

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

**MEDIKAMENTÖSE LANGZEITTHERAPIE AKROMEGALER PATIENTEN
MIT LANREOTID AUTOGEL**

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

vorgelegt von

Konrad Michael Kretschmar

aus

Leipzig

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. J. Schopohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Koletzko, PD Dr. Chr. Auernhammer

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. B. Gutt / Dr. B. Steffin

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2008

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	6
1.1	DEFINITION DER AKROMEGALIE	6
1.2	EPIDEMIOLOGIE DER AKROMEGALIE	9
1.3	ÄTIOLOGIE DER AKROMEGALIE	9
1.3.1.1	Physiologie des Wachstumshormons	10
1.3.1.2	IGF-1	11
1.3.1.3	Regulation der GH-Sekretion	12
1.3.1.4	Pathophysiologie der Akromegalie	14
1.4	KLINIK DER AKROMEGALIE	15
1.4.1	Allgemeine Symptome	16
1.4.2	Lokale Kompressionssymptome	18
1.4.3	Metabolische Veränderungen	19
1.4.4	Veränderungen an Herz und Kreislauf	19
1.4.5	Respiratorische Veränderungen	20
1.4.6	Neurologische Symptome	20
1.4.7	Malignome	21
1.5	DIAGNOSTIK DER AKROMEGALIE	21
1.6	THERAPIE	22
1.6.1	Operative Behandlung	23
1.6.2	Strahlentherapie	24
1.6.3	Medikamentöse Therapie	25
1.7	ZIEL DER ARBEIT	29
2	PATIENTEN UND METHODIK	30
2.1	PATIENTEN	30
2.2	STUDIENMEDIKATION	32
2.3	STUDIENDESIGN	33
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	33
2.3.2	Zeitlicher Ablauf der Studie	35
2.3.3	Untersuchungen	40
2.3.3.1	Klinische Untersuchungen	40
2.3.4	Laboruntersuchungen	41
2.3.4.1	Parameter der Akromegalieaktivität	41
2.3.4.2	Lanreotidspiegel	42
2.3.4.3	Parameter der übrigen hypophysären Funktion	42
2.3.4.4	Parameter des Glukosestoffwechsels	42

2.3.4.5	Routinelaborwerte	42
2.3.4.6	Endokrine Assays	43
2.3.5	<i>Technische Untersuchungen</i>	44
2.3.5.1	Oberbauchsonographie.....	44
2.3.5.2	Kernspintomographie der Sellaregion.....	44
2.3.5.3	EKG.....	45
2.3.5.4	UKG	45
2.4	DATENAUSWERTUNG UND STATISTIK.....	45
3	ERGEBNISSE	47
3.1	VERLAUF DER KLINISCHEN AKTIVITÄT DER AKROME GALIE.....	47
3.1.1	<i>Symptomatik, Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpergewicht</i>	47
3.1.2	<i>Aktivitätsparameter der Akromegalie</i>	51
3.1.2.1	Wachstumshormon (hGH) und Wachstumshormon-bindendes Protein (GHBP)	51
3.1.2.2	Insulin-like Growth Faktor-1 (IGF-1), IGF-Binding Protein 3 (IGFBP-3) und acid-labile subunit (ALS).....	57
3.1.3	<i>FSH,LH, Prolaktin</i>	65
3.1.4	<i>Ausgewählte Serumlaborparameter</i>	67
3.1.4.1	Fettstoffwechsel	67
3.1.4.2	Vitamin B12 und Folsäure.....	69
3.2	NEBENWIRKUNGEN UNTER DER THERAPIE MIT LANREOTID AUTOGEL	71
3.2.1	<i>Glukose-Stoffwechsel</i>	71
3.2.2	<i>Leberzellschäden</i>	72
3.2.3	<i>Gastrointestinale Nebenwirkungen</i>	73
3.2.4	<i>Affektionen am Applikationsort</i>	73
3.3	APPARATIVE UNTERSUCHUNGEN	74
3.3.1	<i>Kernspintomographie</i>	74
3.3.2	<i>Oberbauchsonographie</i>	75
3.3.3	<i>Echokardiographie</i>	76
3.3.4	<i>Elektrokardiographie</i>	77
4	DISKUSSION	78
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	78
4.2	BEZUGNAHME AUF DIE LITERATUR	81
4.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	87
5	ZUSAMMENFASSUNG	89
6	LITERATURVERZEICHNIS	91
7	ANHANG	120
7.1	VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN	120

7.2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	123
7.3	PATIENTEN DER STUDIE	125
8	DANKSAGUNG	130
	LEBENSLAUF.....	131

1 Einleitung und Problemstellung

Die Akromegalie, die hauptsächlich durch GH-sezernierende Tumoren der Hypophyse verursacht wird, geht mit einer substantiellen Morbidität und einer Verkürzung der Lebenserwartung einher und sollte daher so früh wie möglich behandelt werden. Die Symptome der Akromegalie umfassen Kopfschmerz, Bluthochdruck, Erkrankungen des Bewegungsapparates (Osteoarthritis, Karpaltunnelsyndrom und Muskelschwäche) und metabolische Störungen (z.B. Diabetes mellitus, Dyslipidämien). Dysfunktionen des ZNS wie Somnolenz und depressive Verstimmung tragen erheblich zum subjektiven Leidensdruck der Patienten bei. Die Verkürzung der Lebenserwartung ergibt sich durch eine erhöhte Prävalenz zerebro- und kardiovaskulärer Krankheiten, respiratorischer Störungen und bösartiger Tumoren (MOLITCH 1992, BATES et al. 1993, LAM et al. 1993, QUABBE und PLÖCKINGER 1996, LOMBARDI et al. 1997, QUABBE 2003).

Mit den Somatostatinanaloga steht bereits seit etwa 20 Jahren eine therapeutische Option zur Verfügung; dabei stellte die Galenik lange Zeit ein Problem dar, da Octreotid und Lanreotid nur in nicht retardierter Form zur subkutanen Injektion zur Verfügung standen, was von vielen Patienten als unangenehm empfunden wurde. Hier hat die Entwicklung retardierter Zubereitungsformen bedeutende Fortschritte gebracht; in der vorliegenden Arbeit wird in diesem Zusammenhang die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lanreotid Autogel, einer neuen Zubereitungsform, die nur aus Lanreotid und Wasser besteht, untersucht.

1.1 Definition der Akromegalie

Die Akromegalie ist eine häufig erst Jahre nach dem Beginn diagnostizierte, chronische Krankheit, die durch überschießendes Wachstum von Weichteilen und Knochen gekennzeichnet ist und von einem Wachstumshormon-Überschuss ausgelöst wird. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die als solche erstmals 1886 von dem französischen Arzt Pierre MARIE beschrieben wurde (MARIE 1886).

Das Wort Akromegalie setzt sich aus zwei Teilen zusammen, die beide aus dem Griechischen stammen, dabei steht ακροσ für „das äußere Ende“ und μεγαλος für „groß, weit“ und gibt damit schon eine allgemeine Beschreibung des Krankheitsbildes wieder.

MINKOWSKI aus Königsberg veröffentlichte 1887 in der Berliner Klinischen Wochenschrift eine Beschreibung der Symptomatik der Erkrankung, die er als eine „*eigenthümliche Affection*“ beschrieb, die im späten Lebensalter beginnt und bei der es allmählich zur zunehmenden Vergrößerung der Hände und Füße, Verbreiterung der Gesichtsknochen, Hypertrophie der Nase, der Ohren, der Lippen und des Kinns, verbunden mit Anämie, allgemeiner Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Beeinträchtigung des Sehvermögens und des Gehörs kommt (MINKOWSKI 1887).

Auch Oskar FRENZEL gab 1888 eine gute Beschreibung in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift wieder: „*Bei genauerer Betrachtung zeigte sich sowohl am Gesicht wie an den Enden der Extremitäten eine auffallende Entwicklung der Knochen und der Weichteile. Die Nase war ebenso wie die Kieferknochen auffallend groß, die Lippen, namentlich die Unterlippen, auffallend gewulstet...., die Finger, namentlich die Fingernägel, hatten einen kolossalen Umfang, die Weichtheile an den Fingern und an den Händen waren stark geschwollen und auffallend teigig anzufühlen; die Hände machten ganz den Eindruck von Tatzen*“ (FRENZEL 1888).

Bei der Betrachtung der Abbildungen, die ERB 1888 veröffentlichte, kann man die Beschreibung FRENZELS gut nachvollziehen (Abbildung 1, ERB 1888).

MINKOWSKI beschreibt bereits eine „*Hypertrophie sämtlicher innerer Organe*“ und eine „*besonders auffallende Vergrößerung der Hypophysis cerebri*“ und stellt die Vermutung eines Zusammenhangs auf (MINKOWSKI 1887).

Dass eine Veränderung der Hypophyse als Ursache der Erkrankung anzusehen ist, bestätigte sich erst Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts, als nach einer Hypophysenoperation eines Patienten durch CUSHING eine Besserung der Symptomatik eintrat (CUSHING 1909).

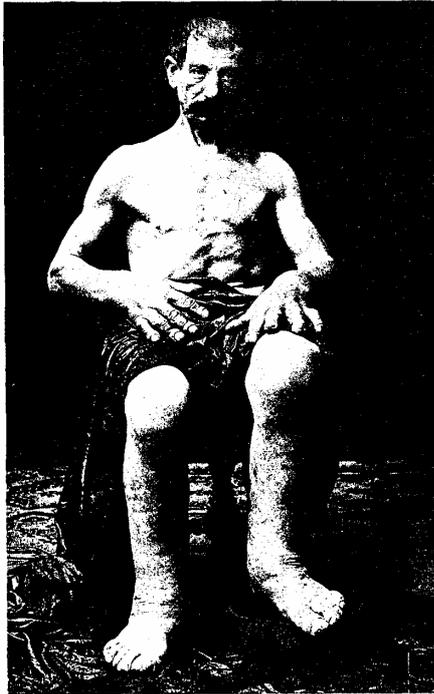


Fig. 2.



Fig. 1.

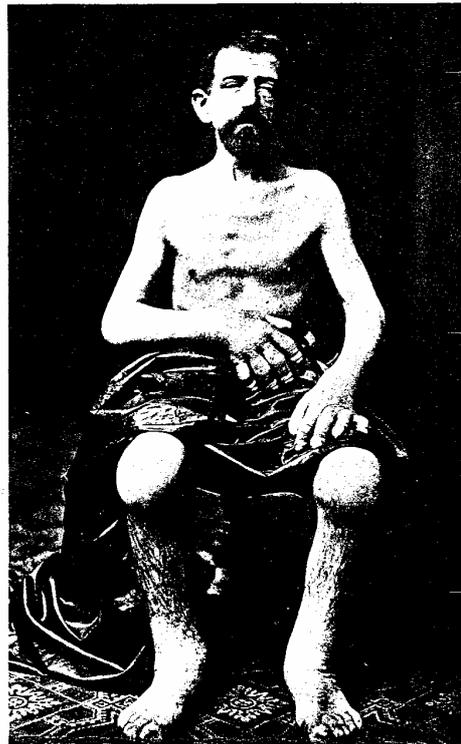


Fig. 3.

Abbildung 1: Abbildungen von Patienten mit Akromegalie (ERB 1888)

1.2 Epidemiologie der Akromegalie

Die Häufigkeit der Akromegalie lässt sich aufgrund fehlender Screeningmöglichkeiten in der Gesamtbevölkerung und des häufig oligosymptomatischen klinischen Bildes nur schätzen; die entsprechenden Angaben in der Literatur liegen für die Prävalenz zwischen 50 und 70 Fällen/1.000.000 Erwachsene und für die Inzidenz zwischen 3 und 4 Neuerkrankungen/1.000.000 Erwachsene/Jahr (ALEXANDER et al. 1980, BENGTSSON et al. 1988, ETXABE et al. 1993, HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001).

In Deutschland (82 Millionen Einwohner) sind damit circa 250-300 Neuerkrankungen pro Jahr und eine Prävalenz von etwa 3000-6000 Patienten zu erwarten (ETXABE et al. 1993).

Im Durchschnitt vergehen 8-9 Jahre vom (retrospektiv) erkennbaren Beginn der Erkrankung bis zur Diagnosestellung (RAJASOORYA et al. 1994).

Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, am häufigsten wird sie im mittleren Lebensalter diagnostiziert (ETXABE et al. 1993).

Analysen zeigten, dass kardiovaskuläre Erkrankungen mit 60%, Atemwegserkrankungen mit 25% und Malignome mit 15% die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit Akromegalie darstellen (COLAO et al. 2004).

Wenn die Akromegalie nicht behandelt wird, kommt es zu einer Erhöhung der Morbidität durch Stoffwechsel- und kardiovaskuläre Erkrankungen, dies verkürzt die Lebenserwartung um etwa 10 Jahre (RAJASOORYA et al. 1994).

1.3 Ätiologie der Akromegalie

Akromegalie entsteht beim Erwachsenen - also nach Schluss der Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen - als Folge einer vermehrten, autonomen Sekretion von Wachstumshormon. Ursache ist meist ein somatotropes Adenom des Hypophysenvorderlappens (MELMED 1990). Beginnt die autonome Sekretion des Wachstumshormons in der Kindheit, so kommt es zum hypophysären Riesenwuchs, dem Gigantismus (QUABBE 2003).

1.3.1.1 Physiologie des Wachstumshormons

Verantwortlich für die Stimulation des Körperwachstums ist das Wachstumshormon (growth hormone [GH], syn. Somatotropin, somatotropes Hormon [STH], human growth hormone [HGH]), das im Hypophysenvorderlappen gebildet wird. Die Regulation der GH-Inkretion steht primär unter dem stimulierenden Einfluss von Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GRH) und dem antagonistisch wirkenden Hormon Somatostatin.

GH ist ein einkettiges Polypeptidhormon, bestehend aus 191 Aminosäuren mit zwei Disulfidbrücken in Position 53 und 65 (Cys-Cys) und Position 182 und 189 (Cys-Cys), das in den acidophilen alpha-Zellen der Adenohypophyse synthetisiert wird. Das Molekulargewicht beträgt 22 kDalton (LI et al. 1969, FROHMAN und JANSSON 1986, FRYKLUND et al. 1986, REICHARDT et al. 1996, BERCU und HEINZE 2000, RANKE und BINDER 2001).

Die Halbwertszeit des humanen GH beträgt ca. 25 Minuten, der Umsatz unter basalen Bedingungen 0,5–0,8 mg/die. Die gesamte Tagesinkretion liegt bei 0,12 bis 0,95 mg/die (ZAPF 1986). Das Konzentrations-Zeit-Profil von GH im Plasma nach Stimulation mit GHRH lässt sich mit dem Einkompartimentmodell, mit einer Invasion und Elimination erster Ordnung, beschreiben (GUPTA et al. 1990).

Hinsichtlich der *Wirkungsweise* des GH lassen sich direkte von indirekten Wirkungen unterscheiden.

Bei den *direkten* GH-Wirkungen handelt es sich um allgemeine metabolische Wirkungen wie Steigerung von Proteinsynthese und Lipolyse sowie Hemmung der Glukose-Utilisation. Derartige Wirkungen wurden an zahlreichen Organen bzw. Zellsystemen nachgewiesen; es ist allerdings umstritten, ob diese Wirkungen wirklich direkt vom GH oder über eine Vermittlung durch IGF-1 (s. Kapitel 1.3.1.2) ausgeübt werden. Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle 1.

Tabelle 1: Erfolgsorgane der direkten GH-Wirkung

Leber:	Steigerung von RNA-Synthese, Plasmaprotein- und IGF-1-Ausschüttung
Herzmuskel:	gesteigerter Aminosäuretransport
quergestreifte Muskulatur:	erhöhter Glucose- und Aminosäuretransport
glatte Gefäßmuskulatur:	vermehrtes Wachstum
Fettzellen:	gesteigerte Lipolyse und Aufnahme von Aminosäuren
Chondrozyten:	erhöhte DNA-Synthese
Erythrozyten:	gesteigerte DNA-Synthese
lymphatische Zellen:	gesteigerte Mitose, DNA-, RNA- und Proteinsynthese
Fibroblasten:	gesteigerte IGF-1-Ausschüttung

1.3.1.2 IGF-1

Die *indirekten* GH-Wirkungen erfolgen über Somatomedine. Dabei handelt es sich um Peptide, die hauptsächlich in der Leber gebildet werden und die aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Insulin auch "Insulin-like growth factors" (IGF) genannt werden. IGF-1 besteht aus 70 und IGF-2 aus 67 Aminosäuren. Durch diese Mediatoren wird der Stoffwechsel der Knorpelzellen aktiviert, was v. a. zum Längenwachstum der Knochen führt. Neben der IGF-1-Wirkung auf Chondrocyten, Fibroblasten und Osteocyten konnte *in vitro* auch ein Einfluss auf Fett-, Muskel- und Leberzellen sowie neuronale und Gliazellen nachgewiesen werden.

Lange Zeit ging man davon aus, dass der eigentliche Wachstumsimpuls ausschließlich von den unter GH-Einfluss gebildeten IGF-1 ausgeht, jedoch gibt es inzwischen Hinweise darauf, dass GH und IGF-1 voneinander unabhängige Effekte auf verschiedene Zielgewebe haben (HOLLY et al. 2000, BUTLER und LE ROITH 2001, LE ROITH et al. 2001).

Der Wachstumshormonimpuls bewirkt eine Stimulierung der DNA-Synthese, die im Skelettsystem eine Teilung der Zellen des nicht verknöchernenden Knorpels der Epiphysenfugen, und so ein Längen- und Dickenwachstum zur Folge hat. Die GH-Wirkung ist von einer verstärkten Synthese der extrazellulären Grundsubstanz des Knorpel- und Knochengewebes (Kollagen, Chondroitinsulfat) begleitet. Der Kalzifizierungsprozess ist zwar ein sekundärer, Wachstumshormon-unabhängiger Vorgang, doch erhöht das Wachstumshormon auch die Kalziumaufnahme des Knochengewebes. Die Wachstumswirkung erstreckt sich auch auf die inneren Organe (Leber, Niere u. a.) und die Haut, in der die Synthese von Extrazellulärschubstanz (Kollagen, Elastin, Hyaluronat, Dermatansulfat) durch Somatomedine angeregt wird (SALOMON und SONKSEN 1987, ISAKSSON et al. 2000).

1.3.1.3 Regulation der GH-Sekretion

Die Sekretion von GH erfolgt nicht konstant, sondern in einem zirkadianen Rhythmus. Bei jungen Erwachsenen lässt sich alle drei bis vier Stunden ein Anstieg der GH-Sekretion nachweisen, gefolgt von Phasen mit geringer oder fehlender GH-Ausschüttung; vor allem in der Nacht kommt es vermehrt zu Sekretionsimpulsen und damit zur Freisetzung von GH (IRANMESH et al. 1994, FARHY und VELDHUIS 2004). Die höchste GH-Konzentration beträgt bei jungen Erwachsenen 10-50 ng/ml; mit zunehmendem Alter nehmen die GH-Konzentrationen im Plasma ab. Die maximale GH-Ausschüttung findet ein bis zwei Stunden nach Eintritt des Tiefschlafes statt. Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus führen zu Veränderungen im zeitlichen Verlauf der GH-Sekretion (SPATH-SCHWALBE et al. 1995, GUILLEMIN 2005).

Die Regulation der GH-Sekretion erfolgt in einem negativen Feedback-System über sekretionsfördernde und –hemmende Hormone des Hypothalamus. Zentraler Stimulus der GH-Sekretion ist das GHRH, welches über spezifische Rezeptoren der Hirnanhangdrüse und cAMP als second messenger die GH-mRNA-Translation und –Transkription anregt (FROHMAN et al. 1992, SHEPPARD et al. 1985). Für die Vermittlung einer biologischen Wirkung ist der N-terminale Anteil des GHRH-Moleküls mit seinem endständigen Tyrosinrest von entschei-

dender Bedeutung. Die hypophysären GHRH-Rezeptoren sind über G-Proteine mit dem intrazellulären Signaltransduktionsweg gekoppelt (BERTHERAT et al. 1995, FROHMAN 1995, BERCU und HEINZE 2000, PFÄFFLE 2001).

Es konnte im Gastrointestinaltrakt der Ratte und des Menschen mit dem sog. Ghrelin ein weiteres Peptidhormon aus 28 Aminosäuren isoliert werden (KOJIMA et al. 1999, DATE et al. 2000), das ebenfalls die Freisetzung von Wachstumshormon stimuliert. Diese Wirkung wurde sowohl bei Ratten (WREN et al. 2000) als auch beim Menschen (ARVAT et al. 2000, PEINO et al. 2000, TAKAYA et al. 2000, NAGAYA et al. 2001) nachgewiesen.

Somatostatin dagegen hemmt die Ausschüttung des Wachstumshormons und übt einen direkten inhibierenden Effekt auf die Sekretion von Glukagon und Insulin aus. Im Hypothalamus ist die prädominante Form des Somatostatins eine 14 Aminosäuren lange molekulare Isoform, während im Gastrointestinaltrakt überwiegend eine 28 Aminosäuren lange Form exprimiert wird. Beim Menschen sind fünf verschiedene Subtypen des Somatostatinrezeptors identifiziert worden, wobei in der menschlichen Hypophyse der Somatostatinrezeptor Typ 2 überwiegt (BERTHERAT et al. 1995, FROHMAN 1995, BLAKE et al. 2004).

Verschiebungen der Stoffwechsel-Homöostase haben Auswirkungen auf die Wachstumshormonsekretion: So führen insbesondere eine akute Hypoglykämie, eine geringe Konzentration freier Fettsäuren im Blut sowie proteinreiche Mahlzeiten zu einem Anstieg der GH-Sekretion, während Hyperglykämie und ein hoher Anteil an freien Fettsäuren im Blut einen hemmenden Effekt haben (DAUGHADAY 1989). Bezüglich des Einflusses der Glukose konnte gezeigt werden, dass nicht in erster Linie deren absolute Konzentration im Blut, sondern vielmehr rasche Änderungen derselben zur Hemmung oder Stimulation der GH-Sekretion führen. Eine insulininduzierte Hypoglykämie führt offensichtlich, ebenso wie erhöhte Arginin- und AcetylcholinKonzentrationen, über eine Somatostatinhemmung zur vermehrten GH-Sekretion (HANKE und MÜLLER 1989).

Auch die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin greifen im Sinne einer Sekretionssteigerung in die GH-Regulation ein (DAUGHADAY 1989). Der Einfluss der α -adrenergen Neurotransmitter auf die GH-Sekretion geschieht nach Mei-

nung zahlreicher Autoren über eine Hemmung der Somatostatin-Inkretion (DEVESA et al. 1990, REITER et al. 1988, VALCAVI et al. 1988).

1.3.1.4 Pathophysiologie der Akromegalie

Der Effekt eines Mangels bzw. Überschusses an Wachstumshormon ist stark vom Entwicklungsstand des Organismus abhängig: Vor dem Schluss der Epiphysenfugen führt ein GH-Mangel zum Minderwuchs (Nanosomie), pathologisch erhöhte GH-Serumkonzentrationen dagegen zum Hochwuchs. Nach Abschluss des Längenwachstums der Röhrenknochen führt der GH-Überschuss zur Akromegalie.

Bei fast allen Patienten mit Hochwuchs bzw. Akromegalie finden sich als morphologisches Korrelat des GH-Überschusses gut definierte Adenome der Hypophyse. Die Tumoren sind meist in den lateralen Flügeln der Sella lokalisiert, ektope Lokalisationen entlang der Wanderungslinien der Rathke'schen Tasche kommen vor (HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001). Die vermehrte Produktion von GHRH im Hypothalamus durch Hamartome, Choristome, Gliome und Gangliozytome sowie die ektope GHRH-Produktion in neuroendokrinen aktiven peripheren Tumoren, zum Beispiel beim Karzinoid, kleinzelligen Bronchialkarzinom und Pankreaskarzinom sind selten (DOGA et al. 2001).

Insgesamt korreliert die Sekretion des GH mit dem Tumolvolumen; dabei sind die Adenome bei jüngeren Patienten tendenziell größer und aggressiver. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind etwa 75% der Tumoren Makroadenome (definitionsgemäß Adenome mit >10 mm Durchmesser), allerdings meist unter 20 mm im Durchmesser (HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001).

Die meisten GH-sezernierenden Tumoren (wie im Übrigen auch die sonstigen Adenome) der Hypophyse sind monoklonalen Ursprungs, so dass eine primär hypophysäre Ätiologie in Form einer Spontanmutation am wahrscheinlichsten ist. Der Anteil der GHRH-induzierten Akromegalie liegt bei unter 1% (HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001).

Bei Patienten mit Akromegalie ist die Pulsatilität der GH-Sekretion zwar erkennbar, aber hochgradig gestört. Die Peaks erscheinen irregulärer und ihre Frequenz ist erhöht. Der Anteil der basalen Sekretion ist gesteigert, die Pulshöhe ist geringer (HARTMANN et al. 1990).

Bei erhöhten GH-Konzentrationen entwickeln Patienten mit Akromegalie auf Grund einer Insulin-antagonistischen Wirkung des GH häufig eine gestörte Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes mellitus. Durch Anstieg des GH kommt es zudem zum Proteinaufbau und zur Lipolyse (KASAYAMA et al. 2000).

Die proliferativen Wirkungen des GH werden hauptsächlich über IGF-1 vermittelt, das eine Ähnlichkeit mit dem Proinsulinmolekül hat. Sein Rezeptor ähnelt dem Insulinrezeptor. IGF-1 ist ein Wachstumsfaktor nicht nur für den Knochen mit der Folge des Größenwachstums im Kindes- und Adoleszentenalter, sondern auch für die Entwicklung praktisch aller Organe und Gewebe (Muskel, Herz, Leber, Milz, Prostata etc.).

Das zirkulierende IGF-1 entsteht unter dem Einfluss des GH hauptsächlich in der Leber (HERMAN-BONERT et al. 1995).

1.4 Klinik der Akromegalie

Die Akromegalie ist eine sich langsam entwickelnde und zu Beginn wenig auffallende Erkrankung. Bis zur Diagnosestellung vergehen meist Jahre und die suffiziente Behandlung kann so erst an einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Erkrankung begonnen werden.

