation of Lanreotide (Lanreotide
Autogel) in the Management of Acromegaly
J Clin. Endocrinol Metab 87(1): 99-104
10. Chanson P. (1997)
Predicting the effects of long-term medical treatment in acromegaly
At what cost? For what benefits?
Eur J Endocrinol 133: 359-361

11. Chanson P., Boerlin V., Ajzenberg C., Bachelot Y. et al. (2000)
Comparison of actreotide acetate LAR und lanreotide SR in patients with Acromegaly
Clin Endocrinol 53; 577-586
12. Colao A., Ferone D., Cappabianca P. et al. (1997)
Effect of Octreotide Pretreatment on Surgical Outcome in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 82: 3308-3314
13. Coy David H., Taylor John E. (1996)
Receptor-Specific Somatostatin Analogs: Correlations with biological activity
Metab 45 (Suppl 1): 21-23
14. Cozzi R., Dallabonzana D., Attanasio R., Barausse M., Oppizzi G. (1999)
A comparison between octreotide-LAR and lanreotide-SR in the chronic treatment of Acromegaly
Eur J Endocrinol 141:267-271
15. Donaghy A.J., Baxter R.C. (1996)
Insulin-like growth factor bioactivity and its modification in growth hormone resistant States
Baillière's Clin Endocrinol Metab 10: 421-436
16. Drange M.R., Melmed S. (1998)
Long-Acting Lanreotide Induces Clinical and Biochemical Remission of Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 83: 3104-3109
17. Drange M.R. and Melmed S. (1999)
Molecular Pathogenesis of Acromegaly
Pituitary 2: 43 – 50
18. Duncan E., Wass J.A.H. (1999)
Acromegaly and its investigation
Clin Endocrinol 50: 285-293
19. Ezzat S., Melmed S. (1991)
Are Patients with Acromegaly at Increased Risk for Neoplasia?
J Clin Endocrinol Metab 72: 245-249
20. Farooqi S., Bevan J.S., Sheppard M.C. et al. (1999)
The Therapeutic Value of Somatostatin and its Analogues
Pituitary 2: 79 – 88
21. Flogstad A., Halse J., Bakke S. et al. (1997)
Sandostatin LAR in Acromegalic Patients
J Clin Endocrinol Metab 81:23-28

22. Fredstorp L., Kutz K., Werner S. (1994)
Treatment with octreotide and bromocriptine
in patients with acromegaly
Clin Endocrinol 41: 103-108

23. Frohman L.A. (1991)
Therapeutic Options in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 72: 1175-1181

24. Gargosky S.E., Hasegawa T., Tapanainen P. et al. (1993)
Urinary Insulin-Like Growth Factors (IGF) and IGF-Binding Proteins in Normal
Subjects, Growth Hormone Deficiency and Renal Disease
J Clin Endocrinol Metab 76: 1631-1637

25. Gargosky S.E., Wilson K.F., Fielder P.J., Vaccarello M.A. et al. (1993)
The Composition and Distribution of Insulin-Like Growth Factors (IGFs) and
IGF-Binding Proteins (IGFBPs) in the Serum of Growth Hormone Receptor-
Deficient Patients: Effects of IGF-I Therapy on IGFBP-3
J Clin Endocrinol Metab 77: 1683-1689

26. Giusti M., Gussoni G., Cuttica C.M. et al. (1996)
Effectiveness and Tolerability of Slow Release Lanreotide Treatment in Active
Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 81: 2089-2097

27. Giustina A., Barkan A., Casanueva F.F. et al. (2000)
Criteria for Cure of Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 85: 526 – 529

28. Grass P., Marbach P., Bruns C., Lancranjan I. (1996)
Sandostatin LAR in Acromegaly
Metabol 45: 8; (Suppl.1): 27-30

29. Guillemin R. (1992)
Somatostatin: The Early Days
Metabol 41: 9; (Suppl 2): 2-4

30. Gutt B., Bidlingmaier M., et al (2004)
Four-Year Follow-Up of Acromegalic Patients Treated with the New Long-acting
formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel)
Exp. Clin Endocrinol Diabetes 2005 ; 113 : 139 -145