Bei der Akromegalie kommt es zu vielfältigen Symptomen, man unterscheidet lokale Komplikationen, die durch den Hypophysentumor hervorgerufen werden, von systemischen Komplikationen, die einerseits Stoffwechselveränderungen hervorrufen und andererseits Wirkungen auf verschiedene Organsysteme ausüben, die auf die erhöhten Wachstumshormonwerte und IGF-1-Werte zurückzuführen sind.

1.4.1 Allgemeine Symptome

Schlafapnoe, Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit sowie Verminderung der Libido und Potenz, kardiovaskuläre Erkrankungen, welche meist sowohl eine Hypertrophie des Herzens als auch eine Hypertonie und Arrhythmien einschließen, treten häufig auf (BREVETTI et al. 2002, COLAO et al. 2004).

Die meisten Patienten mit Akromegalie weisen Vergrößerungen von Weichteilen und Knochen auf, die zu einer Zunahme der Größe von Händen und Füßen sowie des Kopfumfanges, einer Prognathie, Zungenvergrößerung, Auseinanderweichen der Zähne und Vergrößerung der Gesichtszüge führen. Es heißt, dass Patienten mit Akromegalie einander ähnlicher sehen als ihren Familienmitgliedern (HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001).

Laryngeale Hypertrophie und Sinusvergrößerung mit Hyperpneumatisierung des Schädels führen zu einer hohl klingenden Stimme, ein weicher, teigiger, feuchter Händedruck ist ebenso charakteristisch wie Akanthosis nigricans und ein fettiger Teint. Die kosmetische Beeinträchtigung ist allerdings nur einer von vielen und für die Morbidität nicht der entscheidende Aspekt der Akromegalie. Die Krankheit führt vielmehr zu einem sehr vielfältigen Symptombild (Tabelle 2) mit vor allem kardialen, zerebrovaskulären und respiratorischen Manifestationen und in der Folge zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung. Durch eine adäquate Therapie mit Normalisierung der Hormonspiegel kann die Lebenserwartung verlängert werden (HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001).

Tabelle 2: Manifestationen der Akromegalie

Lokalisation	Symptome	Befunde
Allgemein	Müdigkeit gesteigerte Transpiration Hitzeintoleranz Gewichtszunahme	
Haut und Unterhautgewebe	Vergrößerung von Händen und Füßen vergrößerte Gesichtszüge fettige Haut Hypertrichose	Feuchter, warmer, fleischiger, teigiger Händedruck Acanthosis nigricans Hautpolypen vergrößertes Fersenpolster
Kopf	Kopfschmerz	Parotisvergrößerung vorspringende Supraorbitalwülste
Augen	Visusverminderung	Gesichtsfelddefekte
Nase, Rachen, Nebenhöhlen	Sinusobstruktion vergrößerte Zunge Malokklusion Stimmveränderung	große, gefurchte Zunge Zahnimpressionen am Zungenrand große Zahnzwischenräume Prognathie
Hals		Struma Carotis-Sinusvergrößerung
Kardio-respiratorisches System	kongestive Herzinsuffizienz	Hypertonus Kardiomegalie linksventrikuläre Hypertrophie Pneumomegalie Atemwegsobstruktion (Schlafapnoe)
Urogenitaltrakt	Libidoverlust Impotenz Oligomenorrhoe Infertilität Nephrokalzinose	
Nervensystem	Parästhesien	Karpaltunnelsyndrom
Muskeln	Schwäche	proximale Myopathie
Skelett	Gelenkbeschwerden (Schulter, Rücken, Knie)	Osteoarthritis

1.4.2 Lokale Kompressionssymptome

Durch den Tumor in der Sella turcica werden lokale Symptome hervorgerufen, wobei hier Sehstörungen infolge einer Kompression der Sehbahn bei 20% der Patienten festgestellt werden können. In 60% der Fälle handelt es sich um bilaterale Ausfälle, bedingt durch den Druck auf das Chiasma opticum. Kopfschmerzen sind ein häufiges Symptom und werden von etwa 55% der Patienten angegeben. Auch kann es zu einer Affektion der kranialen Hirnnerven kommen, wobei es hier zu Sensibilitätsstörungen oder auch Schmerzen im Gesichtsbereich durch eine Kompression des Nervus trigeminus kommt (QUABBE 2003).

Endokrinologische Veränderungen werden ebenfalls durch die Kompression des Tumors auf das umliegende Hypophysengewebe bewirkt. Durch die Kompression des Hypophysenstiels durch das Adenom kommt es zu einer Unterbrechung der inhibierenden Dopaminzufuhr zum Hypophysenvorderlappen, so kann es zu einer Hyperprolaktinämie kommen, die bei bis zu 33% der Patienten festgestellt werden kann (QUABBE 2003).

Auch ein Hypogonadismus ist häufig feststellbar. Viele Patientinnen vor der Menopause geben Zyklusstörungen und eine Amenorrhoe an. Die verminderte Östrogenkonzentration führt außerdem zu Mamma-Atrophie, Libidostörungen und Osteoporose. Ähnlich berichten die männlichen Patienten über Libidostörungen und erektile Dysfunktion (KATZNELSON et al. 2001).

Durch die lokale Kompression endokrin aktiver Hypophysenzellen durch das Hypophysenadenom kann es auch zur Insuffizienz anderer Hypophysenachsen kommen. So findet sich eine ACTH-Insuffizienz bei circa 20% der Patienten. Eine Störung der thyreotropen Achse findet man bei etwa 9% der Erkrankten, so kommt es infolge der TSH-Insuffizienz zu einer Hypothyreose mit Adynamie, Kälteintoleranz und Obstipation (QUABBE 2003).

1.4.3 Metabolische Veränderungen

Durch die erhöhte Freisetzung von Wachstumshormon in die Zirkulation kommt es zu wesentlichen Veränderungen bei Akromegalieerkrankten. Wachstumshormon hat einen entscheidenden Einfluss auf das Körperwachstum und ist an vielfältigen metabolischen Abläufen beteiligt, so dass sich eine große Anzahl von Veränderungen im Stoffwechsel von Akromegalen findet.

In Ruhe kommt es bei Akromegalen zu einem erhöhten Energieumsatz infolge des erhöhten Wachstumshormons. Bei 50% der Patienten kommt es zu einer gestörten Glukosetoleranz mit Ausbildung eines Diabetes mellitus in bis zu 20% der Fälle.

Neben einer Insulinresistenz werden ursächlich für die Ausbildung eines Diabetes mellitus eine GH-induzierte Steigerung der Glukoneogenese und der Glykolyse in der Leber diskutiert.

Auch Veränderungen im Fettstoffwechsel treten bei Patienten mit Akromegalie auf. So findet man ein erniedrigtes Gesamtcholesterin, welches vorwiegend auf die Abnahme der LDL-Fraktion zurückzuführen ist. Nach Normalisierung des IGF-1 kommt es zum Anstieg in den Normalbereich. Lipoprotein (a) ist ebenfalls erhöht und fällt als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor nach erfolgreicher Therapie wieder ab. Eine Hypertriglyzeridämie ist nahezu dreimal häufiger als in der Normalbevölkerung (PARKINSON et al. 2002).

1.4.4 Veränderungen an Herz und Kreislauf

Arterielle Hypertonie bei Akromegalie wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht und auf etwa 30% geschätzt, einige Studien gehen sogar von 60% aus (MINNITI et al. 1998).

Langanhaltender GH- und IGF-1-Exzess sind hauptverantwortlich für die Veränderungen am Herzen. *In vivo* und *post mortem* erzielte Ergebnisse zeigen eine Prävalenz der Herzhypertrophie von mehr als 90% bei Patienten, die schon länger erkrankt sind (COLAO et al. 2004).

Eine symptomatische Herzerkrankung in Form einer koronaren Herzerkrankung, Herzrhythmusstörung oder Herzinsuffizienz wird bei 15-20% der Patienten beobachtet. Echokardiographisch konnten Veränderungen bei 50-80% der Erkrankten festgestellt werden. Im Anfangsstadium findet sich funktionell eine gesteigerte kardiale Kontraktilität und Auswurfraction. Im Folgestadium entwickelten die Patienten bei linksventrikulärer Hypertrophie eine diastolisch betonte Dysfunktion, einhergehend mit ersten klinischen Symptomen, insbesondere im Sinne einer verminderten Belastungsfähigkeit (COLAO et al. 2004).

1.4.5 Respiratorische Veränderungen

Eine Zunahme der Gesamt-Lungenkapazität (Pneumomegalie) wurde bei 50%, eine verminderte Kraft der Atemmuskulatur bei 70% der akromegalen Patienten berichtet. Eine bronchiale Obstruktion und eine Obstruktion der großen Atemwege konnte bei einem Teil der Patienten nachgewiesen werden (QUABBE 2003). Ursächlich für die Verlegung der großen Atemwege werden Veränderungen von Zunge und Kiefer, Hypertrophie der Epiglottis sowie Verlegung des Vokalspalts diskutiert. Erschwerend auf die Atmung wirken sich außerdem Progenie und Verdickung der Lippen sowie die Hypertrophie nasaler Strukturen aus. Die Veränderung der Epiglottis und eine Erweiterung der paranasalen Sinus tragen zu der charakteristischen tiefen Stimme akromegaler Patienten bei.

1.4.6 Neurologische Symptome

Veränderungen des peripheren Nervensystems betreffen sowohl sensible als auch motorische Neurone. Der GH-Exzess kann zu einer peri- und endoneuronalen Verdickung führen, die möglicherweise von einer Schädigung durch Demyelinisierung gefolgt wird.

Als häufigste neurologische Störung finden sich bei nahezu der Hälfte der Patienten Sensibilitätsstörungen der Hände und der Füße. Diese können die Ausbildung von Arthropathien durch Überlastung und Überstreckung der Gelenke fördern.

Ein Karpaltunnelsyndrom mit Kompression des Nervus medianus wird bei 35-50% der Patienten beobachtet. Dieses kann sich nach Besserung der Wachstumshormonwerte zurückbilden (JENKINS et al. 2000).

Bei der Akromegalie kommt es häufig zu einer bemerkenswerten Muskelschwäche. Eine proximale Myopathie mit eingeschränkter Belastungsfähigkeit wird bei 50% der Patienten mit Akromegalie zum Diagnosezeitpunkt beobachtet. Klinisch kann sich die Myopathie in Muskelschmerzen und -krämpfen äußern (QUABBE 2003).

1.4.7 Malignome

Ob es zu erhöhter Inzidenz von Malignomen kommt, wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass es zu keinem erhöhten Risiko durch die Akromegalie kommt. Nur beim Kolonkarzinom konnte eine 2- bis 3fach erhöhte Inzidenz festgestellt werden (ORME et al. 1998). Für das Mammarkarzinom wird in einer großen epidemiologischen Studie eine deutlich erhöhte Mortalität bei Patientinnen mit Akromegalie beschrieben (CHEUNG und BOYAGES 1997).

1.5 Diagnostik der Akromegalie

Patienten mit Akromegalie leiden bei Diagnosestellung im Mittel bereits 9 Jahre an der Krankheit und haben oft schon eine ganze Reihe von Ärzten konsultiert, ohne dass die richtige Diagnose gestellt wurde. Der entscheidende Schritt im diagnostischen Prozess ist es, die *Verdachtsdiagnose klinisch zu äußern*, denn die Symptome sind eher diskret und vieldeutig. Ist der Verdacht einmal geäußert, ist die Diagnosestellung einfach: Da die basalen GH-Werte auch bei Gesunden erhöht sein können, wird GH unter Glukosesuppression sowie IGF-1 bestimmt; eine GH-Suppression auf unter 1 ng/ml schließt dabei eine autonome GH-Sekretion praktisch aus. Zur Vervollständigung der Diagnostik werden die Patienten auf kompressionsbedingte Ausfälle anderer Hypophysenpartialfunktionen sowie eine Hyperprolaktinämie untersucht (FRÖHLICH et al. 1999,

QUABBE 2003). Eine aktive Akromegalie ist außerdem durch deutlich erhöhte IGF-1-Spiegel gekennzeichnet (SCHAFFERT und VON WERDER 2001).

Nach der biochemischen, laborchemischen Diagnose muss der Lokalbefund radiologisch erhoben werden, wozu die MRT-Darstellung am besten geeignet ist; bei der MRT ist die T1-gewichtete Aufnahme koronar für selläre Prozesse mit 3-mm-Schichtung vor und nach Gabe von Gadolinium-DPTA ausreichend. Die native Schädelaufnahme kann dabei wichtige Zusatzinformationen, z. B. über Knochenverdickungen, liefern. Neurologische und ophthalmologische Untersuchungen klären das Vorhandensein von Sekundärschäden. Man unterscheidet dabei Mikro- von Makroadenomen: Mikroadenome der Hypophyse sind definitionsgemäß kleiner als 10 mm. Der direkte Nachweis erfolgt durch eine umschriebene hypodense oder hypointense Zone, wobei der Kontrast zwischen Mikroadenom und gesundem Hypophysengewebe meist nach Kontrastmittelgabe stärker ist.

Makroadenome der Hypophyse sind Tumore, die eine Größe von über 10 mm aufweisen. In der Kernspintomographie stellen sie sich primär leicht hyperintens im Vergleich zum Hirnstamm dar. Es besteht eine deutliche Kontrastmittelaufnahme mit Verdrängung der übrigen Hypophyse (STALLA und SAUER 1996).

Die Diagnosestellung könnte bei systematischem Screening von Patienten mit diskreter Symptomatik deutlich früher erfolgen, wodurch die Aussichten für eine kurative Behandlung erhöht würden (MELMED 1996, HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001).

Eine Untersuchung durch einen Ophthalmologen sollte durchgeführt werden, um klären zu können, ob Visus- und Gesichtsfeldausfälle eingetreten sind.

1.6 Therapie

Das Ziel der Behandlung der Akromegalie besteht in einer Kontrolle der Symptome, einer Normalisierung der GH-Sekretion bei Erhaltung der restlichen Hypophysenfunktion, einer Reduktion der mortalitätssteigernden Sekundärmorbi-

dität sowie in einer Tumorreduktion und einer Verhinderung des erneuten Tumorwachstums. Nach BATES et al. (1993) entspricht dabei die Lebenserwartung von Patienten, deren GH-Spiegel unter 2 ng/ml gesenkt werden kann, der einer altersentsprechenden Normalpopulation.

Ziel der Behandlung ist folglich eine effektive und kontinuierliche Senkung der zirkulierenden GH-Konzentration auf unter 1 ng/ml sowie des IGF-1 auf einen geschlechts- und altersentsprechenden Wert (GIUSTINA et al. 2000). Die Therapie umfasst dabei folgende Modalitäten (MOLITCH 1992, FROHMAN 1996, TOLIS 1996, MELMED 1996, HOLDAWAY und RAJASOORYA 1999, MELMED 2001):

- Operation
- Pharmakotherapie
- Strahlentherapie

1.6.1 Operative Behandlung

Die totale selektive Entfernung eines GH-sezernierenden Mikro-, evtl. auch eines Makroadenoms der Hypophyse ist der Idealfall der kurativen definitiven Behandlung der Akromegalie; dieser Fall ist allerdings in der Praxis nicht die Regel, da die Tumoren bei Diagnosestellung häufig bereits in den para- und suprahypophysären Bereich vorgedrungen sind und die selektive Entfernung überdies technisch sehr anspruchsvoll ist (LÜDECKE 1985, FAHLBUSCH et al. 1992, 1997, ABE und LÜDECKE 1998, NOMIKOS et al. 2005).

Bei der operativen Therapie gibt es zwei mögliche Zugangswege, zum einen den transsphenoidalen und zum anderen den transkraniellen. Der Zugang wird in der Regel (etwa 95% der Fälle) transsphenoidal vorgenommen, da dieser Zugang eine schonendere, risiko- und komplikationsärmere Variante der Operation darstellt (BARKER et al. 2003). Nach der Adenomentfernung fallen die GH-Werte oft innerhalb von Stunden in den Normalbereich; auch die Weichteilvergrößerungen bilden sich rasch, oft noch während des primären stationären Aufenthalts, zurück. Die biochemischen Kriterien einer erfolgreichen Operation

sind basale GH-Werte unter 2 ng/ml und GH-Werte von unter 1 ng/ml im oralen Glukose-Toleranztest (MELMED et al. 2002a) und normalisiertes IGF-1. Die Erfolgsquote der Operation hängt von der TumorgroÙe bzw. der kompletten Entfernung des Adenomgewebes (und damit maßgeblich von der Erfahrung des Operateurs) ab. Sie wird für Mikroadenome mit 80-90% und für Makroadenome über 1 cm Durchmesser mit unter 50% angegeben (LÜDECKE 1985, FAHLBUSCH et al. 1992, 1997, ABE und LÜDECKE 1998, BEN-SHLOMO und MELMED 2003, NOMIKOS et al. 2005). Die medikamentöse Vorbehandlung der Patienten scheint dabei von Vorteil zu sein (CANNAVÒ et al. 2001, BEN-SHLOMO und MELMED 2003).

1.6.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie war vor der Einführung mikrochirurgischer Techniken Methode der Wahl und wird heute adjuvant eingesetzt in Fällen, in denen die chirurgische Entfernung nur inkomplett gelingt. Bisher am häufigsten angewendet wird die konventionelle Strahlentherapie, die als dreidimensionale konformale Strahlentherapie nach CT-gestützter Bestrahlungsplanung durchgeführt wird. Aber auch neuere Techniken wie die stereotaktische Bestrahlung kommen zunehmend zur Anwendung. In der stereotaktischen Radiotherapie wird eine fraktionierte und in der stereotaktischen Radiochirurgie eine einmalig hochpräzise Bestrahlung unter weitgehender Schonung des gesunden Gewebes durchgeführt.

In Fällen, in denen die medikamentöse Therapie versagt und eine operative Therapie ausgeschlossen ist, ist eine konventionelle Strahlentherapie oder die stereotaktische Radiotherapie/ Radiochirurgie indiziert. Die Nachteile der Radiotherapie sind zum einen der lange Zeitraum (bis zu 20 Jahre) bis zum Eintreten einer Verbesserung der Wachstumshormonwerte und das Risiko einer Hypophyseninsuffizienz, die durch die Bestrahlung ausgelöst werden kann. In seltenen Fällen können auch Nervenausfälle einschließlich der Sehbahn, Tumornekrosen und Hirntumoren hervorgerufen werden.

In einer von GUTT und Kollegen durchgeführten Studie mit konventioneller Bestrahlung konnte gezeigt werden, dass es nach einem Zeitraum von mehr als 7 Jahren in einem Drittel der Fälle zu einem Absinken des Wachstumshormons unter 2,5 ng/ml und zu einer Normalisierung des alters- und geschlechtsabhängigen IGF-1-Wertes kommt (GUTT et al. 2001).

Die Einführung stereotaktischer Bestrahlungsverfahren (auch als Gamma-knife bezeichnet) hat zwar deutliche Fortschritte gebracht (ATTANASIO et al. 2003b); dennoch sind die Erfolge der Radiotherapie begrenzt und die induzierte Morbidität nicht unerheblich, was den klinischen Einsatz der Radiatio limitiert (MELMED 1998).

1.6.3 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der begrenzten Erfolge der kurativen Therapieansätze gewinnt die Pharmakotherapie der GH-Hypersekretion als therapeutische Modalität großes Gewicht. Sowohl nach der häufig nur inkompletten chirurgischen Heilung als auch im Intervall bis zum Einsetzen des Effekts einer Strahlentherapie ist es nötig, eine medikamentöse Therapie durchzuführen; damit stellt diese häufig genug die einzige verbleibende Option dar (MELMED 1998).

Dabei stehen prinzipiell drei therapeutische Ansatzpunkte zur Verfügung, die auch miteinander kombinierbar sind:

- Verabreichung von Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin, Lisurid, Cabergolin, Quinagolid)
- Verabreichung von Somatostatin-Analoga
- Wachstumshormonantagonist (Pegvisomant)

Die erste effektive medikamentöse Behandlung der Akromegalie konnte durch den Dopaminagonisten Bromocriptin erreicht werden. Hierbei kam es bei den meisten Patienten zu einer Absenkung der Wachstumshormonsekretion, aber nur in weniger als 20% der Fälle wurde eine Normalisierung von GH- und IGF-1-Spiegel erreicht (JAFTE und BARKAN 1992). Langzeitstudien zur Verabrei-

chung von Bromocriptin bei Patienten mit Akromegalie zeigten, dass diese Behandlung zwar symptomatisch wirksam ist, aber die Serumspiegel von GH und insbesondere IGF-1 nicht zuverlässig genug zu senken vermag; abgesehen davon sind die Nebenwirkungen der Bromocriptinbehandlung in den zur Akromegalietherapie erforderlichen Dosen nicht unerheblich; es treten Nausea und Erbrechen, orthostatische Hypotonie sowie Dyskinesien und Verwirrtheit auf (LIUZZI et al. 1992).

Neuere Dopaminagonisten wie Cabergolin und Quinagolid haben eine längere Wirkdauer und eine größere Effizienz und werden zudem besser toleriert. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen und Schwindel treten unter Cabergolin auch unter höheren Dosen seltener auf als bei Bromocriptin (DIEZ und IGLESIAS 2000, FREDA 2003).

Bei inoperablen Patienten oder nach nicht erfolgreicher Operation hat die Einführung des Octreotid und später des Lanreotid für eine vollkommene Neubewertung der therapeutischen Optionen gesorgt (PAGE et al. 1990, SASSOLAS 1992, MELMED 1996). Somatostatinanaloga sind die zur Zeit am häufigsten angewandten Medikamente in der Behandlung der Akromegalie. Zur Zeit werden diese in folgenden Situationen eingesetzt:

- für die adjuvante Therapie nach Versagen von Operation und/oder Radiotherapie und/oder Dopaminagonisten;
- zur Behandlung von inoperablen Patienten
- bei hypothalamischen Syndromen mit erhöhter GHRH-Sekretion
- präoperativ zur Verkleinerung der Tumorgröße.

Die Somatostatinanaloga Octreotid und Lanreotid sind zyklische Oktapeptide und bereits seit mehreren Jahren in die Therapie der Akromegalie integriert. Die Hemmung der Wachstumshormonfreisetzung durch Somatostatinanaloga wird über Untereinheiten der Somatostatinrezeptoren 2 und 5 vermittelt, die am Adenom exprimiert sind.

Anfänglich wurde Octreotid zunächst kontinuierlich per Dauerinfusion verabreicht (WHITE et al. 1990), danach etablierte sich rasch die Applikation mittels 3-mal täglicher subkutaner Injektion (MEHLTRETTER et al. 1991, ROELFSEMA et al. 1991, JAMES et al. 1992). Allerdings erwartete man bald, dass eine langwirkende injizierbare Form des Octreotid die therapeutische Nutzbarkeit bedeutend verbessern würde (GINSBURG 1992). Mittlerweile befindet sich eine langwirksame i.m.-Zubereitung von Octreotid unter dem Namen Sandostatin-LAR^{®1} im Handel; die Wirksubstanz wird dabei in resorbierbaren Polymer-Mikrosphären intramuskulär appliziert. Die Injektion erfolgt einmal monatlich in einer Dosis von 10-30 (-40) mg. Für Lanreotid liegen mittlerweile ebenfalls wirkungsretardierte Zubereitungen vor (HERON et al. 1993, CARON et al. 1995, GIUSTI et al. 1996); eine dieser Zubereitungen ist das Lanreotid Somatuline Autogel^{®2}, das in der vorliegenden Arbeit untersucht wird.

Somatostatinanaloga stellen heute den Goldstandard der medikamentösen Therapie dar. Bei der Anwendung kann es zu einer Abnahme der Tumormasse kommen und die GH/ IGF-1-Werte können in etwa 60% der Fälle normalisiert werden (QUABBE 2003).

Die Wirkung der Analoga, vor allem ihre größere Potenz hinsichtlich einer Suppression von Wachstumshormon und eine längere Halbwertszeit, sind ein großer Vorteil gegenüber der Behandlung mit nativem Somatostatin. Mit dem Octreotid Sandostatin LAR und dem Lanreotid wurden in den letzten Jahren neue Depotformen der Somatostatinanaloga entwickelt und in die medikamentöse Therapie eingeführt.

Vorteil dieser neuen Depotformen ist der verlängerte Injektionsabstand (28 Tage) und – beim Lanreotid Autogel – die subkutane Applikation des Medikamentes, wodurch es zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und Compliance der Patienten kommt.

1 Novartis AG (vormals Sandoz Pharma Ltd.), Basel, Schweiz

2 Fa. Ipsen Biotech, Paris

Das in dieser Studie verwendete Medikament, das Lanreotid Autogel[®], ist eine neue galenische Form, die allein aus Lanreotid und Wasser besteht. Für eine gegebene Peptid-Dosierung ist das Volumen wesentlich geringer als bei den bisher angewandten Formen, so dass das Medikament auch subkutan injiziert werden kann. Auch konnte gezeigt werden, dass das Autogel eine günstigere Freisetzungskinetik hat, der Gipfel der Serum-Lanreotid-Spiegel ist flacher, und die Freisetzung des Peptids erfolgt langsamer und gleichmäßiger (LIGHTMAN 2002, ANTONIJOAN et al. 2004). Mit wiederholten, monatlichen Spritzen ist zudem ein Kumulationseffekt zu erwarten, so dass eine bessere Symptomkontrolle, Dosisreduktion oder längere Intervalle zwischen den Spritzen möglich sind.

Das Somatostatinanalogon Somatuline LP^{®3} (Libération prolongée), das bisher bei akromegalen Patienten angewendet wurde, war eine Darreichungsform, die das Peptid (Lanreotid) an Polymer-Mikrosphären gebunden enthielt. Diese wurden vor der Injektion (intramuskulär) in der Injektionslösung suspendiert und im Gewebe abgebaut. Dabei wurde das Peptid über einen längeren Zeitraum freigesetzt, so dass erst nach 10-14 Tagen wieder injiziert werden musste. Bei dieser Applikationsform kam es während der Injektionsvorbereitung oft zu Substanzverlusten, und die zuverlässige Applikation der gesamten Dosis war nicht immer gewährleistet. Auch kam es bei der intramuskulären Injektion zu lokalen Infektionen, und die Applikation war insgesamt schmerzhafter für den Patienten als die subkutane Gabe.

Die in der vorliegenden Studie angewandte Darreichungsform, das Lanreotid Autogel (Somatuline Autogel^{®3}), besteht dagegen nur aus Lanreotid und Wasser. Das Injektionsvolumen ist insgesamt geringer, so dass das Medikament auch subkutan injiziert werden kann und damit auch der Schmerz bei der Injektion vermindert wird. Das Autogel steht in einer Fertigspritze zur Verfügung und muss vor der Applikation nicht erst vorbereitet werden. Dies führt zu einer problemlosen und zuverlässigen Applikation der gesamten Dosis. Darüber hinaus hat sich in Phase-I-Studien herausgestellt, dass die Freisetzungskinetik günstiger ist. Der Gipfel im Serum-Lanreotid-Spiegel ist flacher und die Freisetzung des Wirkstoffs langsamer und gleichmäßiger. Nach der Gabe von 60 mg Lan-

3 Fa. Ipsen Biotech, Paris

reotid Autogel subkutan bleibt der Serum-Lanreotid-Spiegel für die Dauer von 28 Tagen über 1 ng/ml (Mittelwert, zum Vergleich: Somatuline LP 30 mg 3 Tage). Mit wiederholten, monatlichen Spritzen ist ein Kumulationseffekt zu erwarten, so dass eine bessere Symptomkontrolle, Dosisreduktion oder längere Intervalle zwischen den Injektionszeitpunkten möglich sein könnten.

Die Entwicklung des Wachstumshormonrezeptorantagonisten Pegvisomant stellt für voroperierte und durch Somatostatinanaloga nicht normalisierbare Patienten eine weitere neue Therapieoption dar, bei der es bei über 90% der Patienten zu einer Normalisierung des IGF-1-Wertes kommt (HERMAN-BONERT et al. 2000, BIDLINGMAIER et al. 2001, DRAKE et al. 2001, FRIEND 2002). Es kann unter der Pegvisomant-Behandlung allerdings zu einem progressiven Wachstum des Hypophysentumors kommen (VAN DER LELY et al. 2001).

1.7 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der neuen galenischen Form, des Lanreotid Autogel[®], bei akromegalen Patienten zu ermitteln. Dabei wurde untersucht, ob es in Bezug auf eine Supprimierung von GH und IGF-1 nach einer einzelnen Injektion zu einer besseren Wirksamkeit durch das Medikament im Vergleich zu einem Placebo kommt. Die Wirkung von wiederholten Injektionen über einen längeren Zeitraum auf GH und IGF-1 und Akromegaliesymptome sowie die Sicherheit der Behandlung in Bezug auf Labor, Gallenblase (Oberbauchsonographie), Herz (Echokardiographie und EKG), Status des Tumors (MRT), Lanreotid-Antikörper-Titer und unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls untersucht.

2 Patienten und Methodik

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Phase II, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer tiefsubkutanen Gabe von Lanreotid Autogel[®] (60, 90 oder 120 mg) versus Placebo bei Patienten mit Akromegalie, gefolgt von einem einfachblinden Abschnitt mit konstanter Dosierung, um Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten tiefsubkutanen Gaben von Lanreotid Autogel (60, 90 und 120 mg) zu ermitteln, sowie einem abschließenden, offenen Dosisanpassungs-Abschnitt. Studien-Sponsor war die Firma Ipsen Biotech, Paris.

2.1 Patienten

Es wurden insgesamt 14 Patienten gescreent, von denen 8 (6 Frauen und 2 Männer) im Alter zwischen 27 und 62 Jahren (Median 49) in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Übersicht über den Diagnosezeitpunkt, die Vorbehandlung und eventuelle Hypophyseninsuffizienz kann der Tabelle 3 entnommen werden; eine detaillierte Fallübersicht findet sich im Anhang der Arbeit (Kapitel 7.2, Seite 124ff).

Von den 8 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 4 Patienten voroperiert, keiner der Patienten war strahlentherapiert worden. Bei insgesamt 4 Patienten war die Diagnose der Akromegalie erst im Jahr des Eintritts in die Studie gestellt worden, folglich waren diese Patienten nicht vortherapiert. Aufgrund einer ablehnenden Haltung gegenüber einer Operation wurden diese Patienten im Rahmen der Studie einer medikamentösen Ersttherapie zugeführt.

4 der Patienten erhielten vor der Studie bereits Somatostatinanaloga und mussten deswegen an den Visiten 2 und 2a teilnehmen.

Tabelle 3: Allgemeine Patientendaten (erhoben 2001)

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose (Jahr)	Tumor- größe	OP (Jahr)	Radiatio	GH präOP	GH postOP	IGF-1 PräOP	IGF-1 postOP	Vorbehandlung
01/ILO	59	w	1999	3,0 cm	1999	0	2,9	1,2	487	335	Oct LAR 20 mg monatlich i.m.
02/TA	27	m	2000	1,2 cm	2000	0	42,7	8,6	1250	980	Oct LAR 30mg
03/ML	61	w	1998	1,5 cm	1999	0	15	6	?	?	Oct LAR 20mg
04/GK	60	w	2001	1,3 cm	Keine OP	0	-	-	-	-	Keine Therapie
05/ACS	45	w	2001	1,3 cm	Keine OP	0	-	-	-	-	Keine Therapie
06/UA	48	w	2001	1,0 cm	Keine OP	0	-	-	-	-	Keine Therapie
07/AU	49	m	1983	2,0 cm	1983	0	95	?	?	?	Oct LAR 30 mg monatlich i.m.
08/AB	62	w	2001	1,4 cm	Keine OP	0	-	-	-	-	Keine Therapie

2.2 Studienmedikation

Das Somatostatinanalogon Lanreotid (BIM 23014) ist ein synthetisches Octapeptid (Abbildung 2), welches sich vorzugsweise an die Somatostatinrezeptoren der Hypophyse bindet und damit die Sekretion von GH unterdrückt. Es weist folgende Strukturformel auf (HERON et al. 1993):

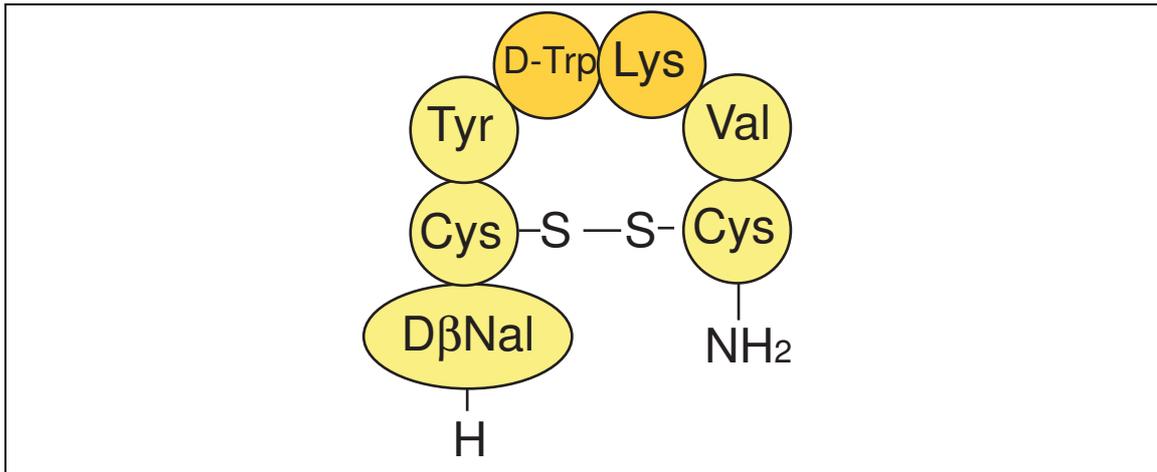


Abbildung 2: Peptidstruktur von Lanreotid

Lanreotid enthält zwei nicht-natürliche Aminosäurereste und ist doppelt so potent wie natürliches Somatostatin. Die Elimination ist mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden bei gesunden Personen langsamer als die des nativen Hormons. Die Wirksamkeit bei Patienten mit aktiver Akromegalie konnte in mehreren Studien dargestellt werden (SCHAISON 1996, CULLEN 1996).

Die galenische Form von Lanreotid (LP), eingehüllt in Mikropartikel eines Laktid-Glykolid-Kopolymer, ermöglicht die Freisetzung über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen nach intramuskulärer Injektion. Um die Dauer der Freisetzung des aktiven Inhaltsstoffes zu verlängern, hat Ipsen Biotech eine neue Formel des Lanreotid entwickelt. Diese neue Formel, das Lanreotid Autogel[®], enthält Lanreotid und Wasser ohne weitere Zusatzstoffe.

In der hier beschriebenen Studie erhalten die Patienten 13 tief subkutane Injektionen, entweder einmal Plazebo und 12 Mal Lanreotid Autogel oder 13 Mal Autogel, in 28-tägigen Abständen. Die Dauer der Studienteilnahme betrug da-

her für jeden Patienten 52 Wochen. Für Patienten, die vor Beginn der Studie bereits medikamentös mit Dopaminagonisten, Octreotid oder Lanreotid behandelt worden waren, gab es vorher zusätzlich einen „Wash-Out“-Abschnitt: Die Medikamente wurden abgesetzt und die Patienten kamen 1-4 Wochen nach der Visite 1 zur Visite 2, wo bei den Patienten erneut ein GH-Profil durchgeführt wurde. Anhand dieser Ergebnisse wurde nun entschieden, ob die Patienten für die Teilnahme an der Studie geeignet waren. Wenn ja, konnten die Patienten in die Studie aufgenommen und für die Visite 3 vorbereitet werden. Wenn nein, konnte diese Visite als Visite 2a nochmals nach 2-6 Wochen wiederholt werden, um dann endgültig zu entscheiden, ob der Patient an der Studie teilnehmen konnte; dies war bei 8 der ursprünglich gescreenten 14 Patienten der Fall.

2.3 Studiendesign

Das Studienprotokoll (BEAUFOR IPSEN GROUP 2000) wurde vor Durchführung der Studie von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität in München geprüft und genehmigt.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Studie und nach ausführlicher Information über die Studie musste jeder Patient eine persönlich unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung abgeben. Die Patienten sollten in der Lage sein, die Studie bis zum Abschluss zu durchlaufen.

Einschlusskriterien: Frauen und Männer mit einer gesicherten aktiven Akromegalie, die älter als 18 Jahre waren, konnten in die Studie aufgenommen werden, soweit sie

- vorher nie Somatostatinanaloga oder Dopaminagonisten erhalten hatten und einen mittleren GH-Spiegel >5 ng/ml bei der Visite 1 hatten oder

- vor Studienbeginn Somatostatinanaloga oder Dopaminagonisten erhalten hatten, diese aber 3 Monate zuvor abgesetzt wurden und der mittlere GH-Spiegel bei der Visite 1 >5 ng/ml betrug oder
- bei Visite 1 mit einem Somatostatinanalogon (außer Lanreotid Autogel) oder einem Dopaminagonisten behandelt wurden und einen mittleren GH-Spiegel von >3 ng/ml bei Visite 2 oder Visite 2a sowie einen Anstieg von 100% des mittleren GH-Spiegels zwischen Visite 1 und 2 beziehungsweise Visite 2a aufwiesen.

Ausschlusskriterien: Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, wenn sie:

- bis 3 Jahre vor Visite 1 bestrahlt wurden;
- sich bis 3 Monate vor Visite 1 einer Operation der Hypophyse unterzogen hatten;
- schon vor der Visite 1 Lanreotid Autogel erhalten hatten;
- vor Visite 1 einen GH-Rezeptor-Antagonisten erhalten hatten;
- zuvor schon in der Studie eingeschlossen waren;
- an einer schweren Erkrankung litten, die eine Lebenserwartung von nicht mehr als zwei Jahren erwarten ließ;
- einen aktiven malignen Tumor hatten, außer Basalzellkarzinom der Haut und/oder *Carcinoma in situ* der Cervix uteri;
- an klinisch signifikanten Nieren- oder Leberkrankungen litten;
- Drogen- und/oder Alkoholabusus betrieben.

Patienten, die sich in absehbarer Zeit einer Adenektomie oder Radiatio unterziehen sollten, Schwangere oder Patientinnen mit nicht ausreichender Kontrazeption sowie Patienten mit einer bekannten allergischen Reaktion gegenüber den verwendeten Medikamenten und Materialien konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

2.3.2 Zeitlicher Ablauf der Studie

Der Aufbau der Studie wurde in drei Abschnitte unterteilt (Abbildung 3).

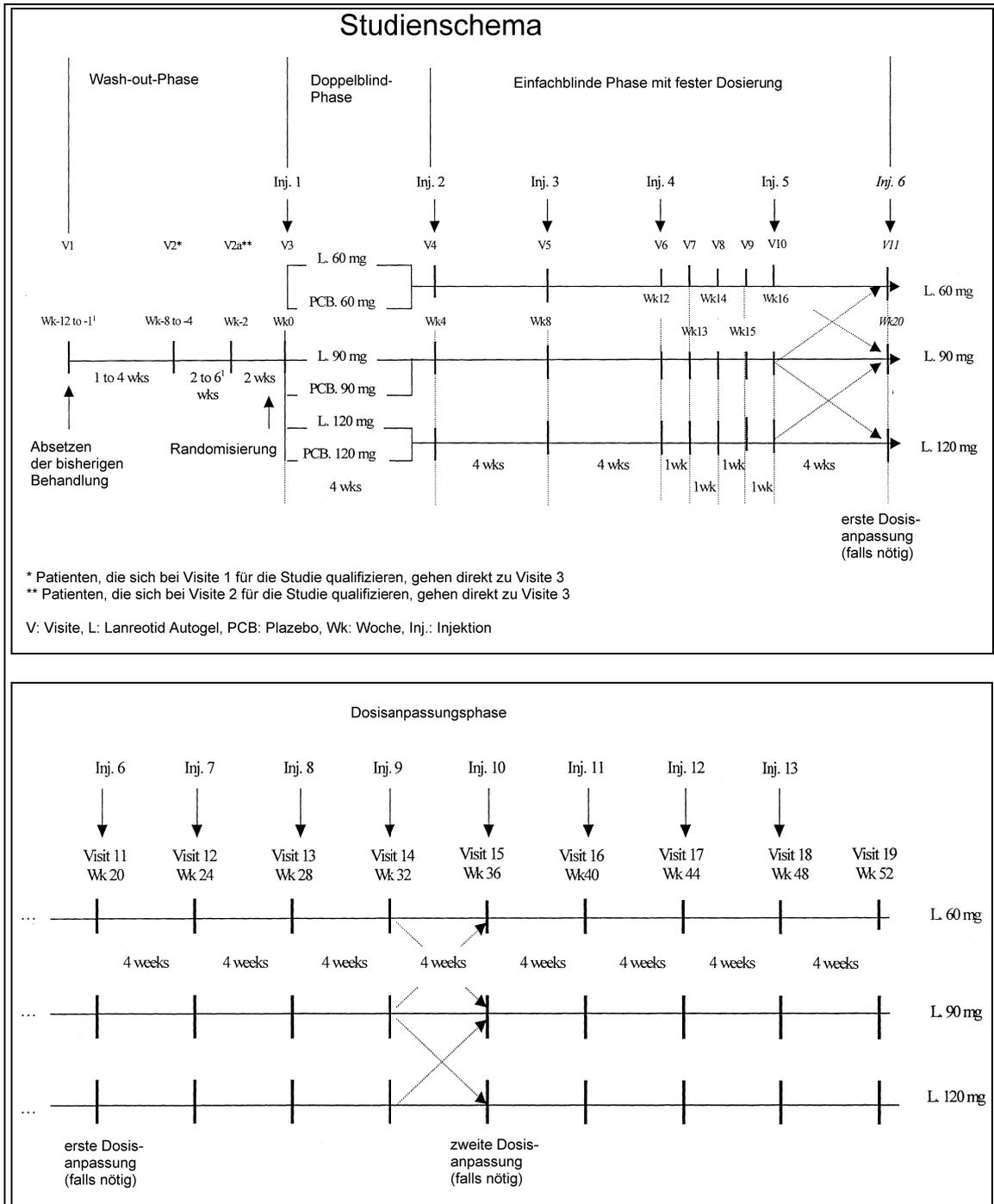


Abbildung 3: Studienschema

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch eine zentrale Randomisierungsliste, wobei die Dosierung von Lanreotid Autogel[®] ab der zweiten Spritze für die Patienten, die zuerst Plazebo injiziert bekamen, bereits hier festgelegt wurde. Die Injektion erfolgte doppelblind durch eine Studienschwester. Die Applikation erfolgte mit einer bereits vorgefüllten Spritze, die in einer verschweißten, beschrifteten Hülle geliefert und bei Temperaturen von 2-8° Celsius gelagert wurde. Vor Injektion wurde die Studienmedikation etwa eine halbe Stunde bei Raumtemperatur belassen.

Nach 4 Wochen kamen die Patienten wieder in die Klinik zur Visite 4.

Aufnahme-Visite 1: Bei Visite 1 wurden alle Patienten nach Erteilung ihrer schriftlichen Einwilligung untersucht und die Symptome der Erkrankung erhoben. Es wurde ein Wachstumshormonprofil erstellt, um zu testen, ob der Patient das Einschlusskriterium GH >5 ng/ml (Patienten, die seit 3 Monaten keine beziehungsweise nie eine Behandlung mit Somatostatinanaloga oder Dopaminagonisten erhalten hatten) beziehungsweise >3 ng/ml (Patienten unter solcher Behandlung) erfüllte.

Falls dieses Kriterium erfüllt war, ging die erste Gruppe von Patienten direkt zu Abschnitt 1, die zweite Gruppe in den „Wash-Out“. Bei Visite 1 wurden auch die Blut-Laborparameter gemessen und gegebenenfalls ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

„Wash-Out“ Woche 1-8: An diesem Studienabschnitt nahmen nur die Patienten teil, die bereits in Behandlung mit einem Somatostatinanalogon oder Dopaminagonisten waren. Die Behandlung wurde abgesetzt und abhängig vom eingesetzten Medikament wurde nach 7 bis 28 Tagen ein zweites GH-Profil durchgeführt (Visite 2). Konnten die Patienten in die Studie aufgenommen werden, erfolgte Visite 3. Wenn dies nicht der Fall war, wurde die Untersuchung nach 14 Tagen wiederholt. Wenn auch dann das Einschlusskriterium nicht erfüllt war, konnte der Patient nicht an der Studie teilnehmen.

Abschnitt 1, 1 Injektion, doppelblind versus Plazebo, Visite 3, Woche 0: Bei dieser Visite wurden die Einschlusskriterien (außer GH- und IGF-1-Messung) nochmals überprüft und eine Ultraschalluntersuchung des Herzens

und der Gallenblase (Oberbauchsonographie) sowie ein Magnetresonanztomogramm der Hypophyse durchgeführt.

Lagen entsprechende Ergebnisse aus den letzten 3 Monaten vor, mussten diese Untersuchungen nicht erneut durchgeführt werden. Eine Blutprobe zur Bestimmung des Lanreotidspiegels und der Lanreotid-Antikörper wurde entnommen, die Bestimmung erfolgte in einem externen Labor. Dann wurde die erste Spritze verabreicht (Lanreotid Autogel 60, 90 oder 120 mg bzw. Plazebo (1:1:1:1)).

Um zu gewährleisten, dass dieser Abschnitt der Studie doppelblind abläuft, wurde die Applikation der Studienmedikation oder Plazebo bei Visite 3 durch eine MTA vorgenommen, die am Tag der Visite 3 die Aluminiumhülle mit der darin enthaltenen Spritze erhielt. Bei Eröffnung der Aluminiumhülle musste diese Mitarbeiterin im Falle einer wirkstofffreien Spritze (Plazebo) diese mit 3 ml Kochsalzlösung auffüllen und dem Patienten verabreichen. Somit konnte gewährleistet werden, dass weder der Patient noch der Studienleiter und Studienbetreuer wussten, ob es sich hierbei um den Wirkstoff oder um Plazebo handelte.

Im Falle einer ersten Injektion mit Wirkstoff war dieser in einer vorgefüllten injektionsfertigen Spritze enthalten, die hierbei im rechten oberen Quadranten im Bereich der Glutealmuskulatur tief subkutan appliziert wurde. Dabei sollte die Spritze 15-30 Minuten vor der Injektion aus der Aluminiumhülle herausgenommen werden, um zu gewährleisten, dass der bei einer Temperatur von 2- 8° Celsius im Kühlschrank aufbewahrte Wirkstoff der Umgebungstemperatur angepasst war.

Abschnitt 2, 4 Injektionen, einfachblind, feste Dosierung, Visiten 4-10, Woche 4-16: In diesem Abschnitt erhielten die Patienten 4 Spritzen Lanreotid Autogel in vierwöchigem Abstand, mit der im Abschnitt 1 zugeteilten Dosierung (60, 90 oder 120 mg). Bei Visite 4 und 10 wurden die sonographischen Untersuchungen wiederholt, Blutproben zur Laboruntersuchung (inklusive Lanreotidspiegel und Antikörper) entnommen und ein GH-Profil durchgeführt. Bei Visite 10 wurde eine MRT der Hypophyse wiederholt. 1, 2 und 3 Wochen nach der 4. Injektion von Lanreotid Autogel (Visite 7, 8, 9) wurde ein GH-Profil erstellt.

Abschnitt 3, 9 Injektionen, offen, angepasste Dosierung, Visiten 11-19, Woche 20-52: Je nach Ergebnis der GH-Messung bei Visite 10 wurde die Dosierung für jeden Patienten bei Visite 11 angepasst. Waren GH-Wert oder IGF-1-Wert zu hoch, wurde die nächst höhere Dosierung, waren sie zu niedrig, die nächst niedrigere Dosierung gewählt (Maximum 120 mg, Minimum 60 mg), war die Einstellung richtig, wurde die Dosierung beibehalten.

Ein detailliertes Schema der Dosisanpassung zeigt Abbildung 4.

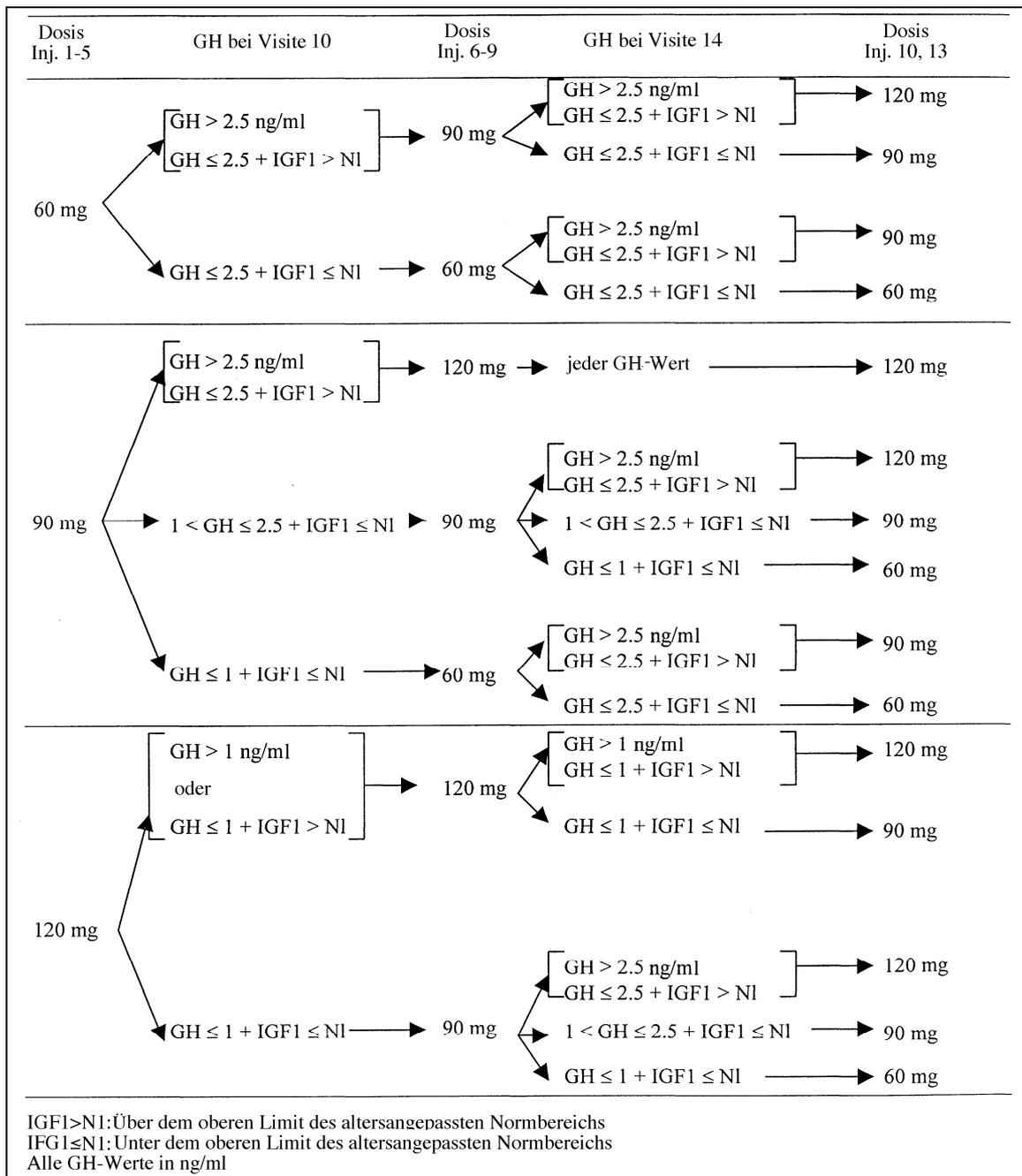


Abbildung 4: Schema der Dosisanpassung

Diese Anpassung wurde bei Visite 15 (Injektion 10, Woche 36) wiederholt: ein GH-Profil wurde bei Visite 14 erstellt und die Dosierung ab Visite 15 angepasst. Bei Visite 15 wurde eine Blutprobe zur Bestimmung der Lanreotidspiegel entnommen, bei den sonstigen Visiten dieses Abschnittes wurde nur die Lanreo-

tid-Injektion verabreicht und die Patienten nach unerwünschten Ereignissen befragt.