31. Gutt B., Hatzack C. et al. (2001)
Conventional pituitary irradiation is effective in normalising
plasma IGF-I in patients with acromegaly
Eur J Endocrinol 144:109-116

32. Gutt B., Biering H., Bullmann C. et al. (2000)
Treatment of 23 patients with acromegaly with Lanreotide Autogel
Exp. Clin Endocrinol Diabetes 108; (Suppl.1) :186
33. Harris A.G., Weeke J., Christensen S.E. et al. (1992)
Preliminary Results With Sandostatin Nasal Powder in Acromegalic Patients
Metabol 41; (Suppl.2): 72-75
34. Hensen J., Henig A., Fahlbusch R. et al. (1999)
Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the
Immediate course after transphenoidal surgery for pituitary adenomas
Clin Endocrinol 50: 431 - 439
35. Heron I., Thomas F., Dero M. et al. (1993)
Pharmacokinetics and Efficacy of a Long-Acting Formulation of the New
Somatostatin Analog BIM 23014 in Patients with Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 76: 721-727
36. Holdaway I.M., Rajasoorya C. (1999)
Epidemiology of Acromegaly
Pituitary 2: 29 – 41
37. Jackson I.M.D., Noren G. (1999)
Role of Gamma Knife Radiosurgery in Acromegaly
Pituitary 2: 71 – 77
38. Kaltsas G.A., Isidori A.M., Florakis D. et al. (2001)
Predictors of the Outcome of Surgical Treatment in Acromegaly and the Value of the
Mean Growth Hormone Day Curve in Assessing Postoperative Disease Activity
J Clin Endocrinol Metab 86: 1645 - 1652
39. Klibanski A., Zervas N.T. (1991)
Diagnosis and Management of Hormone-Secreting Pituitary Adenomas
N Engl J Med 324: 822-829
40. Kuhn J.M., Basin C., Mollard M., De Rouge B. et al. (1992)
Effects of the new somatostatin analogue (BIM 23014) on blood glucose homeostasis
in normal men
Eur J Clin Invest 22: 793-799
41. Kvistborg Flogstad A. et al. (1997)
Sandostatin LAR in Acromegalic Patients : Long Term Treatment
J Clin Endocrinology and Metab 81 :23-28
42. Lamberts S.W.J., van der Lely A., de Herder W.W. (1995)
Clinical and Medical Diagnosis of Acromegaly
Metabol 44 (Suppl 1): 15-17

43. Lamberts S.W.J., van der Lely A.J. et al (1996)
Octreotide
N Engl J Med 334:246-252
44. Lancranjan I., Bruns C., Grass P., Jaquet P. et al. (1995)
Sandostatin LAR : Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Tolerability
in Acromegalic Patients
Metabol 44; 1; (Suppl.1): 18-26
45. Lancranjan I., Bruns C., Grass P., Japuet P. et al. (1996)
Sandostatin LAR : A Promising Therapeutic Tool in the Management of Acromegalic
Patients
Metabol 45: 8: (Suppl.1): 67-71
46. Lely van der A.J., Herder et al. (1999)
New medical treatment for acromegaly
Pituitary 1999;2:89-92
47. Lin J., Lee S., Weng H. (1999)
An open, Phase III Study of Lanreotide (Somatuline PR) in the Treatment of
Acromegaly
Endocrine J 46: 193-198
48. Marbach P., Briner U., Lemaire M., Schweitzer A., Terasaki T. (1992)
From Somatostatin to Sandostatin: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics
Metabol 41 (Suppl.2): 7-10
49. Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F. et al. (2002)
Consensus Guidelines for Acromegaly Management
J Clin Endocrinol Metab 87(9): 4054-4058
50. Melmed S. (1990)
Acromegaly
N Engl J Med 322: 966-977
51. Melmed S., Jackson I., Kleinberg D., Klibanski A. (1998)
Current treatment guidelines for acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 83: 2646-2652
52. Melmed S., Ho K., Klibanski A., Reichlin S., Thorner M. (1995)
Recent Advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 80: 3395-3402
53. Melmed S. (1995)
Comprehensive Management of Acromegaly
Metabol 44 (Suppl.1): 27-30