Bei der Abschlussvisite (Visite 19), Woche 52 (oder wenn der Patient früher aus der Studie ausschied), wurden alle Untersuchungen des Studienanfangs wiederholt.

2.3.3 Untersuchungen

2.3.3.1 *Klinische Untersuchungen*

Zur klinischen Untersuchung der Patienten gehörte eine körperliche Untersuchung, das Messen des Blutdrucks und Puls sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms und Echokardiogramms, eine Oberbauchsonographie mit Beurteilung der Gallenblase, eine Magnetresonanztomographie des Kopfes mit Zielaufnahme der Sella turcica sowie die Bestimmung des aktuellen Gewichts vor Aufnahme in die Studie. EKG, Echokardiographie, MRT und Oberbauchsonographie wurden auch bei Visite 3, 10 und 19 durchgeführt. Außerdem wurden die Symptome der Akromegalie erfasst. Es wurde gefragt nach:

- vermehrter nächtlicher Schweißneigung
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit/ Abgeschlagenheit
- Weichteilschwellungen
- Gelenkschmerzen
- Potenzstörungen (Männer)
- Zyklusstörungen (Frauen).

Diese Symptome wurden in 4 Schweregrade unterteilt: Nicht vorhanden (=0), leicht (=1), mäßig (=2) und schwer (=3). Weiterhin wurden die Patienten nach zusätzlichen Beschwerden, akuten Veränderungen und Befindlichkeitsstörun-

gen im Wohlbefinden gefragt. Am Anfang der Studie wurden alle Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen der Patienten dokumentiert und im Verlauf der Studie Veränderungen in die Dokumentation übertragen. Zur Erfassung von eventuell auftretenden Nebenwirkungen wurde bei jeder Visite gezielt nach Symptomen wie Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Meteorismus und Tenesmen gefragt. Auch lokale Erscheinungen durch die tiefsubkutane Injektion des Studienmedikamentes wurden überprüft und dokumentiert.

2.3.4 Laboruntersuchungen

2.3.4.1 *Parameter der Akromegalieaktivität*

Zur Bestimmung der Aktivität der Akromegalie wurden das GH und IGF-1 gemessen. GH wurde dabei in einem Profil über 3 Stunden halbstündlich bestimmt. Dabei erfolgte die erste Blutentnahme in der Zeit zwischen 8 und 9 Uhr morgens und die letzte Blutentnahme zwischen 11 und 12 Uhr am Mittag. Die Patienten durften 8 Stunden vor der ersten Blutentnahme nichts mehr gegessen haben.

Aus den Einzelwerten der GH-Profile wurden jeweils Median und Range bestimmt.

IGF-1 und IGFBP3 wurden jeweils zu Beginn eines GH-Profiles als Einzelwert bestimmt. Die IGF-1-Werte sind als X ULN (=upper limit of normal, das heißt ein Vielfaches vom oberen Normwert) angegeben. Der Normwert ist alterskorreliert, das 95er Perzentil des Normwertes entspricht einem Wert von 1,0. Werte $\leq 1,0$ kennzeichnen den Normbereich, Werte $>1,0$ sind pathologisch.

GH, IGF-1, IGFBP3 und ALS wurden aus dem Serum bestimmt.

2.3.4.2 Lanreotidspiegel

Der Lanreotidspiegel wurde mit der ersten Blutentnahme des GH-Profiles abgenommen und an den Visiten 3, 4, 7, 8, 9, 10, 15 und 19 gemessen. Hierbei wurde das Serum eingefroren und in ein Zentrallabor versandt, wo die Lanreotidspiegel gemessen wurden.

Bei Visite 11 und 15 kam es ggf. zur Dosisanpassung.

2.3.4.3 Parameter der übrigen hypophysären Funktion

Auch wurde mehrmals eine zusätzliche Diagnostik der übrigen Hypophysenachsen durchgeführt mit der Bestimmung von Cortisol basal, TSH, fT3, fT4, Prolaktin, FSH, LH basal und Testosteron bzw. E₂.

2.3.4.4 Parameter des Glukosestoffwechsels

Zusätzlich zum GH-Profil wurde parallel ein Blutzuckerprofil über drei Stunden mit halbstündlichen Intervall (7 Blutentnahmen) durchgeführt, um eventuelle Veränderungen des Glukosespiegels festzustellen. Auch der HbA1c-Wert wurde regelmäßig kontrolliert.

2.3.4.5 Routinelaborwerte

Um eventuelle Auswirkungen des Studienmedikamentes auf Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktion festzustellen, wurden die Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie in regelmäßigen Abständen bestimmt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Weitere Laboruntersuchungen

Hämatologie	Klinische Chemie	
Leukozyten	Harnsäure	Alkalische Phosphatase
Erythrozyten	Harnstoff	γ -GT
Thrombozyten	Kreatinin	Eisen
Hämoglobin	Phosphat	Ferritin
Hämatokrit	Natrium	Gesamt-Bilirubin
MCV	Kalium	Albumin
Hb	Kalzium	Eiweiß
MCHC	GOT	Triglyceride
	GPT	Cholesterin
	Folsäure	Vitamin B 12

2.3.4.6 Endokrine Assays

Für die Bestimmung der GH-Werte wurde ein Immunfluoreszenz-Inhouse-Doppelsandwich-Assay mit zwei monoklonalen Antikörpern verwendet, das an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität-München entwickelt wurde. Die Sensitivität des Assay liegt für das Wachstumshormon bei 0,1 ng/ml. Der Intraassay-Variationskoeffizient lag bei 10,3%, 2,0% und 2,1% bei Wachstumshormonspiegeln von 0,3, 1,2 bzw. 18,6 ng/ml. Der Interassay-Variationskoeffizient lag bei 6,2%, 2,1% und 8,2% bei Wachstumshormonspiegeln von 0,2, 1,6 und 5,2 ng/ml.

Das IGF-1 wurde auch in der Medizinischen Klinik München mit einem IGFBP-blockierten Radioimmunoassay der Firma Mediagnost gemessen, der eine Empfindlichkeit von 0,02 ng/ml aufweist. Der Intraassay-Variationskoeffizient lag dabei unter 6,2% und der Interassay-Variationskoeffizient unter 7,4%.

Das IGFBP-3 wurde mit einem Analysekit der Firma DSL untersucht. Dieses basiert auf einem polyklonalen Antikörper. Glukosespiegel wurden durch einen automatischen Glukoseanalysierer gemessen und HbA1c-Spiegel wurden chromatographisch bestimmt. Die übrigen Laborwerte wurden alle im Zentrallabor der Medizinischen Klinik Innenstadt München gemessen.

2.3.5 Technische Untersuchungen

2.3.5.1 *Oberbauchsonographie*

Die Sonographie des Oberbauches erfolgte am nüchternen Patienten und diente dem Nachweis von eventuell auftretenden Konkrementen, Cholestase- und Entzündungszeichen im Gallengangssystem unter der Therapie mit Lanreotid Autogel. Insgesamt dreimal wurde diese Untersuchung am nüchternen Patienten durchgeführt (Visite 3, Woche 0, falls nicht innerhalb von 3 Monaten vor der Studie durchgeführt, Visite 10, Woche 16 und Visite 19, Woche 52).

2.3.5.2 *Kernspintomographie der Sellaregion*

Zur Kontrolle der Größe und Ausdehnung und der eventuell zu erwartenden Verkleinerung des Hypophysenadenoms oder seiner Reste unter der Therapie mit Lanreotid Autogel wurde insgesamt dreimal eine Kernspintomographie der Sellaregion durchgeführt (Visite 3, Woche 0, Visite 10, Woche 16 und Visite 19, Woche 52). War innerhalb von 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie bereits ein MRT durchgeführt worden, so musste bei Visite 3 keine MRT erfolgen.

2.3.5.3 EKG

Um eventuell auftretende kardiale Veränderungen zu erfassen, wurde im Rahmen der Studie dreimal ein EKG (Visite 3, Woche 0, Visite 10, Woche 16 und Visite 19, Woche 52) durchgeführt. War innerhalb von 3 Monaten vor der Studie ein EKG gemacht worden, musste dieses zur Visite 3 nicht wiederholt werden.

2.3.5.4 UKG

Zum Nachweis morphologischer und funktioneller Veränderungen am Herzen über den Verlauf der gesamten Studie wurden insgesamt drei Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Diese erfolgten zu den Visiten 3, Woche 0, Visite 10, Woche 16 und Visite 19, Woche 52. Auch hier galt, dass kein UKG an Visite 3 durchgeführt werden musste, wenn bereits innerhalb von 3 Monaten vor der Studie diese Untersuchung erfolgt war.

2.4 Datenauswertung und Statistik

Alle Auswertungen wurden mit dem Programmpaket STATISTICA der Firma StatSoft, Inc., Tulsa, USA⁴ durchgeführt. Die deskriptive Darstellung erfolgt durch die Angabe von Median, 25%- und 75%-Perzentil sowie Minimum und Maximum (graphisch als Box-Whisker-Plot). Die metrischen Variablen wurden mit Hilfe nichtparametrischer Testverfahren untersucht. Zur Anwendung kam der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen⁵. Der Test gibt Auskunft darüber, ob sich zwei Variablen in ihrer zentralen Tendenz statistisch signifikant unterscheiden. Er weist eine ähnlich hohe Effizienz auf wie der ebenfalls anwendbare t-Test für verbundene Stichproben, hat diesem jedoch voraus, dass keine

⁴ StatSoft, Inc.: STATISTICA für Windows [Computer- Programm-Handbuch, Version 5.5]. Eigenverlag: Tulsa, OK, USA, 1999

⁵ SACHS, L.: Angewandte Statistik, 8. Auflage. Berlin: Springer, 1997, S. 410 ff

Anforderungen hinsichtlich der Verteilungsfunktion der beiden Variablen gestellt werden. Die Nullhypothese „Beide Variablen entstammen derselben Grundgesamtheit. Sie unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Medians und der Verteilungsfunktion“ wurde abgelehnt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag, entsprechend einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Verlauf der klinischen Aktivität der Akromegalie

3.1.1 Symptomatik, Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpergewicht

An jedem Untersuchungstag wurden die Patienten bezüglich ihrer Akromegaliasymptomatik befragt, um im Verlauf eine Änderung der Symptomatik unter der Lanreotidgabe festzustellen. Dabei wurde nach den Symptomen Schwellungen der Extremitäten, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Nachtschweiß, Müdigkeit und Leistungsminderung gefragt. Tabelle 5 gibt den Unterschied vom Auftreten der Symptome vor Beginn (V1) und bei Abschluss (V19) der Studie wieder.

Tabelle 5: Klinische Symptomatik bei 8 Patienten an V1 (vor Lanreotidtherapie) und V19 (nach 52 Wochen Lanreotidtherapie) (Cochrane Test)

Symptom	V1 vor Therapie	V19 nach Therapie	Signifikanz- niveau p
Extremitätenschwellung	8/8	4/8	0,046*
Gelenkschmerzen	7/8	2/8	0,025*
Kopfschmerzen	6/8	2/8	0,046*
Nachtschweiß	3/8	1/8	0,157
Müdigkeit	6/8	2/8	0,046*
Leistungsminderung	6/8	2/8	0,046*

Insgesamt konnte ein Rückgang der klinischen Symptomatik bei allen Patienten festgestellt werden. 5 Patienten gaben einen Rückgang der Gelenkschmerzen an, Gelenkschmerzen waren damit bei Ende der Therapie statistisch signifikant seltener. Bei jeweils 4 Patienten kam es zu einer deutlichen Reduktion der Weichteilschwellungen im Bereich der Extremitäten, der Kopfschmerzen, der

Müdigkeit oder der Leistungsminderung, dieser Rückgang war ebenfalls statistisch signifikant. Nachtschweiß war bei 2 Patienten nicht mehr nachweisbar, dieser Rückgang war nicht statistisch signifikant nachweisbar (siehe Tabelle 5).

Bei den Patientinnen 01/ILO und 03/ML war die anfänglich bestehende Symptomatik vollständig regredient. Bei allen anderen Patienten waren die Symptome rückläufig, aber noch vereinzelt vorhanden.

Zusätzlich wurden an jedem Untersuchungstag die Blutdruckwerte, der Puls und das Gewicht der Patienten ermittelt. In der Tabelle 6 sind die Blutdruckwerte, Puls und Gewicht der Patienten zu Beginn und Ende der Studie dargestellt. Die Pulsfrequenz war bei Abschluss der Studie statistisch signifikant niedriger (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,012$, siehe Abbildung 5).

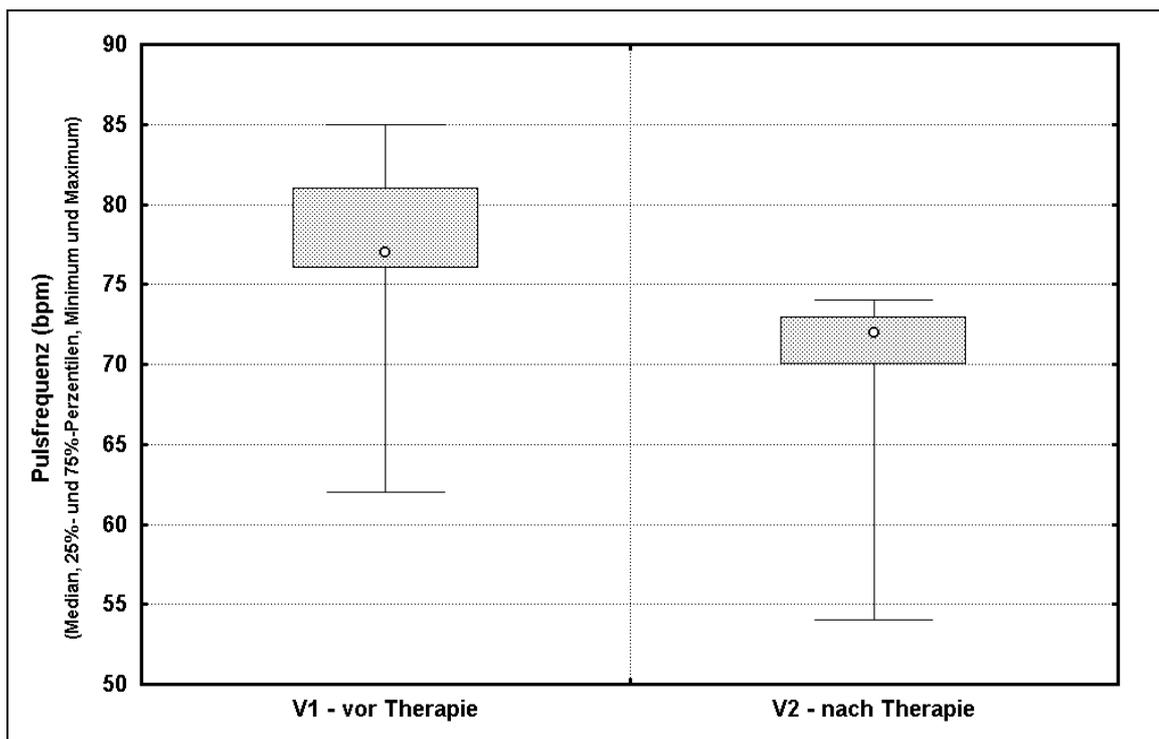


Abbildung 5: Pulsfrequenz (bpm) vor und nach Therapie (Median, 25%- und 75%-Perzentilen, Minimum und Maximum) $p=0,012$

Tabelle 6: Blutdruck und Gewicht bei 8 Patienten an V1 (vor Lanreotidtherapie) und V19 (nach Lanreotidtherapie) (Cochran Test)

	V1 vor Therapie		V19 nach Therapie		Signifikanz -niveau p
	Median	Range	Median	Range	
Blutdruck (mm Hg)					
systolisch	132,5	120-155	130	125-145	0,624
diastolisch	90	70-100	87,5	80-100	0,834
Pulsfrequenz (bpm)	77	62-85	72	54-74	0,012*
Körpergewicht (kg)	75,5	65-116	74	66-114	0,735

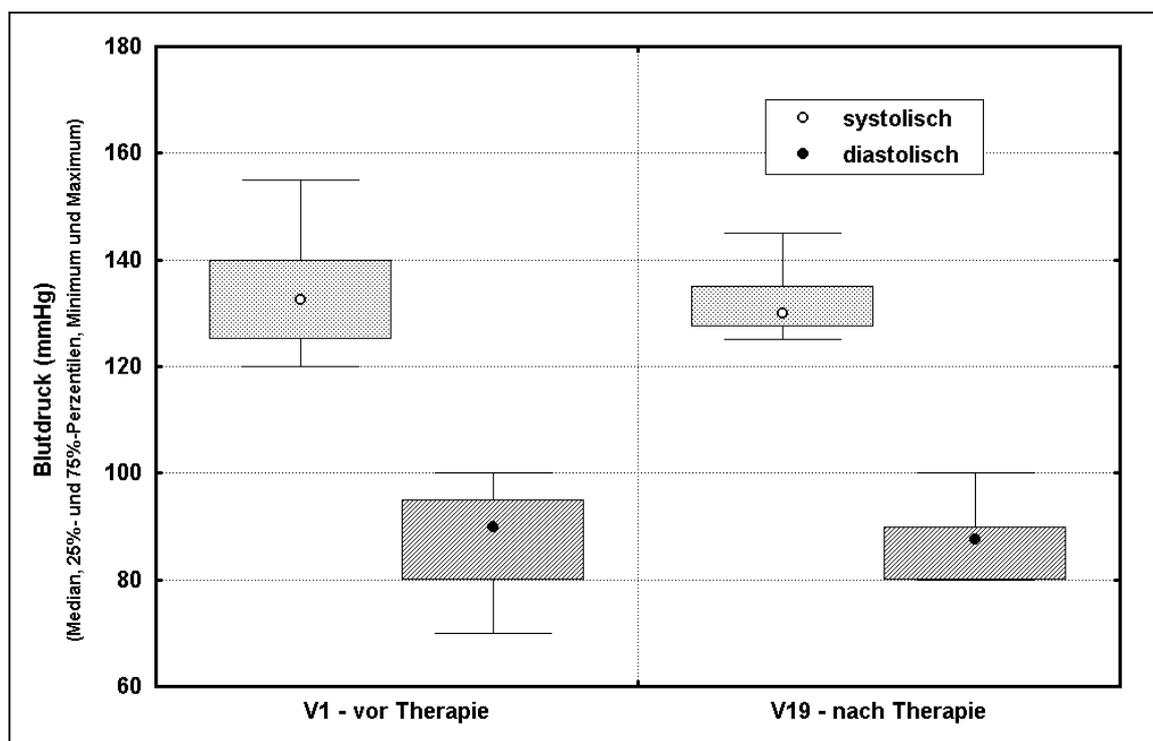


Abbildung 6: Systolischer und diastolischer Blutdruck (mm Hg) vor und nach Therapie (Median, 25%- und 75%-Perzentilen, Minimum und Maximum)
p=n.s.

4 der 8 Patienten (03/ML, 05/ACS, 07/AU, 08/AB) wurden bereits vor Aufnahme in die Studie wegen eines arteriellen Hypertonus medikamentös behandelt und zeigten unter der fortbestehenden, unveränderten Medikation keine größeren Blutdruckschwankungen. Die Patientin 01/ILO ohne antihypertensive Therapie wies zu Beginn der Studie hypertensive Blutdruckwerte auf und zeigte bei Studienende annähernd normotensive Werte.

Das Gewicht der Patienten blieb im Verlauf der Studie annähernd konstant. 4 Patienten wiesen eine leichte Gewichtsabnahme und 3 Patienten eine diskrete Gewichtszunahme auf (siehe Abbildung 7).

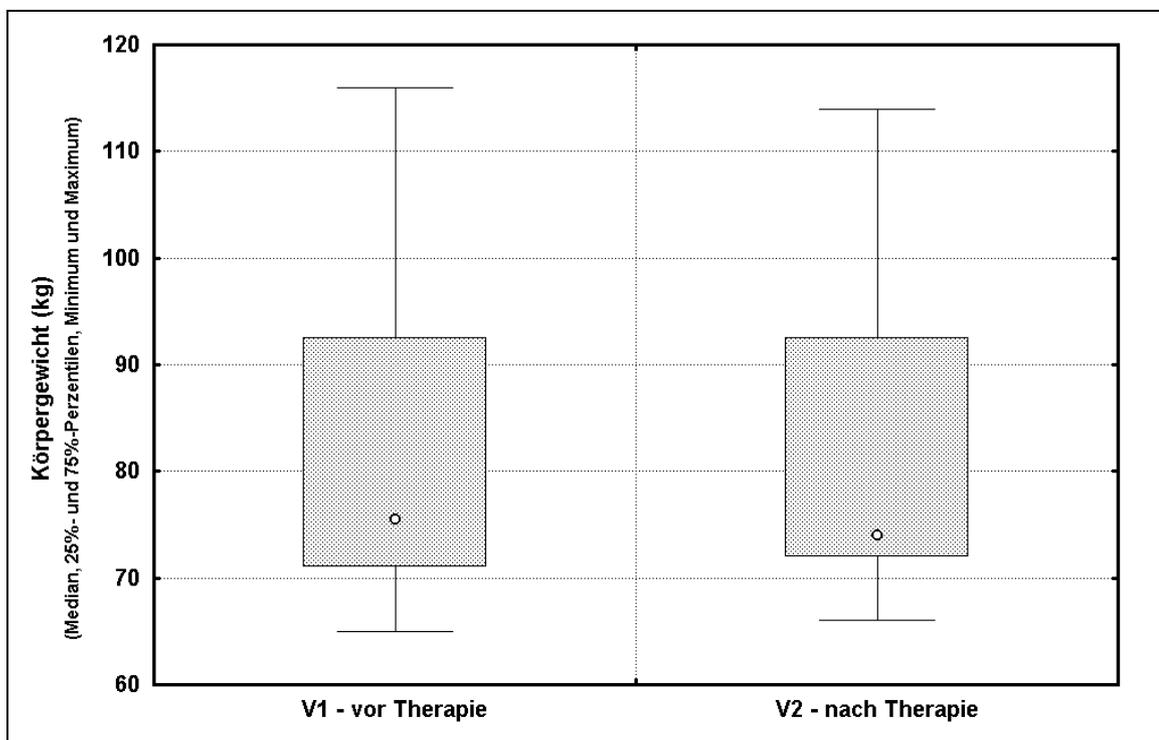


Abbildung 7: Körpergewicht (kg) vor und nach Therapie (Median, 25%- und 75%-Perzentilen, Minimum und Maximum) $p=n.s.$

3.1.2 Aktivitätsparameter der Akromegalie

3.1.2.1 *Wachstumshormon (hGH) und Wachstumshormon-bindendes Protein (GHBP)*

Vor Beginn der Studie lag das hGH zwischen 3,3 ng/ml und 32 ng/ml, der Median lag bei 7,9 ng/ml.

Bei der ersten Gabe von Lanreotid Autogel erhielt ein Patient Plazebo. Das Wachstumshormon fiel von 6,9 ng/ml auf 6,6 ng/ml minimal ab. Die übrigen 7 Patienten erhielten Lanreotid Autogel, und zwar 3 Patienten 60 mg und jeweils 2 Patienten 90 bzw. 120 mg. Bei diesen Patienten fiel das Wachstumshormon von im Median 8,8 ng/ml auf 3,6 ng/ml statistisch signifikant ab (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,018$).

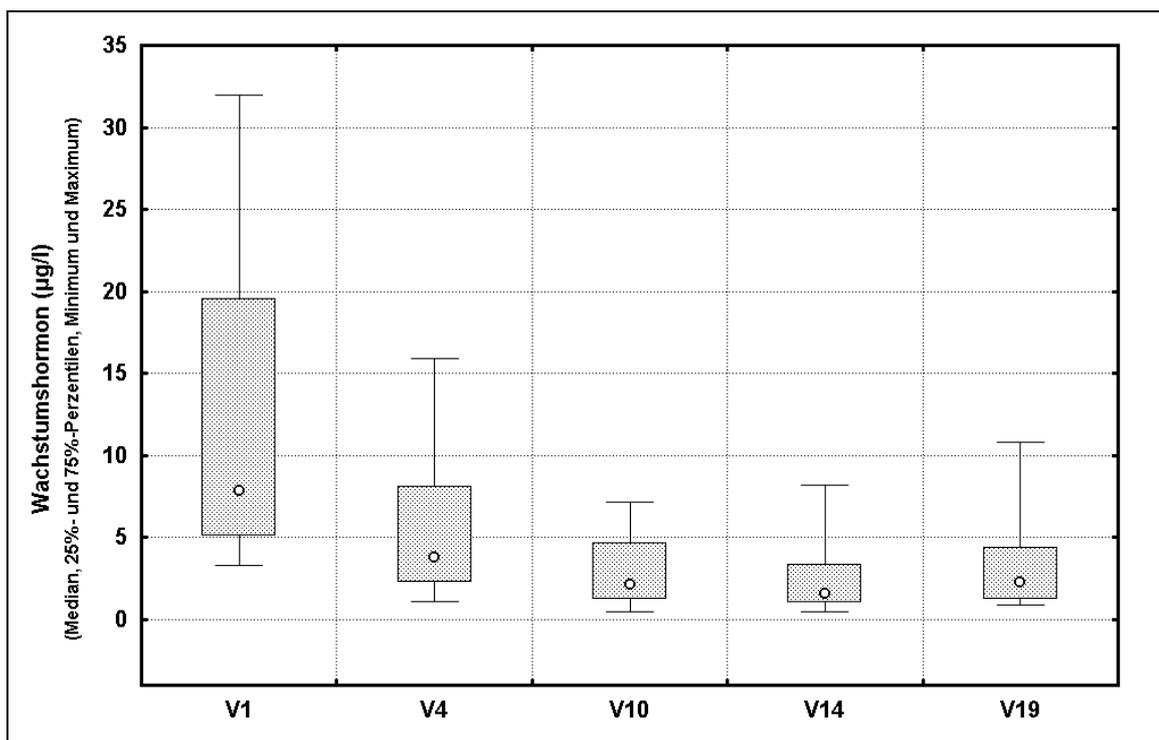


Abbildung 8: Wachstumshormon (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Ab der 2. Injektion erhielt der Patient mit Plazebo ebenfalls Lanreotid Autogel. Unter Lanreotid Autogel fiel das Wachstumshormon bei allen Patienten ab, die Werte aller Messzeitpunkte unterschieden sich von der Ausgangsmessung vor Beginn der Studie mit jeweils $p=0,012$ im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Abbildung 8).

Nach der 4. Dosis wurden die Wachstumshormonwerte in wöchentlichen Abständen bestimmt, um den Wirkverlauf von Lanreotid Autogel zu überprüfen. Die Werte fielen im Median leicht ab, die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 9). Im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab sich für den Vergleich V7 (eine Woche nach Injektion) und V8 (2 Wochen nach Injektion) ein Signifikanzniveau von $p=0,075$, für den Vergleich V7 und V9 (3 Wochen nach Injektion) war $p=0,161$ und für den Vergleich V8 und V9 $p=0,624$.

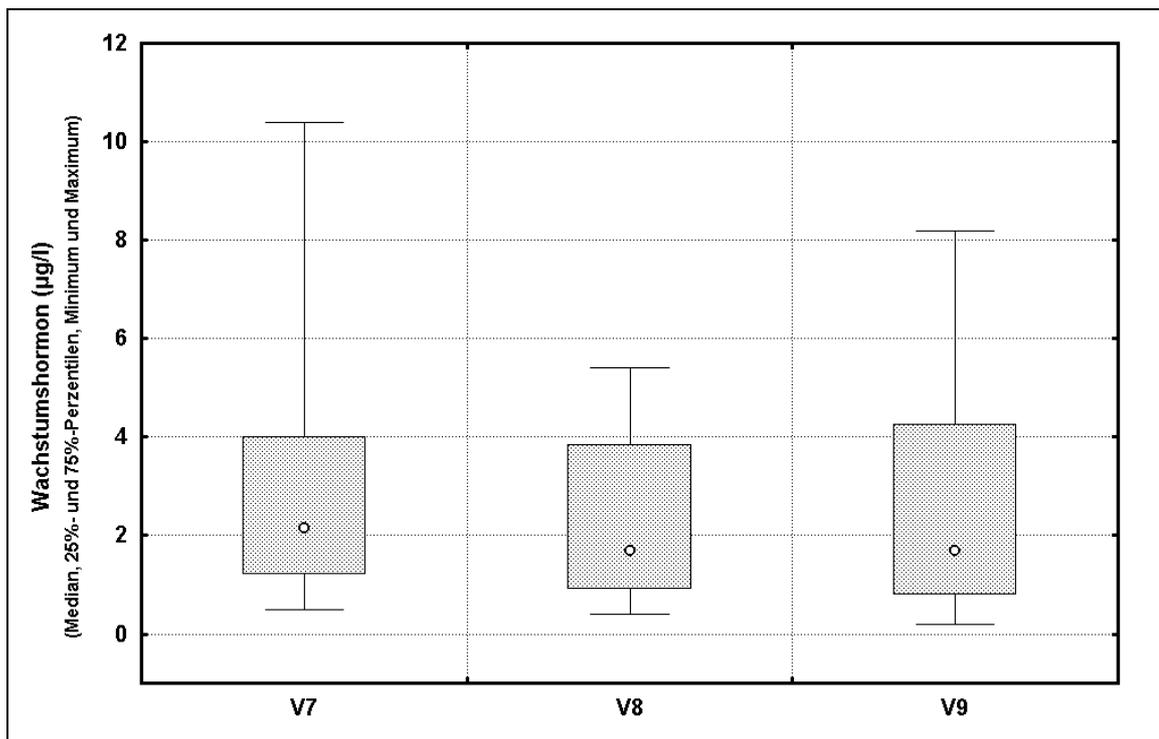


Abbildung 9: Wachstumshormon (ng/ml) eine (V7), zwei (V8) und drei (V9) Wochen nach 4. Injektion von Lanreotid Autogel

Ab der 2. Dosis erhielten 3 Patienten 60 mg, 2 Patienten 90 mg und 3 Patienten 120 mg Lanreotid Autogel. Die Dosis wurde randomisiert zugeteilt. Dabei ergab sich, dass die Dosen für die Patienten mit 60 mg und 120 mg zufällig richtig gewählt waren. Die beiden Patienten mit der Dosis 90 mg wiesen besonders hohe Wachstumshormonspiegel vor der Therapie auf. Unter 90 mg Lanreotid Autogel gingen die Konzentrationen des Wachstumshormons zurück, der Rückgang war jedoch nicht ausreichend. In der Dosisanpassungsphase wurde bei einem Patienten ab der 6. Injektion, bei dem anderen Patienten ab der 10. Injektion die Dosierung 120 mg gewählt (siehe Abbildung 10).

In der folgenden Tabelle sind die Wachstumshormonwerte der einzelnen Patienten in Relation zur Dosis Lanreotid Autogel dargestellt.

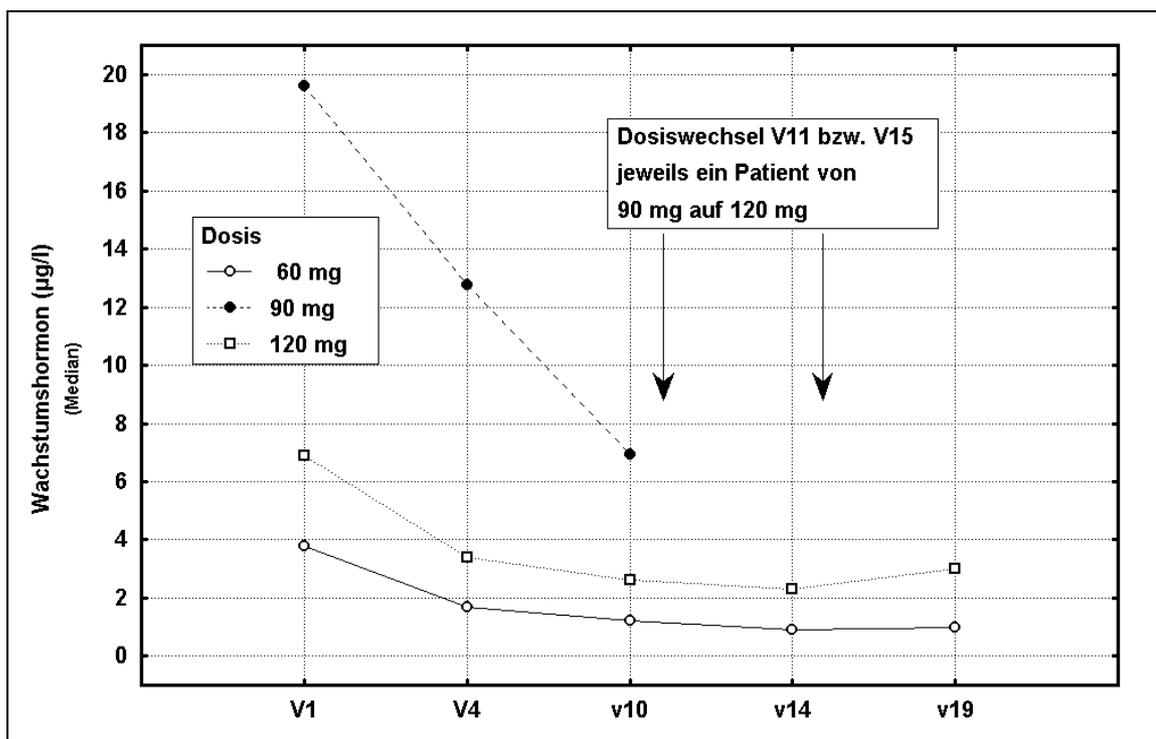


Abbildung 10: Wachstumshormon (ng/ml) in Abhängigkeit von der Dosis vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Tabelle 7: Dosis Lanreotid Autogel und Wachstumshormon (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), eine (V7), zwei (V8), drei (V9) Wochen nach der 4., 4 Wochen nach der 5. (V10), 9. (V14) und 12. (V19) Injektion

	01/ ILO	02/ TA	03/ ML	04/ GK	05/ ACS	06/ UA	07/ AU	08/ AB
GH (ng/ml) V1	3,3	6,9	3,8	32	14,5	24,7	6,4	8,8
1. Injektion (mg)	60	0	60	120	90	90	120	60
GH (ng/ml) V4	1,1	6,6	3,6	4	9,6	15,9	2,8	1,7
2.-5. Injektion (mg)	60	120	60	120	90	90	120	60
GH (ng/ml) V7	0,6	3	1,8	2,1	5	10,4	2,2	0,5
GH (ng/ml) V8	0,6	2,5	1,8	1,2	5,4	5,2	1,6	0,4
GH (ng/ml) V9	0,2	2,4	1,5	1	8,2	6,1	1,9	0,6
GH (ng/ml) V10	0,5	2,7	1,7	1,3	6,7	7,2	2,6	1,2
6.-9. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	90	120	60
GH (ng/ml) V14	0,9	2,7	1,3	1,2	4	8,2	1,9	0,5
10.-12. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	120	120	60
GH (ng/ml) V19	0,9	3	1,7	1,5	5,8	10,8	2,9	1

Vor Beginn der Studie lag das Wachstumshormon-bindende Protein (HGHBP) zwischen 242 pg/l und 995 pg/l, der Median lag bei 493 pg/l. Unter Lanreotid Autogel stieg das HGHBP an und erreichte nach der 5. Injektion ein Plateau. Der Anstieg war nach der 1. Injektion nur tendenziell nachweisbar (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,080$), nach der 5. und 12. Injektion statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, jeweils $p=0,028$, siehe Abbildung 11).

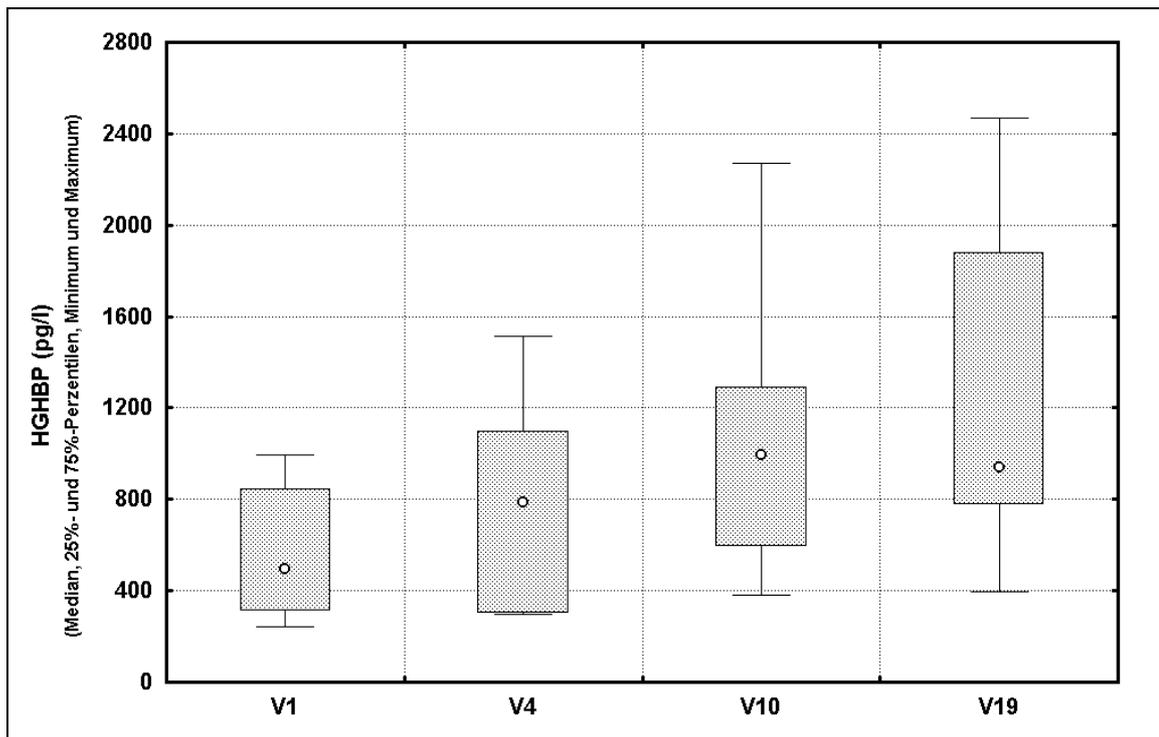


Abbildung 11: Wachstumshormon-bindendes Protein (pg/l) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Ab der 2. Dosis erhielten die Patienten randomisiert Dosen von 60 mg, 90 mg und 120 mg Lanreotid Autogel. Bei den Patienten aller Dosierungen stieg das GHBP stetig an. Durch den Wechsel der zwei Patienten mit 90 mg Lanreotid Autogel mit niedrigeren Werten von GHBP in die Gruppe der Patienten mit 120 mg Lanreotid Autogel kam es in dieser Gruppe zu einem scheinbaren Rückgang zwischen der 5. und 12. Injektion (siehe Abbildung 12).

In der folgenden Tabelle 8 sind die GHBP-Werte der einzelnen Patienten in Relation zur Dosis Lanreotid Autogel dargestellt.

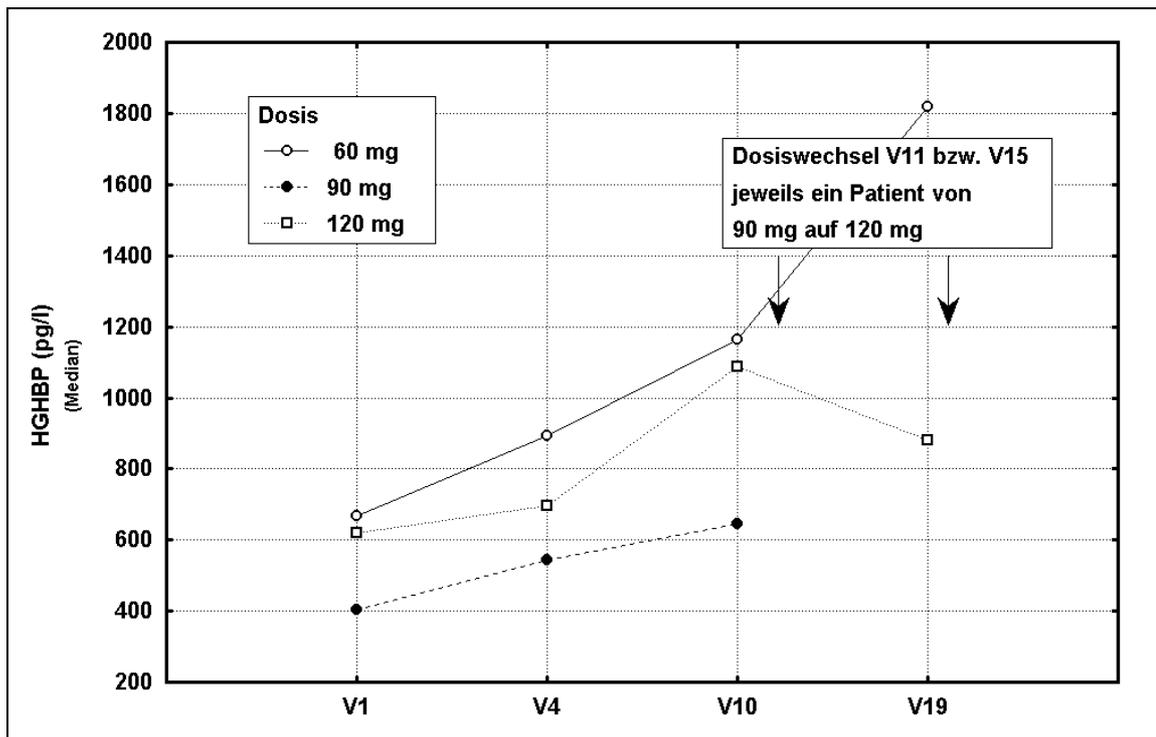


Abbildung 12: Wachstumshormon-bindendes Protein (pg/l) in Abhängigkeit von der Dosis vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Tabelle 8: Dosis Lanreotid Autogel und GHBP (pg/l) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

	01/ ILO	02/ TA	03/ ML	04/ GK	05/ ACS	06/ UA	07/ AU	08/ AB
HGHBP (pg/l) V1	-	242	489	-	313	497	995	844
1. Injektion (mg)	60	0	60	120	90	90	120	60
HGHBP (pg/l) V4	1512	-	736	295	303	785	1100	893
2.-5. Injektion (mg)	60	120	60	120	90	90	120	60
HGHBP (pg/l) V10	1163	381	789	1089	397	896	1420	2273
6.-9. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	90	120	60
10.-12. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	120	120	60
HGHBP (pg/l) V19	2468	880	713	1000	397	843	1945	1819

3.1.2.2 Insulin-like Growth Faktor-1 (IGF-1), IGF-Binding Protein 3 (IGFBP-3) und acid-labile subunit (ALS).

Vor Beginn der Studie lag das IGF-1 zwischen 146 ng/ml und 1086 ng/ml, der Median lag bei 820 ng/ml. Dieser Wert entsprach dem 0,764- bis 4,882fachen des altersentsprechenden Normwerts, der nur bei einem Patienten (03/ML) nicht überschritten wurde. Der Median lag bei 3,316 xULN.

Bei dem Patienten mit Plazebo stieg das IGF-1 nach der 1. Injektion von 962 ng/ml auf 1052 ng/ml minimal an. Bei den 7 Patienten mit Verum fiel das IGF-1 von im Median 815 ng/ml auf 351 ng/ml statistisch signifikant ab (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,028$).

Unter Lanreotid Autogel fiel das IGF-1 im weiteren Verlauf ab, die Werte an V10 und V14 unterschieden sich von der Ausgangsmessung vor Beginn der Studie mit jeweils $p=0,012$ im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, der Wert an V19 mit $p=0,017$.

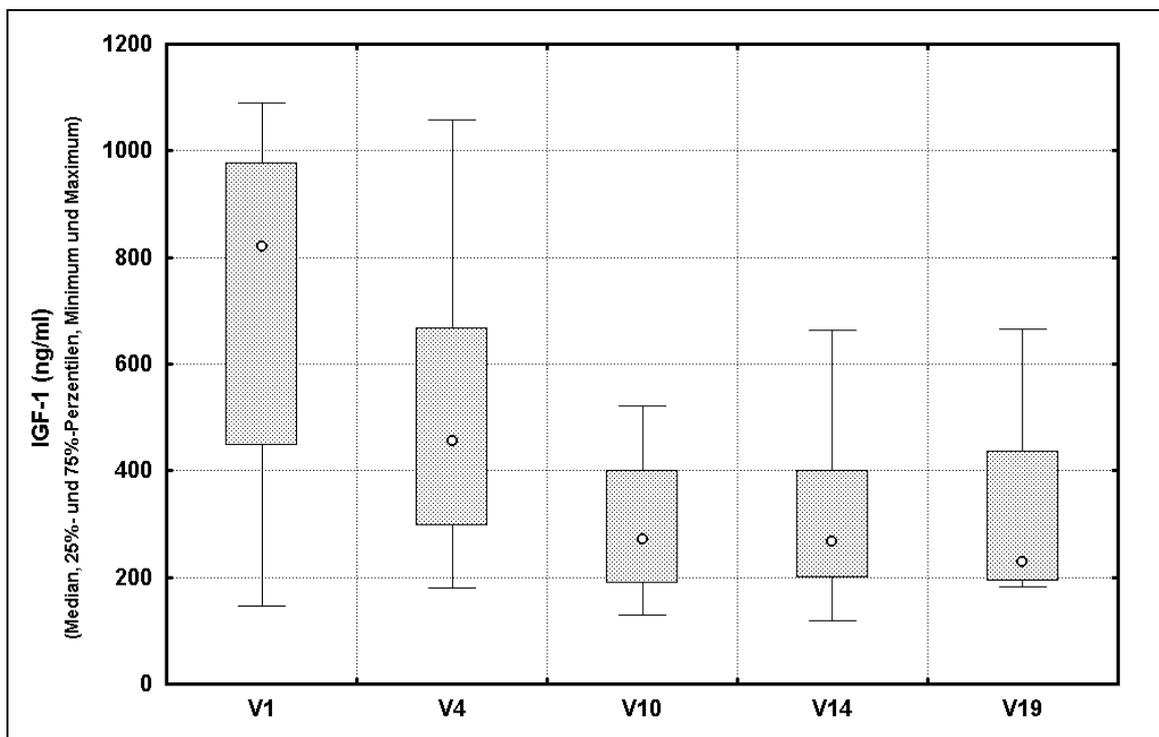


Abbildung 13: IGF-1 (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Die IGF-1-Werte waren eine Woche (V7), 2 Wochen (V8) und 3 Wochen (V9) nach der 4. Injektion nicht statistisch signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 14). Im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab sich für den Vergleich V7 und V8 ein Signifikanzniveau von $p=0,484$, für den Vergleich V7 und V9 $p=0,161$ und für den Vergleich V8 und V9 $p=0,327$.

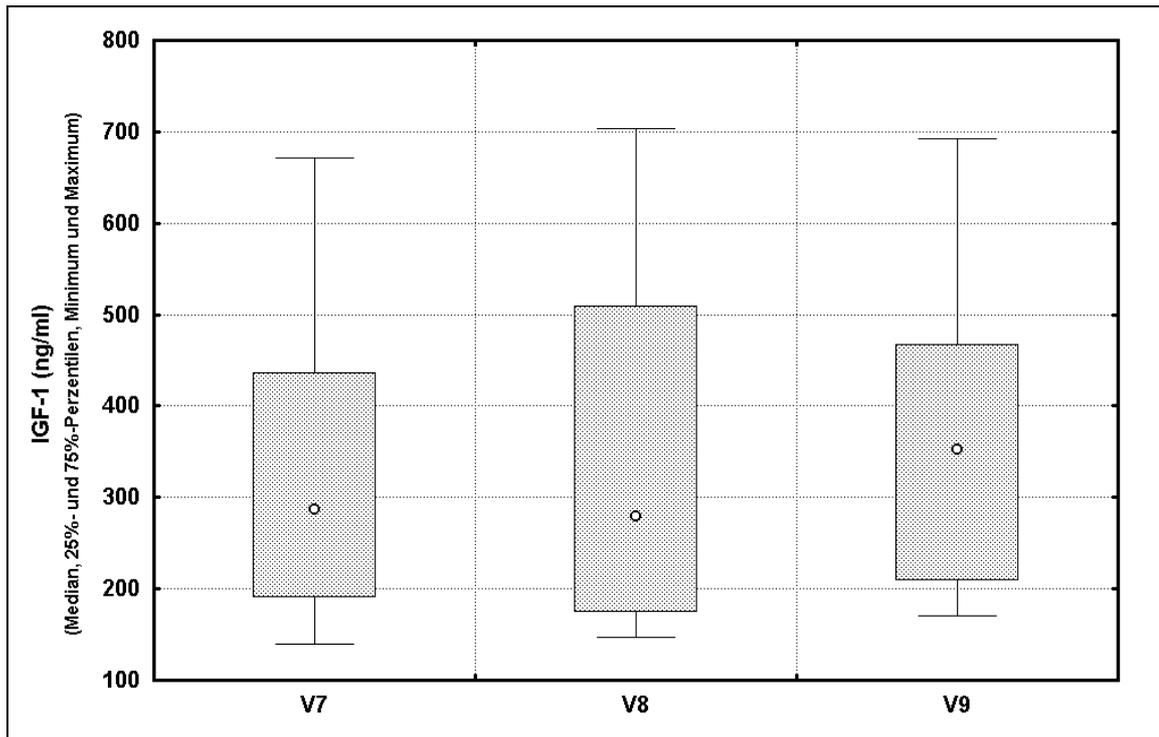


Abbildung 14: IGF-1 (ng/ml) eine (V7), zwei (V8) und drei (V9) Wochen nach 4. Injektion von Lanreotid Autogel

Während der 2. bis 5. Injektion wurden randomisiert zugeteilte Dosen von Lanreotid Autogel gegeben. In allen Dosisbereichen ging die Konzentration des IGF-1 bis zur 5. Injektion gleichmäßig zurück und blieb während der Dosisanpassungsphase weitgehend gleich (siehe Abbildung 15).

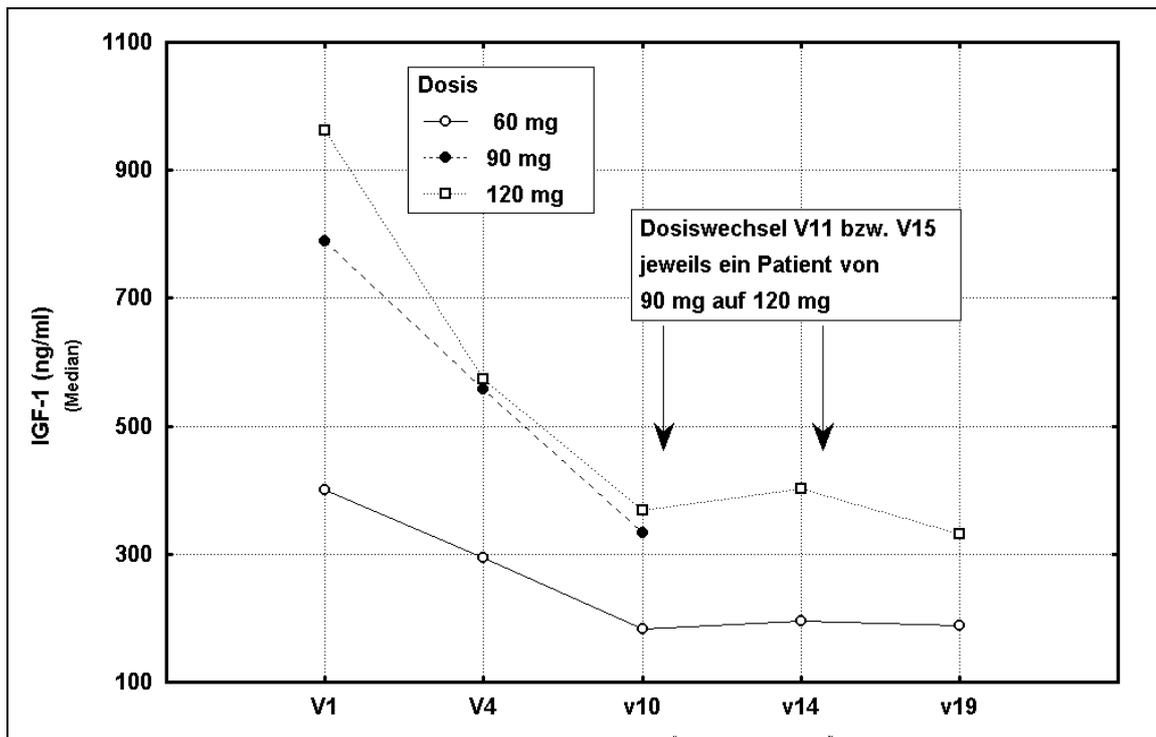


Abbildung 15: IGF-1 (ng/ml) in Abhängigkeit von der Dosis vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Bei der letzten Messung lagen die IGF-1-Werte beim 0,826- bis 2,247fachen der altersentsprechenden Norm, der Median war gegenüber der ersten Messung auf etwa ein Drittel reduziert (1,113 vs. 3,316 xULN). 3 der Patienten (37,5%) unterschritten diesen Normalwert.