54. Newman C.B., Melmed S., George A. et al. (1998)
Octreotide as primary Therapy for acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 83: 3034-3040
55. Nielsen S., Mellekjaer S., Rasmussen L.M. et al. (1998)
Gene Transcription of Receptors for Growth Hormone-Releasing Peptide and Somatostatin in Human Pituitary Adenomas
J Clin Endocrinol Metab 83: 2997-3000
56. Oppizzi G., Petroncini M.M., Dallabonzana D. et al (1986)
Relationship between Somatomedin-C and Growth Hormone Levels in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 63: 1348-1353
57. Orme S.M., McNally R.J.Q., Cartwright R.A. et al. (1998)
Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 83: 2730-2734
58. Peacey S.R., Shalet S.M. (1999)
Growth Hormone Pulsatility in Acromegaly Following Radiotherapy
Pituitary 2: 63 - 69
59. Rajaram S., Baylink D.J., Mohan S. (1997)
Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids
Endocrine Reviews 18: 801-831
60. Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P. et al. (1994)
Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly
Clin. Endocrinol 41: 95 – 102
61. Ray D., Melmed S. (1997)
Pituitary cytokine and growth factor expression and action
Endocrine Reviews 18: 206-228
62. Renehan A.G., Pudhupalayan B., Painter J.E. et al. (2000)
The Prevalence and Characteristics of Colorectal Neoplasia in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 85: 3417 - 3424
63. Rodrigues E.A., Caruana M.P., Lahiri A. et al. (1989)
Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly
Br. Heart 62: 185-194
64. Roith D. (1997)
Insulin-like growth factor
N Engl J Med 336 Nr. 9: 633-640
65. Sassolas G. (1992)
The Role of Sandostatin in Acromegaly
Metabol 41; (Suppl 2): 39-43

66. Sassolas G. and Melmed S. (1992)
Basic Somatostatin Research
Metabol 41; (Suppl 2): 11-16
67. Sassolas G., Khalfallah Y., Chayvialle J.A., Cohen R. et al. (1989)
Effects of the Somatostatin Analog BIM 23014 on the Secretion of Growth Hormone,
Thyrotropin, and Digestive Peptides in Normal Men
J Clin Endocrinol Metab 68: 239-246
68. Sassolas G., Harris A.G., James-Deidier A. et al. (1990)
Long Term Effect of Incremental Doses of the Somatostatin Analog SMS 201-995 in
58 Acromegalic Patients
J Clin Endocrinol Metab 71: 391-397
69. Serri O., Somma M., Comtois R. et al. (1985)
Acromegaly : Biochemical Assessment of Cure after Long Term Follow-Up of
Transphenoidal Selective Adenectomy
J Clin Endocrinol Metab 61: 1185-1189
70. Sheaves R. (1999)
A History of Acromegaly
Pituitary 2: 7 - 28
71. Shimon I., Melmed S. (1998)
Management of Pituitary Tumors
Ann Intern Med 129: 472-483
72. Spada A., Bassetti M., Gil-del-Alamo P. et al. (1995)
Etiology of Acromegaly: A Molecular Biological Approach
Metabol 44 (Suppl. 1): 31-33
73. Stewart P.M., Stewart S.E. et al. (1999)
Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot
Injection form of octreotide (Sandostatin-LAR)
Clin Endocrinol 50: 295-299
74. Strassburger C.J., Wu Z., Pflaum C.D., Dressendörfer R.A. (1996)
Immunofunctional Assay of Human Growth Hormone (hGH) in Serum
J Clin Endocrinol Metab 81: 2613-2620
75. Tauber J.P., Babin Th., Tauber M.T. et al. (1989)
Long term effects of continuous subcutaneous infusion of the somatostatin analog
Octreotide in the treatment of acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 68: 917-923
76. Toogood A.A., Thorner M.O. (2001)
Ghrelin, not just another growth hormone secretagogue
Clin Endocrinol 55: 589-591