In Tabelle 9 sind die IGF-1-Werte der einzelnen Patienten in Relation zur Dosis Lanreotid Autogel dargestellt.

Tabelle 9: Dosis Lanreotid Autogel und IGF-1 (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), eine (V7), zwei (V8), drei (V9) Wochen nach der 4., 4 Wochen nach der 5. (V10), 9. (V14) und 12. (V19) Injektion

	01/ ILO	02/ TA	03/ ML	04/ GK	05/ ACS	06/ UA	07/ AU	08/ AB
IGF-1 (ng/ml) V1	401	962	146	991	1086	494	815	825
1. Injektion (mg)	60	0	60	120	90	90	120	60
IGF-1 (ng/ml) V4	295	1059	180	560	764	351	574	301
2.-5. Injektion (mg)	60	120	60	120	90	90	120	60
IGF-1 (ng/ml) V7	200	672	140	362	512	219	354	180
IGF-1 (ng/ml) V8	179	703	170	232	632	327	388	147
IGF-1 (ng/ml) V9	224	693	193	280	561	374	370	170
IGF-1 (ng/ml) V10	184	521	129	309	433	234	368	195
6.-9. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	90	120	60
IGF-1 (ng/ml) V14	211	664	118	322	480	202	323	196
10.-12. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	120	120	60
IGF-1 (ng/ml) V19	210	665	182	250	540	199	332	189

IGFBP-3 und IGF verliefen parallel. Vor Beginn der Studie lag das IGFBP-3 zwischen 3762 ng/ml und 8205 ng/ml, der Median lag bei 6307 ng/ml.

Bei dem Patienten mit Plazebo stieg das IGFBP-3 von 5511 ng/ml auf 6150 ng/ml minimal an. Die 7 Patienten mit Verum zeigten einen Abfall des IGFBP-3 von im Median 6681 ng/ml auf 4868 ng/ml, der Abfall war nicht statistisch signifikant nachweisbar (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,463$).

Unter Lanreotid Autogel fiel das IGFBP-3 im weiteren Verlauf ab, allerdings unterschieden sich nur die Werte an V19 statistisch signifikant von der Ausgangsmessung vor Beginn der Studie (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, V1/V4: $p=0,612$, V1/V10: $p=0,128$, V1/V19: $p=0,028$).

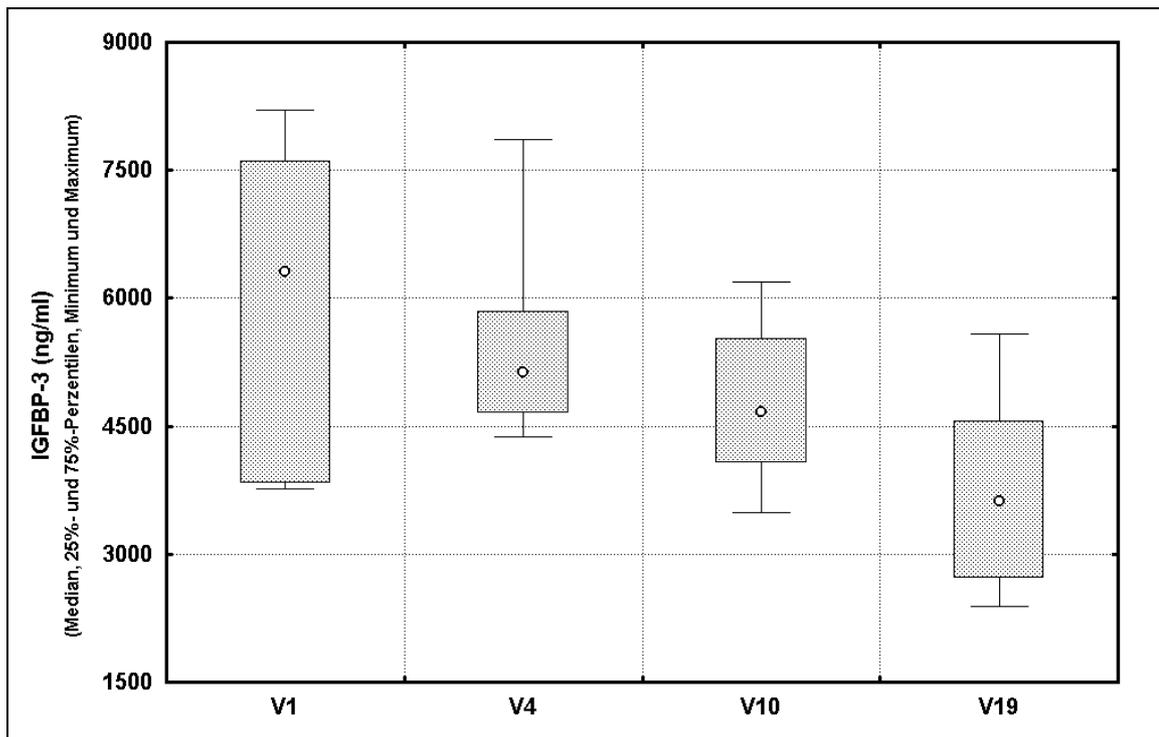


Abbildung 16: IGFBP-3 (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Während der 2. bis 5. Injektion wurden randomisiert zugeteilte Dosen von Lanreotid Autogel gegeben. Bei je einem Patienten mit 90 mg bzw. 120 mg Lanreotid Autogel kam es nach der ersten Injektion zu einem Anstieg, anschließend bis zur 12. Injektion zu einem Abfall des IGFBP-3. Bei den übrigen Patienten ging das IGFBP-3 kontinuierlich bis zur 12. Injektion zurück (siehe Abbildung 17).

In Tabelle 10 sind die IGFBP-3-Werte der einzelnen Patienten in Relation zur Dosis Lanreotid Autogel dargestellt.

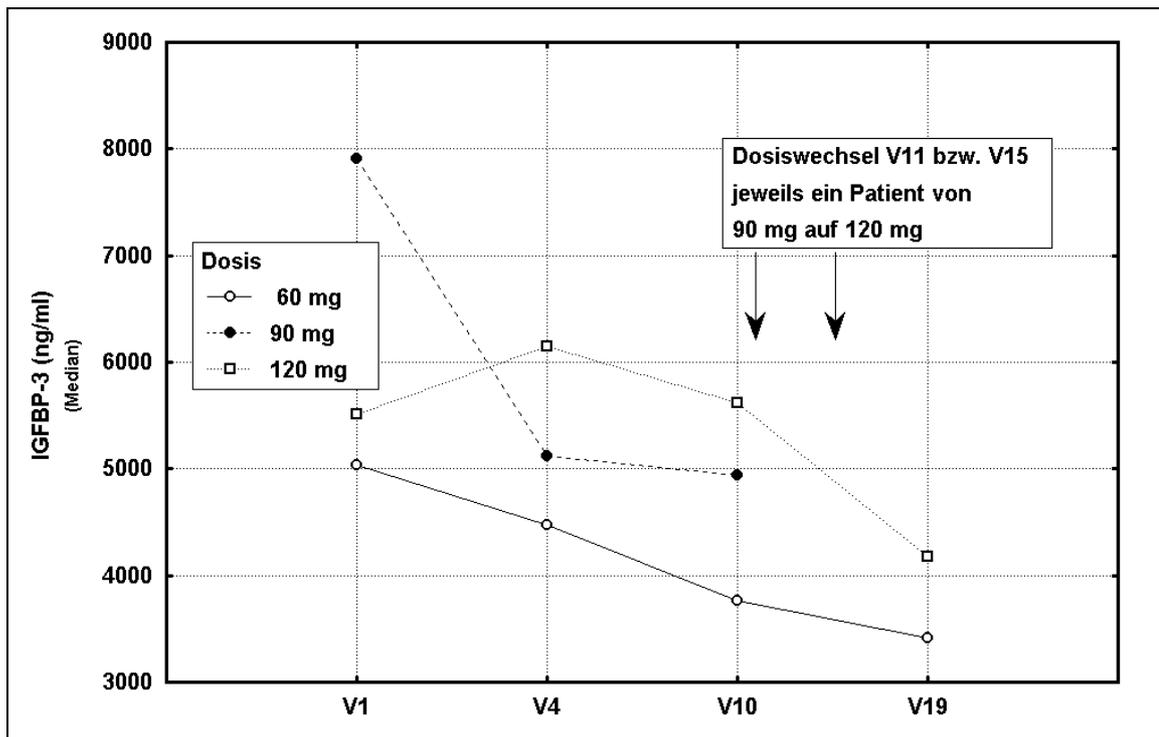


Abbildung 17: IGFBP-3 (ng/ml) in Abhängigkeit von der Dosis vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Tabelle 10: Dosis Lanreotid Autogel und IGFBP-3 (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

	01/ ILO	02/ TA	03/ ML	04/ GK	05/ ACS	06/ UA	07/ AU	08/ AB
IGFBP-3 (ng/ml) V1	-	5511	3762	7055	7615	8205	3838	6307
1. Injektion (mg)	60	0	60	120	90	90	120	60
IGFBP-3 (ng/ml) V4	4380	6150	4476	7860	5396	4841	5533	4868
2.-5. Injektion (mg)	60	120	60	120	90	90	120	60
IGFBP-3 (ng/ml) V10	3767	4378	4888	5621	4445	5441	6190	3495
6.-9. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	90	120	60
10.-12. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	120	120	60
IGFBP-3 (ng/ml) V19	3818	5583	3416	4174	4956	2981	2448	2389

Vor Beginn der Studie lag die ALS zwischen 451 ng/ml und 3562 ng/ml, der Median lag bei 2603,5 ng/ml.

Bei dem Patienten mit Plazebo fiel die ALS von 3562 ng/ml auf 3343 ng/ml minimal ab. Die 7 Patienten mit Verum zeigten einen Anstieg der ALS von im Median 2194 ng/ml auf 2807 ng/ml, der nicht statistisch signifikant war (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,612$).

Unter Lanreotid Autogel veränderte sich die ALS nicht (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, V1 / V4: $p=0,612$, V1 / V10: $p=1,00$, V1 / V19: $p=1,00$).

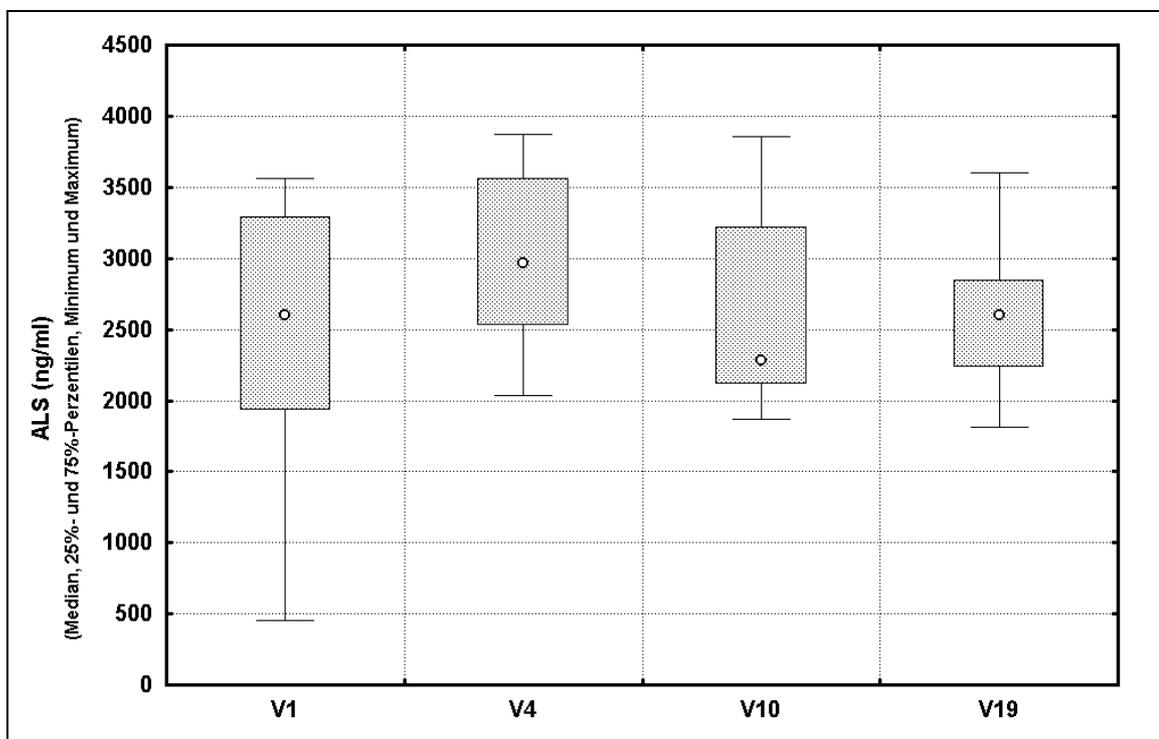


Abbildung 18: ALS (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Während der 2. bis 5. Injektion wurden randomisiert zugeteilte Dosen von Lanreotid Autogel gegeben. Bei je einem Patienten mit 90 mg bzw. 120 mg Lanreotid Autogel kam es nach der ersten Injektion zu einem Anstieg, anschließend bis zur 12. Injektion zu einem Abfall des IGFBP-3. Bei den übrigen Patienten ging das IGFBP-3 kontinuierlich bis zur 12. Injektion zurück (siehe Abbildung 17).

In Tabelle 11 sind die ALS-Werte der einzelnen Patienten in Relation zur Dosis Lanreotid Autogel dargestellt.

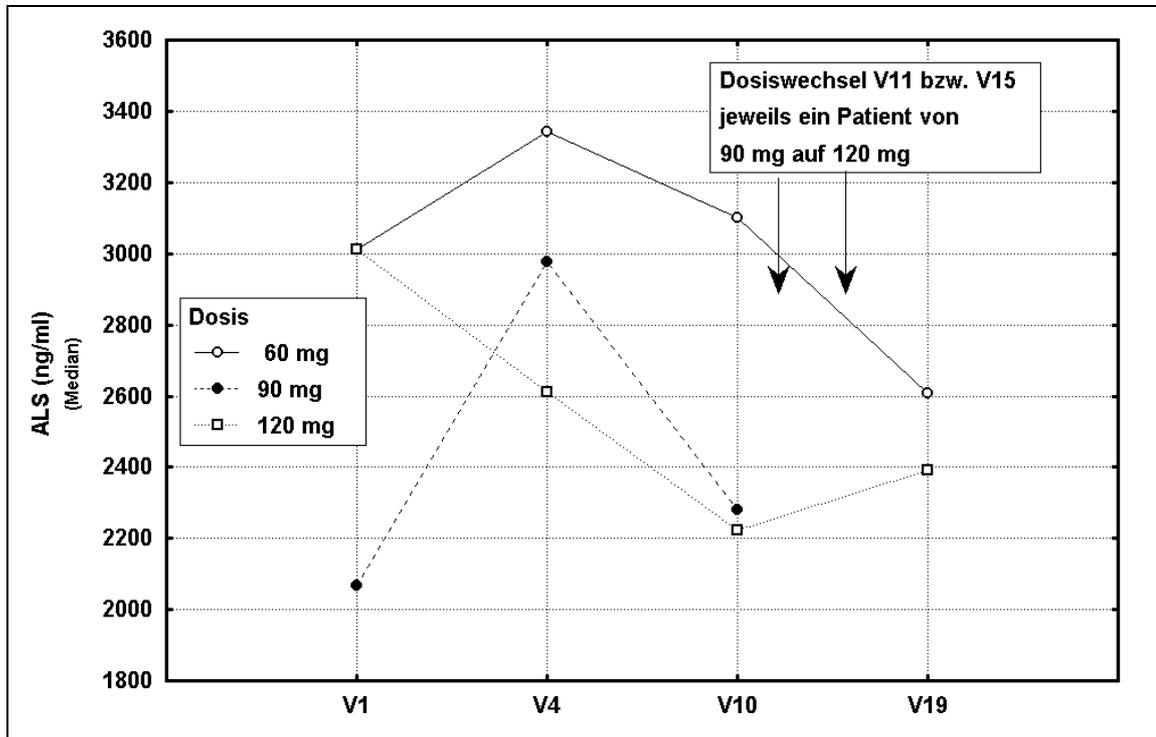


Abbildung 19: ALS (ng/ml) in Abhängigkeit von der Dosis vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Tabelle 11: Dosis Lanreotid Autogel und ALS (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

	01/ ILO	02/ TA	03/ ML	04/ GK	05/ ACS	06/ UA	07/ AU	08/ AB
ALS (ng/ml) V1	2194	3562	1941	451	3013	3372	1928	3217
1. Injektion (mg)	60	0	60	120	90	90	120	60
ALS (ng/ml) V4	2033	3343	2444	3778	3124	2807	3869	2610
2.-5. Injektion (mg)	60	120	60	120	90	90	120	60
ALS (ng/ml) V10	2222	2302	2262	3855	3342	1870	3100	2012
6.-9. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	90	120	60
10.-12. Injektion (mg)	60	120	60	120	120	120	120	60
ALS (ng/ml) V19	2391	2607	2780	2918	2600	3600	1814	2073

3.1.3 FSH, LH, Prolaktin

Das FSH zeigte 4 Wochen nach der 5. Injektion statistisch signifikant niedrigere Werte als vor Beginn der Studie (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,018$). Besonders deutlich war der Abfall bei zwei Patientinnen. Vergleichbare Unterschiede ließen sich für LH und Prolaktin nicht nachweisen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Verlauf der Werte von FSH (IU/l), LH (IU/l) und Prolaktin ($\mu\text{E/ml}$) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Parameter	Messzeitpunkt	Anzahl	Median	Minimum	Maximum	Signifikanzniveau p
FSH (IU/l)	V1	8	26,5	0,4	64,0	
	V4	8	24,7	0,3	75,2	0,866
	V10	8	24,5	0,3	57,7	0,018*
	V19	8	30,3	0,3	61,0	0,779
LH (IU/l)	V1	8	11,5	0,3	49,8	
	V4	8	12,3	0,2	40,3	0,674
	V10	8	11,2	0,1	29,2	0,128
	V19	8	12,0	0,1	33,4	0,779
Prolaktin ($\mu\text{E/ml}$)	V1	8	269,9	91,2	598,0	
	V4	8	238,5	120,8	514,3	0,779
	V10	8	225,4	140,2	434,4	0,674
	V19	8	295,6	118,7	397,0	0,484

Die Cortisolkonzentration zeigte bei den Patienten im Verlauf der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Verlauf der Cortisolkonzentration vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Parameter	Messzeitpunkt	Anzahl	Median	Minimum	Maximum	Signifikanzniveau p
Cortisol (ng/ml)	V1	8	14,4	3,6	24,9	
	V4	8	13,0	7,7	21,5	0,484
	V10	8	13,7	6,2	25,7	0,208
	V19	8	14,5	8,4	22,9	0,401

Die TSH-Konzentrationen der Patienten unterschieden sich im Verlauf der Studie nicht statistisch signifikant von den Ausgangswerten. Auch für das freie Thyroxin (fT4) ließen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen im Verlauf nachweisen. Das freie Trijodthyronin (fT3) war dagegen nach der 5. und der 12. Injektion statistisch signifikant niedriger als vor der Studie (siehe Tabelle 14 und Abbildung 20).

Tabelle 14: Verlauf der Konzentrationen von TSH, fT4 und fT3 vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Parameter	Messzeitpunkt	Anzahl	Median	Minimum	Maximum	Signifikanzniveau p
TSH (mU/l)	V1	7	0,8	0,0	1,6	
	V4	8	1,0	0,0	1,8	0,787
	V10	8	0,9	0,0	1,6	0,753
	V19	8	1,1	0,0	1,3	0,893
fT4 (ng/l)	V1	7	1,1	0,9	1,5	
	V4	8	1,3	1,0	1,7	0,116
	V10	8	1,1	0,9	1,7	0,893
	V19	8	1,3	0,7	1,6	0,345
fT3 (ng/l)	V1	8	3,4	2,6	3,7	
	V4	7	3,0	2,8	3,6	0,447
	V10	8	2,9	2,2	3,5	0,018*
	V19	8	3,0	2,4	3,7	0,018*

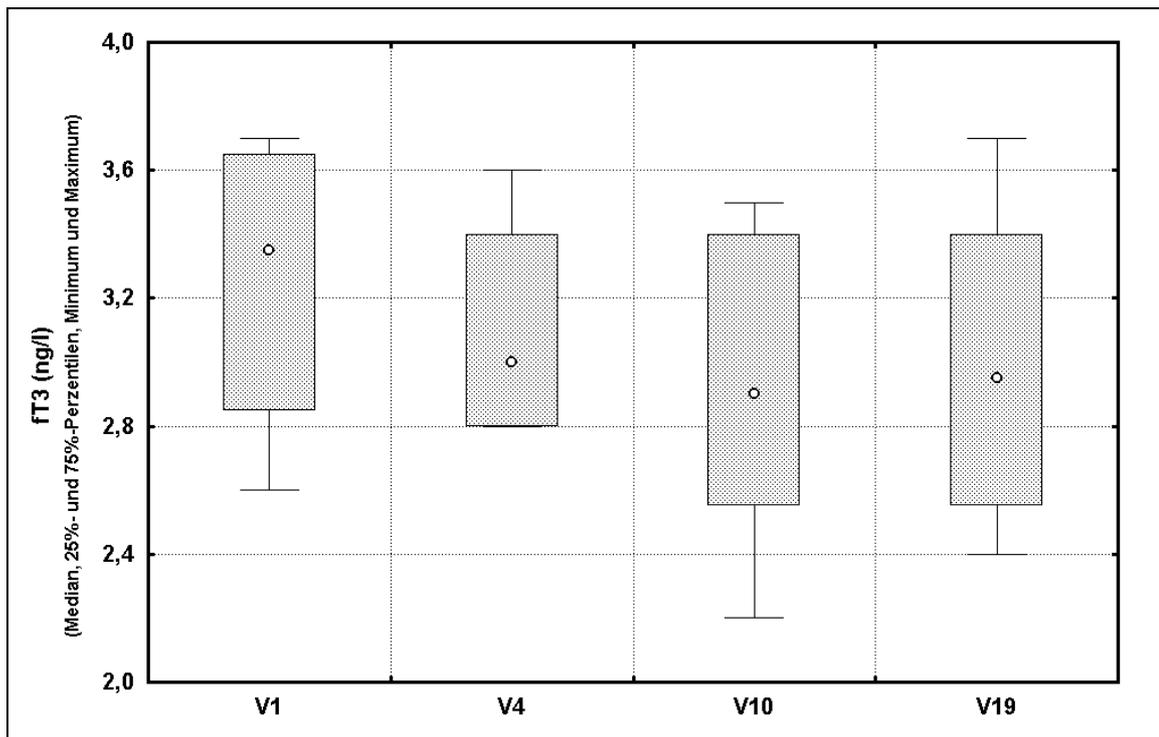


Abbildung 20: Freies Trijodthyronin (ng/l) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel p=n.s.

3.1.4 Ausgewählte Serumlaborparameter

3.1.4.1 *Fettstoffwechsel*

Keiner der eingeschlossenen Patienten nahm bei Studienbeginn Lipidsenker als Begleitmedikation. Die Konzentration der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins änderten sich im Verlauf der Studie nicht. Das HDL-Cholesterin zeigte einen uneinheitlichen Verlauf. Nach der 1. und der 12. Injektion waren keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar, die HDL-Werte waren im Median minimal niedriger als vor Beginn der Studie. Nach der 5. Injektion lagen die HDL-Werte dagegen statistisch signifikant höher (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,025$, siehe Abbildung 21 und Tabelle 15).

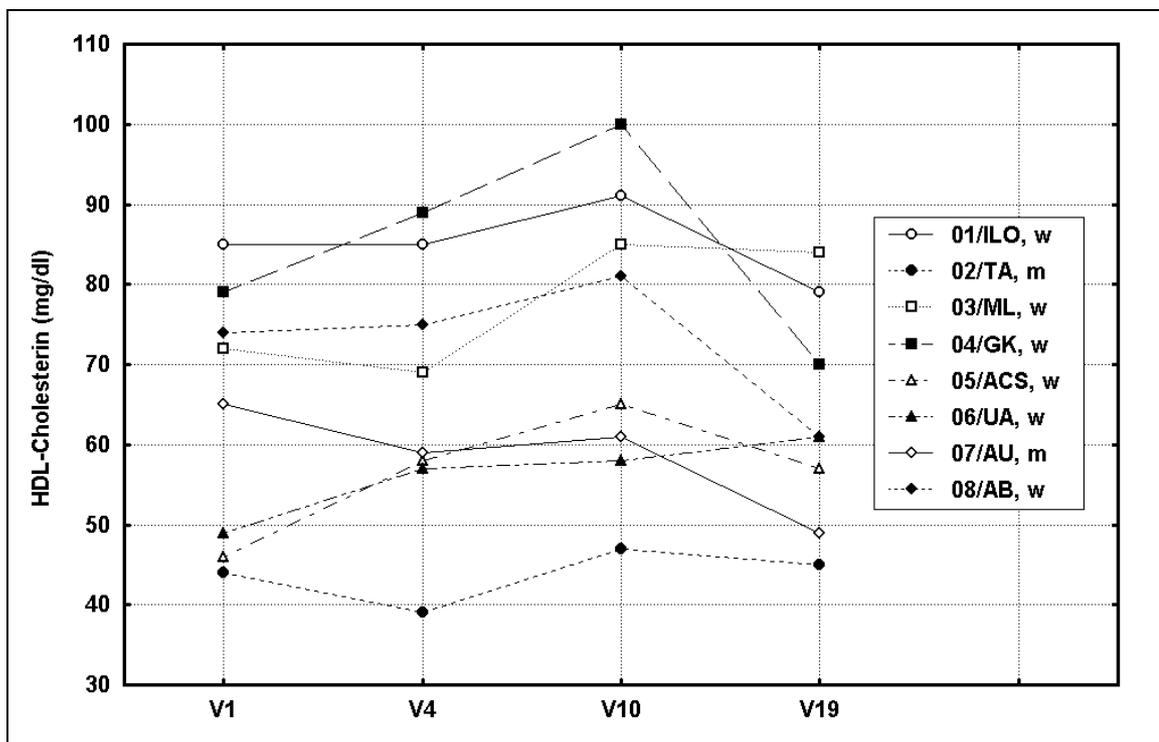


Abbildung 21: Verlauf der Konzentration des HDL-Cholesterins (mg/dl) bei den einzelnen Patienten

Tabelle 15: Verlauf von Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion.

Parameter	Messzeitpunkt	Anzahl	Median	Minimum	Maximum	Signifikanzniveau p
Cholesterin (mg/dl)	V1	8	221,5	128,0	266,0	
	V4	8	217,0	129,0	302,0	0,363
	V10	8	223,5	129,0	265,0	0,944
	V19	8	208,5	137,0	281,0	0,484
HDL-Cholesterin (mg/dl)	V1	8	68,5	44,0	85,0	
	V4	8	64,0	39,0	89,0	0,398
	V10	8	73,0	47,0	100,0	0,025*
	V19	8	61,0	45,0	84,0	0,779
LDL-Cholesterin (mg/dl)	V1	8	132,0	71,0	160,0	
	V4	8	136,0	68,0	199,0	0,944
	V10	8	131,0	56,0	153,0	0,575
	V19	8	123,0	78,0	183,0	0,484
Triglyceride (mg/dl)	V1	8	127,5	65,0	170,0	
	V4	8	105,0	57,0	139,0	0,107
	V10	8	107,0	55,0	220,0	0,575
	V19	8	89,5	68,0	231,0	0,674

3.1.4.2 Vitamin B12 und Folsäure

Die Vitamin-B12-Konzentration war im Verlauf nicht statistisch signifikant von den Werten vor Studienbeginn verschieden. Die Folsäurekonzentration fiel nach der 1. Injektion gering ab (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p=0,046$) und stieg danach wieder an, so dass die Werte nach der 12. Injektion tendenziell über den Ausgangswerten lagen (siehe Abbildung 22 und Tabelle 16).

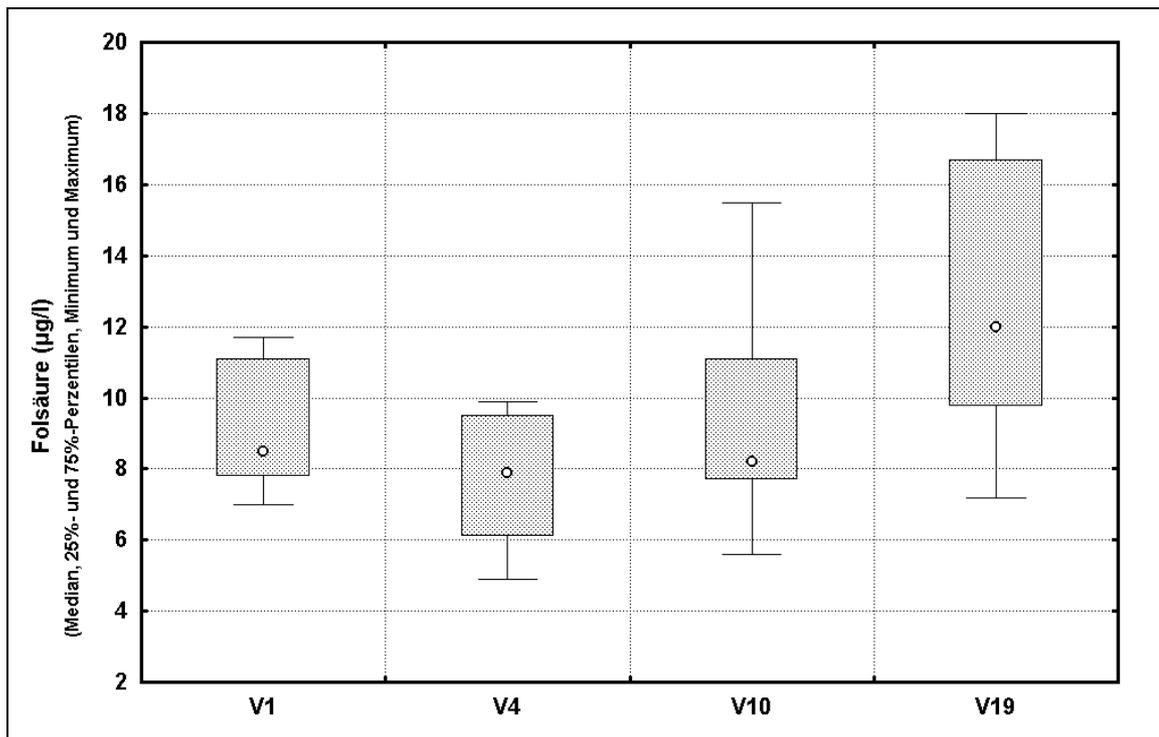


Abbildung 22: Folsäure (ng/ml) vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion von Lanreotid Autogel

Tabelle 16: Vitamin B12 und Folsäure vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion.

Parameter	Messzeitpunkt	Anzahl	Median	Minimum	Maximum	Signifikanzniveau p
Vitamin B12 (ng/l)	V1	8	310,0	219,0	663,0	
	V4	8	327,0	175,0	750,0	0,161
	V10	8	292,5	175,0	639,0	0,889
	V19	8	321,0	188,0	486,0	0,529
Folsäure (ng/ml)	V1	8	8,5	7,0	11,7	
	V4	8	7,9	4,9	9,9	0,046*
	V10	8	8,2	5,6	15,5	0,735
	V19	8	12,0	7,2	18,0	0,063

3.2 Nebenwirkungen unter der Therapie mit Lanreotid Autogel

3.2.1 Glukose-Stoffwechsel

Der Median der Nüchtern-Blutzuckerkonzentration lag unter Therapie etwas höher, der Unterschied war nach der 5. Injektion tendenziell nachweisbar. Das Fructosamin war nach der 1. Injektion tendenziell höher als vor der Therapie, nach der 12. Injektion waren die Werte vergleichbar wie vor der Studie. Im Anteil des HbA1c ergaben sich im Verlauf der Studie keine Änderungen (siehe Tabelle 17). Zwei Patienten (04/GK, 06/UA) wiesen bei Einschluss in die Studie einen Diabetes mellitus Typ II auf, der mit Diät und Metformin (06/UA) bzw. Amaryl (04/GK) therapiert wurde. Bei Patientin 04/GK waren Blutzucker, HbA1c und Fructosamin im Verlauf der Studie leicht rückläufig, bei Patient 06/UA weitgehend stabil.

Tabelle 17: Blutzucker, HbA1c und Fructosamin vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Parameter	Messzeitpunkt	Anzahl	Median	Minimum	Maximum	Signifikanzniveau p
Blutzucker (mg/dl)	V1	8	99,0	89,0	130,0	
	V4	8	116,0	95,0	132,0	0,353
	V10	8	116,0	97,0	135,0	0,093
	V19	8	108,5	96,0	129,0	0,484
HbA1c (%)	V1	8	5,9	4,8	7,2	
	V4	8	5,9	4,9	7,3	0,866
	V10	8	6,1	5,0	7,2	0,933
	V19	8	5,9	5,2	7,1	0,735
Fructosamin (µMol/l)	V1	8	246,5	185,0	310,0	
	V4	8	277,5	170,0	315,0	0,091
	V10	8	263,0	166,0	350,0	0,123
	V19	8	239,5	165,0	350,0	0,327

3.2.2 Leberzellschäden

Die GOT war im Verlauf der Studie unverändert. Die GPT und die γ GT stiegen nach der 12. Injektion statistisch signifikant an (siehe Tabelle 18 und Abbildung 23). Die Werte lagen aber alle immer im Normbereich.

Tabelle 18: GOT, GPT und γ GT vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 1. (V4), 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Parameter	Messzeitpunkt	Anzahl	Median	Minimum	Maximum	Signifikanzniveau p
GOT (U/l)	V1	8	7,5	5,0	12,0	
	V4	8	8,0	6,0	10,0	0,866
	V10	8	8,5	6,0	11,0	0,735
	V19	8	7,5	5,0	11,0	0,273
GPT (U/l)	V1	8	9,5	4,0	15,0	
	V4	8	9,5	4,0	13,0	0,398
	V10	8	8,5	5,0	12,0	0,345
	V19	8	12,0	5,0	19,0	0,025*
γGT (U/l)	V1	8	6,5	4,0	12,0	
	V4	8	9,0	5,0	16,0	0,076
	V10	8	8,0	4,0	15,0	0,128
	V19	8	10,5	5,0	29,0	0,021*

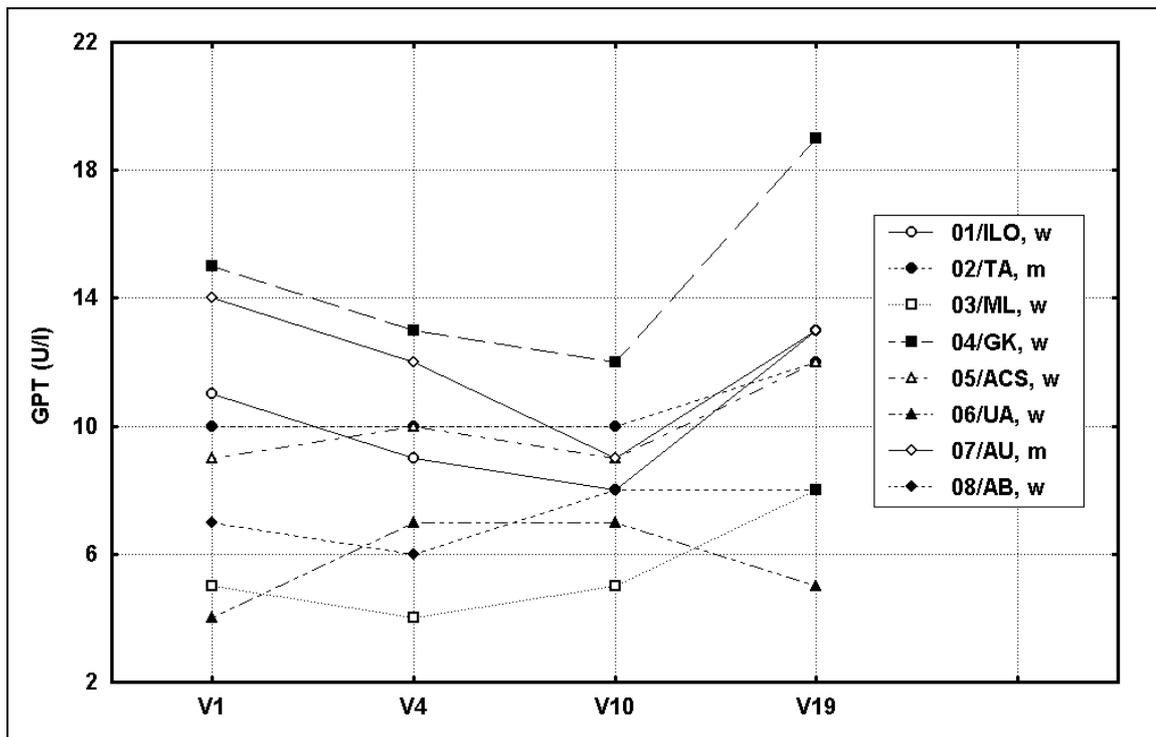


Abbildung 23: Verlauf der Aktivität der GPT (U/l) bei den einzelnen Patienten

3.2.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Einer der 8 eingeschlossenen Patienten (12,5%) klagte im Verlauf der Studie über gastrointestinale Nebenwirkungen. Unter Medikation mit Lanreotid Autogel traten bei dieser Patientin (04/GK) wiederholt Durchfälle auf.

3.2.4 Affektionen am Applikationsort

Die Studienmedikation wurde abwechselnd in das Subkutangewebe des rechten beziehungsweise linken Glutealbereichs injiziert. Nach jeder Injektion wurde der Patient nach Beschwerden gefragt. Bei der nächsten Untersuchung erfolgte eine nochmalige Nachfrage und eine Kontrolle der Injektionsstelle.

Keiner der Patienten klagte im Anschluss an die Injektion über Beschwerden am Applikationsort, lokale Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung oder Unverträglichkeitsreaktionen wurden nicht beobachtet.

Es kam bei keinem Patienten zu Verletzungen von Nerven oder Gefäßen. Unter lokaler Desinfektion der Hautstelle kam es in keinem Fall zu einer Infektion im Bereich des Applikationsortes.

Bei der Injektion selbst traten keine technischen Probleme auf. Insbesondere kam es in keinem Fall zu Rückständen in der Spritze, so dass bei jeder Injektion eine vollständige Dosisgabe erfolgte.

3.3 Apparative Untersuchungen

3.3.1 Kernspintomographie

Eine Kernspintomographie der Hypophyse wurde vor Beginn der Studie sowie nach der 5. und 12. Injektion durchgeführt. Die Tumorgöße war bei Abschluss der Studie nach einem Jahr Medikation mit Lanreotid Autogel bei 3 der 8 Patienten (37,5%) rückläufig. Bei den übrigen 5 Patienten (62,5%) blieb der Tumor in der Größe unverändert. Eine Größenzunahme des Tumors trat bei keinem der 8 Patienten auf (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Tumorgöße (cm) in der Kernspintomographie vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Patient	V1	V10	V19
01/ILO	1,5x2,0x1,3	1,5x2,0x1,3	1,5x2,0x1,3
02/TA	1,3X0,8x0,5	1,3X0,8x0,5	1,3X0,8x0,5
03/ML	0,3x0,3x0,3	kontrastmittelaufnehmendes Restgewebe	kontrastmittelaufnehmendes Restgewebe
04/GK	0,8x1,0x1,3	0,8x1,0x1,3	1,0x0,5x0,8 (Abnahme)
05/ACS	1,3x1,3x1,3	1,2x1,4x1,3	1,2x0,5x1,0 (Abnahme)

Patient	V1	V10	V19
06/UA	1,0x1,0x1,0	1,0x1,0x1,0	1,0x1,0x1,0
07/AU	1,0x1,3	1,0x1,3	1,0x1,3
08/AB	1,2x0,9x1,4	1,2x0,9x1,4	1,0x0,6x1,0 (Abnahme)

3.3.2 Oberbauchsonographie

Eine Oberbauchsonographie mit Darstellung der Gallenblase wurde vor Beginn der Studie sowie nach der 5. und 12. Injektion durchgeführt. Bei einem Patienten (Patientin 08/AB) kam es zur Bildung von multiplen, kleinen Gallenblasenkonkrementen. Alle anderen Patienten zeigten im Verlauf einen unveränderten Befund (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Gallenblasenbefund in der Sonographie vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Patient	V1	V10	V19
01/ILO	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge
02/TA	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge
03/ML	Konkremente, kein Sludge	Konkremente, kein Sludge	Konkremente, kein Sludge
04/GK	Z.n. Cholezystektomie, Gallenwege unauffällig	Z.n. Cholezystektomie, Gallenwege unauffällig	Z.n. Cholezystektomie, Gallenwege unauffällig
05/ACS	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge
06/UA	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge	Keine Konkreme, kein Sludge
07/AU	Konkremente, kein Sludge	Konkremente, kein Sludge	Konkremente, kein Sludge
08/AB	Keine Konkreme, kein Sludge	multiple Konkreme, kein Sludge	multiple Konkreme, kein Sludge

3.3.3 Echokardiographie

Bei einem Patienten (07/AU) kam es zu einer geringen Verbesserung des Befundes. In den Echokardiographieuntersuchungen nach der 5. und 12. Injektion zeigte sich eine geringgradige Vergrößerung des linken Vorhofes. In der Einganguntersuchung wurde zusätzlich eine geringe Vergrößerung des linken Ventrikels sowie des rechten Vorhofes und Ventrikels beschrieben. In allen anderen Fällen kam es zu keiner Befundveränderung unter der Therapie (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Echokardiographiebefund vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Patient	V1	V10	V19
01/ILO	unauffällig	unauffällig	unauffällig
02/TA	unauffällig	unauffällig	unauffällig
03/ML	Mitralinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz Grad I	Mitralinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz Grad I	Mitralinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz Grad I
04/GK	unauffällig	unauffällig	unauffällig
05/ACS	unauffällig	unauffällig	unauffällig
06/UA	unauffällig	unauffällig	unauffällig
07/AU	Geringe Vergrößerung aller Kammern	Linker Vorhof gering vergrößert	Linker Vorhof gering vergrößert
08/AB	unauffällig	unauffällig	unauffällig

3.3.4 Elektrokardiographie

Bei den Elektrokardiographien traten im Studienverlauf bei keinem der Patienten Befundveränderungen auf (Tabelle 22).

Tabelle 22: Elektrokardiographiebefund vor Therapie (V1) sowie 4 Wochen nach der 5. (V10) und 12. (V19) Injektion

Patient	V1	V10	V19
01/ILO	unauffällig	unauffällig	unauffällig
02/TA	unauffällig	unauffällig	unauffällig
03/ML	Verdacht auf alte Hinterwandischämie	Verdacht auf alte Hinterwandischämie	Verdacht auf alte Hinterwandischämie
04/GK	unauffällig	unauffällig	unauffällig
05/ACS	unauffällig	unauffällig	unauffällig
06/UA	unauffällig	unauffällig	unauffällig
07/AU	unauffällig	unauffällig	unauffällig
08/AB	inkompletter Rechtsschenkelblock, links-anteriorer Hemiblock, intermittierende supraventrikuläre Extrasystolen	inkompletter Rechtsschenkelblock, links-anteriorer Hemiblock, intermittierende supraventrikuläre Extrasystolen	inkompletter Rechtsschenkelblock, links-anteriorer Hemiblock, intermittierende supraventrikuläre Extrasystolen

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnte ein Rückgang der klinischen Symptomatik der Akromegalie bei allen Patienten festgestellt werden. Statistisch signifikant nachweisbar war der Rückgang der Gelenkschmerzen, der Weichteilschwellungen im Bereich der Extremitäten, der Kopfschmerzen, der Müdigkeit und der Leistungsminde- rung, nicht jedoch des Nachtschweißes. Die Pulsfrequenz war bei Abschluss der Studie statistisch signifikant niedriger, Blutdruck und Gewicht blieben un- verändert.

Unter Lanreotid Autogel fiel das Wachstumshormon ab, die Werte aller Mes- sungen unterschieden sich statistisch signifikant von der Ausgangsmessung zu Beginn der Studie.

Ab der 2. Injektion (4. Woche) erhielten randomisiert 3 Patienten 60 mg, 2 Pa- tienten 90 mg und 3 Patienten 120 mg Lanreotid Autogel. In allen Dosisberei- chen gingen die Wachstumshormonspiegel zurück. Die Dosen für die Patienten mit 60 mg und 120 mg waren zufällig richtig gewählt. Die beiden Patienten mit der Dosis 90 mg wiesen vor der Therapie besonders hohe Wachstumshormon- spiegel auf, der Rückgang des Wachstumshormons war nicht ausreichend. In der Dosisanpassungsphase wurde bei einem dieser Patienten ab der 6. Injekti- on, bei dem anderen Patienten ab der 10. Injektion die Dosierung 120 mg ge- wählt.

Nach der 4. Injektion wurden die Wachstumshormonwerte in wöchentlichen Abständen bestimmt, um den Wirkverlauf von Lanreotid Autogel zu überprüfen. Die Werte fielen im Median leicht ab, die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Das GHBP stieg unter Lanreotid Autogel an. Der Anstieg war nach der 1. Injektion nur tendenziell, nach der 5. und 12. Injektion statistisch signifikant nachweisbar.

Das IGF-1 fiel im Verlauf der Therapie ab, die Werte aller Messungen unterschieden sich statistisch signifikant von der Ausgangsmessung vor Beginn der Studie. Auch das IGFBP-3 fiel unter Lanreotid Autogel ab, allerdings unterschieden sich nur die Werte an V19 statistisch signifikant von der Ausgangsmessung vor Beginn der Studie. Die ALS veränderte sich unter Lanreotid Autogel nicht.

Von den getesteten Hormonwerten zeigte das FSH nach der 5. Injektion statistisch signifikant niedrigere Werte als vor Beginn der Studie, besonders deutlich war der Abfall bei zwei Patientinnen. Vergleichbare Unterschiede ließen sich für LH, Prolaktin und Cortisol nicht nachweisen. Von den Schilddrüsenparametern (TSH, fT3, fT4) zeigte nur das fT3 einen statistisch signifikanten Abfall nach der 5. und 12. Injektion, verglichen mit den Werten vor Beginn der Studie. Insgesamt gab es keine klinisch relevanten Veränderungen der übrigen HVL-Funktionen.

Die Konzentration der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins änderten sich im Verlauf der Studie nicht. Das HDL-Cholesterin lag nach der 5. Injektion statistisch signifikant höher als vor der Therapie. Die Vitamin-B12- und die Folsäurekonzentration unterschieden sich am Beginn und am Ende nicht signifikant.

Die Tumorgröße war bei Abschluss der Studie nach einem Jahr Medikation mit Lanreotid Autogel bei 3 der 8 Patienten (37,5%) rückläufig. Bei den übrigen 5 Patienten (62,5%) blieb der Tumor in der Größe unverändert.

Nüchtern-Blutzucker und Fructosamin waren unter Therapie mit Lanreotid Autogel geringfügig schlechter als vor Therapiebeginn, die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Im Anteil des HbA1c ergaben sich im Verlauf der Studie keine Änderungen.

Die Aktivität der GOT blieb im Verlauf unverändert, die Aktivitäten der GPT und der γ GT lagen dagegen nach der 12. Injektion statistisch signifikant höher als vor Beginn der Studie, aber auch weiterhin im Normbereich.

Komplikationen am Applikationsort von Lanreotid Autogel traten nicht auf. Die Medikation konnte problemlos verabreicht werden. Einer der 8 eingeschlossenen Patienten klagte im Verlauf der Studie über Diarrhoen als gastrointestinale Nebenwirkung. Nur bei einem Patienten kam es zur Bildung von multiplen, kleinen Gallenblasenkonkrementen. Kardiale Nebenwirkungen wurden auch im EKG und in der Echokardiographie nicht gesehen.

Zusammenfassend zeigte die Behandlung mit Lanreotid Autogel folgende Ergebnisse:

- Die klinische Symptomatik der Akromegalie ging erheblich zurück; je nach Beschwerdeart reduzierte sich der Anteil der betroffenen Patienten um 50-70%.
- Der Spiegel des zirkulierenden GH sank signifikant ab, der Median reduzierte sich von 7,9 auf 3,3 ng/ml. Es gelang allerdings nur bei 2 Patienten, das GH auf unter 1 ng/ml zu reduzieren; 4 weitere Patienten lagen nach Dosisanpassung zwischen 1 und 3 ng/ml, und lediglich 2 Patienten wiesen anhaltend höhere GH-Werte auf (5,8 bzw. 10,8 ng/ml bei der letzten Untersuchung). Den früher als Grenzwert geltenden Spiegel von 5 ng/ml unterschritten damit unter der Behandlung 75% der Patienten; die nach neueren Studien anzustrebende Grenze von 2,5 ng/ml (HOLDAWAY 2004) unterschritten in der vorliegenden Untersuchung 4 Patienten (50%).
- Auch der IGF-1-Wert reduzierte sich signifikant, der Median fiel von 820 ng/ml auf 230 ng/ml; den Grenzwert von 500 ng/ml unterschritten am Ende der Studie ebenfalls 75% der Patienten.
- 3 der 8 Patienten zeigten eine deutliche Reduktion der Tumorgröße.
- Es gab keine relevante therapiespezifische Morbidität. Parameter des Glukosestoffwechsels und der Leberfunktion waren weitestgehend stabil, lokale Nebenwirkungen traten nicht auf. Lediglich je ein Patient entwickelte unter

der Therapie gastrointestinale Beschwerden bzw. Gallenblasenkonkrementen.

4.2 Bezugnahme auf die Literatur

Die Wirksamkeit der s.c.-Injektionstherapie mit nicht retardiertem Octreotid ist unbestritten; durch diese Behandlung lässt sich der GH-Spiegel zuverlässig auf weniger als 5 ng/ml supprimieren (u. a. VANCE und HARRIS 1991, CHRISTENSEN et al. 1992, WASS et al. 1992, COLAO et al. 1994, NEWMAN et al. 1995, MELMED 1996), und auch die IGF-1-Werte werden deutlich supprimiert (EZZAT et al. 1991, 1992, VANCE und HARRIS 1991, NEWMAN et al. 1995). Da diese Behandlung aber aufgrund der hohen Injektionsfrequenz für die Patienten unbequem ist, ist sie seit der Einführung retardierter Formen des Octreotid in den Hintergrund getreten.

Deutlich weniger wirksam als die Somatostatin-Analoga ist die Behandlung mit Dopamin-Agonisten; mit dieser Behandlung lässt sich der GH-Spiegel nur bei etwa 15-30% der Patienten unter 5 ng/ml reduzieren (QUABBE 1982, BELL et al. 1986, COZZI et al. 1986, KARASHIMA et al. 1986).