77. Turner H.E., Vadivale A., Keenan J., Wass J.A.H. (1999)
A Comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly
Clin Endocrinol 51: 275-280
78. Vance M.L., Harris A.G. (1991)
Long term Treatment of 189 Acromegalic Patients with the Somatostatin Analog
Octreotide
Arch Intern Med 151: 1573-1578
79. Werder K.v. (1998)
Klinische Neuroendokrinologie
Springer Verlag, 1998

11. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
B	Bromocriptin
BIM 23014	Lanreotid
BZ	Blutzucker
E2	Östradiol
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Tetrajodthyroxin
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin
HHL	Hypophysenhinterlappen
HK	Hämatokrit
HVL	Hypophysenvorderlappen
i.m.	intramuskulär
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGFBP	Insulin-like Growth Factor Binding Protein
INJ	Injektion
IRMA	immunoradiometrischer Assay
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAN oder L	Lanreotid
LAN 2 Wochen	Lanreotid-2 Wochenform, 30 mg, 7-14 d
LAN 1 Monat	Lanreotid-1 Monatsform, 40 oder 60 mg
LAN Autogel	Lanreotid-1 Monatsgelform, 60, 90 oder 120 mg
LAR	long acting repeatable
LH	Luteinisierendes Hormon
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
Oct	Octreotid
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PR	Prolonged release
s.c.	Subkutan
SAS	Sandostatin LAR
SMS	Somatostatinrezeptoren
SMS 201-995	Octreotid
SR	Slow release

Tf
TRH
Ts
TSH

transfrontal
Thyreotropin Releasing Hormone
transphenoidal
Thyreoidea Stimulierendes Hormon

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Jochen Schopohl danke ich für die hervorragende kollegiale Betreuung und die Korrektur dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. med. M. Gottschalk für die geduldige Einarbeitung in die Thematik der Arbeit und Herrn Dr. med. W. Maier für das Korrekturlesen sowie der gesamten Arbeitsgruppe Endokrinologie für die Hilfsbereitschaft während meiner Tätigkeit.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des endokrinologischen Labors für die stets freundliche Unterstützung und den Mitarbeiterinnen der Tagesklinik für ihre wertvolle Hilfsbereitschaft bei der Patientenbetreuung.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	E r t e k i n
Vorname	Ayse
Geburtsdatum und -ort	17.03.65 in Ayvalik/Türkei

Schulbildung

1972 - 1977	Grundschule Neufahrn b. Freising
1977 - 1983	Dom-Gymnasium Freising Abschluss: Mittlere Reife
1983 - 1985	Fremdspracheninstitut der Landeshauptstadt München Ausbildung zur Fremdsprachenassistentin
1989 - 1991	Städtisches Abendgymnasium für Berufstätige München Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

WS 93 bis WS 00	Ludwig-Maximilians-Universität München: Humanmedizin
09/96	Ärztliche Vorprüfung
09/97	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/99	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/00	Ärztliche Prüfung

Praktisches Jahr

10/99 - 02/99	1. Terial: Medizinische Klinik Innenstadt, München
02/00 - 05/00	2. Terial: Chirurgische Klinik Innenstadt, München
05/00 - 09/00	3. Terial: Dermatologische Klinik Innenstadt, München

Berufstätigkeit

1985 - 1993	Bürokauffrau bei Firma Pepperl & Fuchs in München
03/02 - 09/02	Ärztin im Praktikum Zentralklinikum Augsburg, II. Med. Klinik Abteilung Hämatologie/Onkologie
10/02 - 08/03	Ärztin im Praktikum Privatklinik Josephinum, München Abteilung Gastroenterologie Abteilung Chirurgie
seit 02/04	Assistenzärztin Krankenhaus Leutkirch im Allgäu Abteilung Innere Medizin