Die Verabreichung von Octreotid als Nasalpuder, von der man sich in den 90er Jahren eine gegenüber der 3mal täglichen s.c.-Injektion eine verbesserte Compliance erhofft hatte (HARRIS et al. 1992, WEEKE et al. 1992, KAAL et al. 2000), konnte sich wegen relativ seltener, aber gravierender Schleimhautreaktionen nicht durchsetzen, obwohl sie in der Wirksamkeit der Injektionstherapie entsprach. Vor der Einführung des Lanreotid Autogel galt damit die monatliche i.m.-Injektion der retardierten Form des Lanreotid (Somatuline SR[®]) bzw. Octreotid (Sandostatin-LAR[®]) als Methode der Wahl zur Behandlung der Akromegalie (HOLDAWAY 2004). Im Vergleich mit diesen Therapiemodalitäten befinden sich unsere Ergebnisse in der gleichen Größenordnung.

So berichteten STEWART et al. (1995) von der Behandlung von 8 Patienten mit Sandostatin-LAR[®]; nach der 10. monatlichen Injektion von 20-40 mg wurde in keinem Fall mehr eine GH-Konzentration von über 5 µg/l beobachtet; der Mittelwert lag bei 2,6±0,4 µg/l. Die Serum-IGF-1-Konzentration halbierte sich im

Durchschnitt etwa (von $927 \pm 108 \mu\text{g/l}$ auf $472 \pm 59 \mu\text{g/l}$) und lag bei 7 der 8 Patienten am Ende der Beobachtungsperiode im Normbereich unter $500 \mu\text{g/l}$. Die klinischen Symptome der Akromegalie wie Kopfschmerzen, Arthralgien und Schweißausbrüche besserten sich ebenfalls erheblich; es fanden sich keine Hinweise auf eine Akkumulation des Octreotid oder zubereitungsspezifische Nebenwirkungen.

AL-MASKARI et al. (1996) behandelten 10 Patienten mit Somatuline SR[®] und konnten – in einem Fall nach Dosisanpassung – bei 6 dieser Patienten einen GH-Wert von unter 5 ng/ml erzielen; auch die IGF-1-Werte und die klinischen Symptome gingen deutlich zurück.

Von LANCRANJAN et al. (1996) wurde eine Multicenter-Studie über die Behandlung von 101 Patienten mit Sandostatin-LAR[®] vorgelegt (20- bzw. 30 mg-Einzeldosen bei 89 Patienten, 40 mg bei 12 Patienten). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten in allen Punkten die positive Einschätzung der Behandlung; eine monatliche Injektion von 20 bzw. 30 mg war bezüglich der Wirksamkeit der subkutanen Therapie mit Einzeldosen von 0,1 bzw. 0,2 mg überlegen. Die Effekte ließen sich auch bezüglich des IGF-1 (zwei Drittel der Patienten wiesen nach 19monatiger Behandlung Normalwerte auf), der klinischen Beschwerden (ein Drittel völlig asymptomatisch) und der Tumorgroße nachweisen.

FISKER et al. (1997) fanden nach 21monatiger Behandlung mit Sandostatin-LAR[®] eine Reduktion der medianen GH-Werte im 8h-Profil von $12,6 \pm 2,6 \mu\text{g/l}$ auf $1,97 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$ im Durchschnitt; dieser Wert entsprach exakt dem nach subkutaner Therapie mit nichtretardiertem Octreotid ($1,90 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$). Die IGF-1-Werte wurden unter der Behandlung mit der retardierten Zubereitungsform sogar signifikant deutlicher reduziert als unter der dreimal täglichen Subkutaninjektionstherapie. Der kurz- und mittelfristige Effekt der Behandlung mit retardierten Somatostatinanaloga wurde mittlerweile in zahlreichen weiteren Untersuchungen belegt (MAREK et al. 1994, CARON et al. 1995, 1997, GIUSTI et al. 1996, 2000, GRASS et al. 1996, SHEPPARD und STEWART 1996, BALDELLI et al. 2000, CHANSON et al. 2000, COZZI et al. 2000, 2003, VERHELST et al. 2000, COLAO et al. 2001, AMBROSIO et al. 2002, AYUK et al. 2002, BEVAN et al. 2002, ATTANASIO et al. 2003a, HOLDAWAY 2004); typischerweise werden dabei Erfolgsquoten (GH $< 5 \text{ ng/ml}$) zwischen 50 und 75% angegeben (FREDA 2002,

PAISLEY und TRAINER 2003, HOLDAWAY 2004, MULLER und VAN DER LELY 2004, VITALE et al. 2004). Auch das Tumolvolumen zeigt nach AMATO et al. (2002) ein signifikantes Ansprechen auf die Behandlung; Sandostatin-LAR[®] und Somatuline SR[®] unterschieden sich in dieser Studie und auch in den meisten anderen vergleichenden Untersuchungen (z. B. TURNER et al. 1999, KENDALL-TAYLOR et al. 2000) eher unwesentlich. Bei nicht nach der Rezeptorempfindlichkeit selektionierten Patienten scheint nach einer Metaanalyse von FREDA et al. (2005) Octreotid leichte Vorteile zu haben.

DAVIES et al. (1998) legten eine Langzeituntersuchung über 3 Jahre vor, in der die Wachstumshormonspiegel bei allen 13 untersuchten Patienten unter 10 mU/l (entspricht 5 ng/l), und bei 50% unter 5 mU/l (Mittelwert 4,2 mU/l) fielen; klinische Symptomatik und IGF-1-Serumspiegel besserten sich ebenfalls signifikant. Besonderes Augenmerk wurde bei dieser Studie auf mögliche spezifische Nachteile der retardierten Zubereitungsform (Tachyphylaxie, ausgeprägtere Nebenwirkungen auf die Entleerung der Gallenblase oder den Glukosestoffwechsel) gelegt. Derartige unerwünschte Effekte konnten jedoch nicht häufiger nachgewiesen werden. Auch nach FLØGSTAD et al. (1997) sowie AYUK et al. (2002) sind die Langzeitresultate der i.m.-Injektionstherapie mit retardierten Somatostatinanaloga den kurzfristigen Ergebnissen annähernd gleichwertig; dabei unterscheiden sich unbehandelte und voroperierte bzw. –bestrahlte Patienten bezüglich der Wirkung nicht (AYUK et al. 2004).

Nachteile sind der Anwendung von Sandostatin-LAR[®] damit gegenüber den vorher erprobten Applikationsformen nicht zu attestieren; möglicherweise ist die Effektivität sogar etwas höher, da die Anstiegsphase des GH unmittelbar vor Verabreichung der 8-stündlichen Dosis ausbleibt; die effektivere Suppression der IGF-1-Werte (FISKER et al. 1997) könnte als Beleg in dieser Richtung bewertet werden.

Der Vorteil der galenischen Zubereitung des Lanreotid Autogel gegenüber dem retardierten Octreotid liegt im Wesentlichen in der tief-subkutanen anstelle der intramuskulären Injektion sowie im Wegfall von Fehlermöglichkeiten bei der Injektionsvorbereitung. Es liegen mittlerweile eine ganze Reihe von Untersuchungen vor, die der Behandlung der Akromegalie mit Lanreotid Autogel eine Wirksamkeit bescheinigen, die der in der vorliegenden Arbeit beobachteten

weitgehend entspricht (Übersicht in Tabelle 23 [Seite 85]). Gegenüber der Behandlung mit retardiertem Octreotid bzw. Lanreotid ist die Effektivität nach dieser Übersicht möglicherweise etwas besser; während sich hier insgesamt bei etwa 80% der Patienten ein GH-Wert unter 5 ng/ml erzielen lässt, ist dies nach retardiertem Octreotid bzw. Lanreotid typischerweise nur bei etwa 50-75% der Patienten der Fall (s. o.).

CARON et al. (2002) stellten eine mit 107 Patienten vergleichsweise große Stichprobe von Patienten vor, bei denen im Vergleich mit der retardierten Form des Lanreotid mit dem Autogel eine vergleichbare oder bessere Kontrolle der Wachstumshormonsekretion gelang. Der Anteil von Patienten mit GH-Werten unter 2,5 ng/ml lag bei 33%; die meist zum Vergleich herangezogene Schwelle von 5 ng/ml fehlt hier leider. Da der Mittelwert aber sogar niedriger liegt als in der vorliegenden Untersuchung, ist von einem mindestens ähnlich hohen Anteil von Patienten unterhalb dieser Schwelle auszugehen. Später publizierte Ergebnisse mit einer Dosisanpassung ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit ergaben sogar 68% der Patienten unter 2,5 ng/ml.

ALEXOPOULOU et al. (2004) stellten insgesamt 25 Patienten von Octreotid LAR auf Lanreotid Autogel um. Als Resultat der Umstellung ergab sich bezüglich der GH- und IGF-1-Spiegel keine relevante Änderung, die klinischen Symptome sowie der residuale Tumordurchmesser zeigten jedoch jeweils eine signifikante Besserung, die möglicherweise auf die günstigere Freisetzungskinetik des Peptids aus dem Depot und damit stabilere Wirkstoffkonzentration (LIGHTMAN 2002, ANTONIJOAN et al. 2004) zurückzuführen sein könnte.

Auch ASHWELL et al. (2004) fanden nach Umstellung von 10 Patienten von Octreotid LAR auf Lanreotid Autogel eine verbesserte oder mindestens gleich gute Kontrolle der Symptome und Zeichen der Akromegalie.

GUTT et al. (2005) legten eine vergleichende Untersuchung von Lanreotid SR und Autogel an 11 Patienten vor. Dabei ergaben sich hinsichtlich der Wirksamkeit sowie der Verträglichkeit deutliche Vorteile des Lanreotid Autogel. Bezüglich der nach Titration verabreichten Dosis waren die Ergebnisse von GUTT et al. (2005) den unseren sehr ähnlich: Während in der vorliegenden Untersuchung 3 Patienten 60 mg und 5 Patienten 120 mg pro Einzeldosis erhielten,

betrug die Dosis in der Arbeit von GUTT et al. (2005) in 8 Fällen 120 mg, in 2 Fällen 90 mg und in einem Fall 60 mg.

Nach einer pharmakodynamischen Untersuchung von CENDROS et al. (2005), die im übrigen die dem Lanreotid SR mindestens gleichwertige Wirksamkeit von Lanreotid Autogel bestätigt, wird eine Lanreotid-Serumkonzentration von 1,13 ng/ml benötigt, um einen GH-Wert von $\leq 2,5$ ng/ml aufrechtzuerhalten.

Tabelle 23: Ergebnisse vorliegender Arbeiten über die Therapie der Akromegalie mit Lanreotid Autogel

Autor(en), Jahr	Fallzahl	GH <5 ng/ml	IGF-1 normal	Bemerkungen
CARON et al. 2002	107	2,9±0,2 [‡]	317±15 [‡]	Wirksamkeit und Verträglichkeit besser oder gleich wie bei Lanreotid SR
CARON et al. 2004	130	2,8±0,2 [‡]	287±12 [‡]	Wirksamkeit und Verträglichkeit \geq Lanreotid SR
ALEXOPOULOU et al. 2004	25	88%	84% [§]	Keine Änderung gegenüber Octreotid LAR
ASHWELL et al. 2004	10	80%	90% [§]	Bessere o. äquivalente Kontrolle gegenüber Octreotid LAR
VAN THIEL et al. 2004	7	57%	43% [§]	Kein Unterschied durch Umstellung von Octreotid LAR auf Lanreotid Autogel
GUTT et al. 2005	11	1,3 [¥]	0,98 xULN [¥]	Signifikant bessere Kontrolle als unter Lanreotid SR
Eigene Ergebnisse, 2005	8	75% 3,5±3,4[‡]	38%[§] 1,113 xULN[¥] 75%[§] 320±183[‡]	

‡=Mittelwert±Standardabweichung, ¥=Median, §=<500 ng/ml, \$=<ULN altersadjustiert

Die Verwendung der GH- und IGF-1-Serumspiegel zum Monitoring des Therapieerfolgs bei der Akromegalie, wie sie in der vorliegenden Untersuchung vorgenommen wird, ist internationaler Standard und ermöglicht gut validierte Rückschlüsse auf die GH-Sekretion und den Effekt auf die Erfolgsorgane (BARKAN 2004).

Der Effekt der Lanreotid Autogel-Therapie auf die *TumorgroÙe*, der in der vorliegenden Untersuchung beobachtet wurde, entspricht mit 37,5% der Patienten fast genau einer Literaturübersicht, die von MELMED et al. (2005) vorgelegt wurde (36,6%). BEVAN (2005) berichtete in einer Metaanalyse von insgesamt 921 Patienten in 36 Studien in 42% der Fälle von einer Schrumpfung des Tumors unter Therapie mit Somatostatinanaloga; nach VITALE et al. (2004) ist in 30-60% der Fälle mit einer Reduktion der TumorgroÙe zu rechnen.

Die systemischen *Nebenwirkungen* der Somatostatinanaloga, namentlich die Hemmung der Gallenblasenmotilität und der diabetogene Effekt, scheinen unter der Behandlung mit Lanreotid Autogel nach der eigenen Untersuchung und auch der vorliegenden Literatur eher weniger ausgeprägt zu sein als nach der i.m.-Injektion der retardierten Formen (BALDELLI et al. 2003). CARON et al. (2002) stellten in diesem Zusammenhang in einer vergleichenden Untersuchung unter Lanreotid Autogel weniger Diarrhoen (29 vs. 38%), Bauchschmerzen (17 vs. 22%) und Übelkeit (9 vs. 18%) als unter Lanreotid SR fest; in der vorliegenden Arbeit war die Verträglichkeit eher noch besser. Auch dies könnte, wie der in einigen Studien erwähnte günstige Effekt auf klinische Symptome und TumorgroÙe, auf eine günstigere Pharmakokinetik des Lanreotid Autogel zurückzuführen sein, wie sie von LIGHTMAN (2002) sowie ANTONIJOAN et al. (2004) beschrieben wird.

Darüber hinaus ist die tief subkutane Injektion in monatlichen Abständen subjektiv mit Sicherheit angenehmer und weniger belastend als die intramuskuläre und technisch einfacher.

Bezüglich der *Behandlungskosten* unterscheiden sich Lanreotid Autogel und Octreotid LAR nicht wesentlich: Eine Fertigspritze Somatuline Autogel® kostet zwischen 1192,25 € (60 mg) und 2518,48 € (120 mg), der Preis für eine Einzel-

dosis Sandostatin LAR[®] liegt zwischen 1240,01 € (10 mg) und 2670,00 € (30 mg)⁶.

Inwieweit das Pegvisomant (Somavert[®], Pfizer) in Zukunft zu einer Neubewertung der Therapie der Akromegalie führt, bleibt abzuwarten; nachteilig ist bei dieser Behandlung in jedem Fall, dass – zumindest derzeit noch – tägliche s.c.-Injektionen erforderlich sind und die Behandlung mit monatlichen Behandlungskosten von bis zu 5620,93 €⁶ (20 mg Einzeldosis) noch teurer ist. Vielversprechend könnte in diesem Zusammenhang die Kombination von Pegvisomant und Somatostatinanaloga sein (FEENSTRA et al. 2005); Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten-Nutzen-Verhältnis dieser Modalität lassen sich aber derzeit noch nicht ausreichend beurteilen. Zudem bietet sich mit Pegvisomant eine weitere therapeutische Option bei Patienten, deren Symptomatik Somatostatin-refraktär ist.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die medikamentöse Therapie der Akromegalie hat in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht; CANNAVÒ et al. (2001) weisen allerdings darauf hin, dass der Verlauf nach Operation und peri- sowie postoperativer Pharmakotherapie günstiger ist als nach alleiniger Behandlung mit Somatostatinanaloga, so dass operable Patienten in jedem Fall auch weiterhin chirurgisch behandelt werden sollten. Vorgehen der Wahl ist heute damit in aller Regel eine Operation, die in allen Fällen von inkompletter oder fehlender endokriner Remission von einer medikamentösen Behandlung gefolgt werden sollte (SCHOPOHL und GUTT 2000, MELMED et al. 2002b, SHEPPARD 2003, HOLDAWAY 2004).

Es liegt eine überwältigende Evidenz dafür vor, dass sich durch diese Vorgehensweise der endokrinologische und klinische Befund bei Patienten mit Akromegalie substantiell verbessern (s. o.) und die unbehandelt deutlich reduzierte Lebenserwartung verlängern lässt (SWEARINGEN et al. 1998); gleichzeitig gibt

⁶ Rote Liste, Stand Oktober 2005

es auch Hinweise auf eine verbesserte Lebensqualität durch diese Vorgehensweise (SONINO et al. 1999).

Neben den derzeit als arzneitherapeutischer Goldstandard etablierten retardierten Somatostatinanaloga Octreotid LAR und Lanreotid SR (RACINE und BARKAN 2003) steht heute mit dem Lanreotid Autogel eine neue galenische Zubereitung zur Verfügung, die folgende Vorteile aufweist:

- Sie wird tief subkutan statt intramuskulär verabreicht und deshalb subjektiv besser toleriert.
- Es handelt sich um eine Fertigspritze; Risiken durch Handhabungsfehler bei der Zubereitung entfallen daher.
- Bei gleichen Kosten ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit sicher nicht schlechter, möglicherweise sogar besser.

Mit dem Wachstumshormonantagonisten Pegvisomant steht eine sehr wirksame medikamentöse Therapie auch für die Patienten zur Verfügung, die auf Somatostatinanaloga unzureichend ansprechen.

5 Zusammenfassung

Durch Einführung moderner therapeutischer Standards konnte die Überlebenszeit und Lebensqualität von Patienten mit Akromegalie bedeutend verbessert werden. Einer der zentralen Punkte dieser Vorgehensweise ist die Behandlung mit Somatostatinanaloga, für deren Wirksamkeit in der Literatur eine überwältigende Evidenz festzustellen ist.

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen galenischen Zubereitung des Somatostatinanalogons Lanreotid (Lanreotid Autogel[®]) in der Behandlung von Patienten mit Akromegalie untersucht. Vorteile des Lanreotid Autogel gegenüber anderen retardierten Somatostatinanaloga sind die durch die Fertigspritze eliminierten Fehlermöglichkeiten bei der Zubereitung, die tief subkutane Injektion sowie günstigere pharmakokinetische Eigenschaften mit einer gleichmäßigeren Wirkstofffreisetzung.

Die Untersuchung erfolgte an 8 Patienten, die im Rahmen einer multizentrischen Phase-II-Studie an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden. 14 Patienten wurden gescreent, 8 konnten in die Untersuchung aufgenommen werden.

Es wurde im Rahmen eines doppelblinden Studiendesigns die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer tiefsubkutanen Gabe von Lanreotid Autogel[®] (60, 90 oder 120 mg) versus Plazebo bei Patienten mit Akromegalie untersucht, gefolgt von einem einfachblinden Abschnitt mit konstanter Dosierung, um Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten tiefsubkutanen Gaben von Lanreotid Autogel (60, 90 und 120 mg) zu ermitteln, sowie einem abschließenden, offenen Dosisanpassungs-Abschnitt.

In der vorliegenden Studie wurden nach einer Dosisanpassungsphase 5 Patienten Einzeldosen von 120 mg/Monat und 3 Patienten 60 mg/Monat verabreicht. Insgesamt konnte ein Rückgang der klinischen Symptomatik der Akromegalie bei allen Patienten festgestellt werden. Statistisch signifikant nachweisbar war ein Rückgang der Gelenkschmerzen, der Weichteilschwellungen

im Bereich der Extremitäten, der Kopfschmerzen, der Müdigkeit und der Leistungsminderung, nicht jedoch des Nachtschweißes. Die Pulsfrequenz war bei Abschluss der Studie statistisch signifikant niedriger, Blutdruck und Gewicht blieben unverändert.

Die Tumorgröße war bei Abschluss der Studie nach einem Jahr Medikation mit Lanreotid Autogel bei 3 der 8 Patienten (37,5%) rückläufig. Bei den übrigen 5 Patienten (62,5%) blieb der Tumor in der Größe unverändert.

Der Spiegel des zirkulierenden GH sank signifikant ab, der Median reduzierte sich von 7,9 auf 3,3 ng/ml. Es gelang allerdings nur bei 2 Patienten, das GH auf unter 1 ng/ml zu reduzieren; 4 weitere Patienten lagen nach Dosisanpassung zwischen 1 und 3 ng/ml, und lediglich 2 Patienten wiesen anhaltend höhere GH-Werte auf (5,8 bzw. 10,8 ng/ml bei der letzten Untersuchung). 75% der Patienten erfüllten am Ende der Beobachtungsperiode das Erfolgskriterium „GH<5 ng/ml“, 50% das Kriterium „GH<2,5 ng/ml“.

Auch der IGF-1-Wert reduzierte sich signifikant, der Median fiel von 820 ng/ml auf 230 ng/ml; den Grenzwert von 500 ng/ml unterschritten am Ende der Studie ebenfalls 75% der Patienten.

Die Verträglichkeit der Behandlung war gut; lediglich bei je einem Patienten traten gastrointestinale Beschwerden sowie asymptotische Gallenblasenkonkremente auf. Zu lokalen Komplikationen am Injektionsort kam es nicht.

Neben den derzeit als arzneitherapeutischer Goldstandard etablierten retardierten Somatostatinanaloga Octreotid LAR und Lanreotid SR steht nach der vorliegenden Untersuchung in Übereinstimmung mit der Literatur in Form des Lanreotid Autogel eine neue galenische Zubereitung zur Verfügung, die bei gleichen Kosten subjektiv angenehmer zu applizieren und in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit sicher nicht schlechter, möglicherweise sogar besser ist.

6 Literaturverzeichnis

Abe T, Lüdecke DK (1998)

Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly.

Neurosurgery 42: 1013-1022

Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R (1980)

Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region.

Clin Endocrinol 12: 71-79

Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, Maiter D (2004)

Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR.

Eur J Endocrinol 151: 317-324

Al-Maskari M, Gebbie J, Kendall-Taylor P (1996)

The effect of a new slow-release, long-acting somatostatin analogue, lanreotide, in acromegaly.

Clin Endocrinol 45: 415-421

Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, Manganello G, Di Salle F, Giustina A, Carella C (2002)

Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR® on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly.

Clin Endocrinol 56: 65-71

- Ambrosio MR, Franceschetti P, Bondanelli M, Doga M, Maffei P, Baldelli R, Tamburrano G, Sicolo N, Giustina A, Uberti ECD (2002)
Efficacy and safety of the new 60-mg formulation of the long-acting somatostatin analog lanreotide in the treatment of acromegaly.
Metabolism 51: 387-393
- Antonijoan RM, Babanoj MJ, Cordero JA, Peraire C, Obach R, Vallès J, Chérif-Cheikh R, Torres M-L, Bismuth F, Montes M (2004)
Pharmacokinetics of a new Autogel formulation of the somatostatin analogue lanreotide after a single subcutaneous dose in healthy volunteers.
J Pharm Pharmacol 56: 471-476
- Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E (2000)
Preliminary evidence that ghrelin, the natural STH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates STH secretion in humans.
J Endocrinol Invest 23: 493-495
- Ashwell SG, Bevan JS, Edwards OM, Harris MM, Holmes C, Middleton MA, James RA (2004)
The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR.
Eur J Endocrinol 150: 473-480
- Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, Grottoli S, Bocca L, Gasco V, Giusti M, Tamburrano G, Colao A, Cozzi R (2003a)
Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: Effectiveness in the chronic treatment of acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 88: 5258-5265

- Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M,
Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M (2003b)
Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: A 4-year follow-up study.
J Clin Endocrinol Metab 88: 3105-3112
- Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC (2002)
Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs
for the treatment of acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 87: 4142-4146
- Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC, European Sandostatin® LAR®
Group (2004)
Efficacy of Sandostatin® LAR® (long-acting somatostatin analogue) is
similar in patients with untreated acromegaly and in those previously
treated with surgery and/or radiotherapy.
Clin Endocrinol 60: 375-381
- Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi M-R, Ribaud M-C, Paoloni A,
D'Amico E, Ferretti E, Baratta R, Liuzzi A, Trischitta V, Tamburrano G
(2003)
Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin
analogues treatment.
Clin Endocrinol 59: 492-599
- Baldelli R, Colao A, Razzore P, Jaffrain-Rea M-L, Marzullo P, Ciccarelli E,
Ferretti E, Ferone D, Gaia D, Camanni F, Lombardi G, Tamburrano G
(2000)
Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release
lanreotide (30 mg).
J Clin Endocrinol Metab 85: 4099-4103

Barkan AL (2004)

Biochemical markers of acromegaly: GH vs. IGF-I.
Growth Horm IGF Res 14: 97-100

Barker FG, Klibanski A, Swearingen B (2003)

Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: Mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume.
J Clin Endocrinol Metab 88: 4709-4719

Bates AS, Hoff van't W, Jones JM, Clayton RN (1993)

An audit of outcome of treatment in acromegaly.
Q J Med 86: 293-299

Beaufour Ipsen Group (2000)

Phase II, multi-centre, randomized, double-blind study, in acromegalic patients evaluating the efficacy and safety of a single deep subcutaneous administration of lanreotide autogel (60, 90, or 120mg) versus placebo, followed by a single-blind fixed dose phase evaluating the pharmacokinetic, pharmacodynamic, efficacy and safety profile of multiple deep subcutaneous administrations of lanreotide autogel (60, 90 & 120mg) ending in open label dose titration phase.
Studienprotokoll, Endfassung vom 11.02.2000

Bell P, Atkinson AB, Hadden DR (1986)

Bromocriptine reduces STH in acromegaly.
Arch Intern Med 146: 1145-1149

Bengtsson B-Å, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B (1988)

Epidemiology and long-term survival in acromegaly.
Acta Med Scand 223: 327-335

Ben-Shlomo A, Melmed S (2003)

The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly.

J Clin Endocrinol Metab 88: 963-968

Bercu BB, Heinze HJ (2000)

Growth hormone. Relevance to pediatrics. In: Smith RG, Thorner MO (eds.): Human growth hormone, pp. 191-219.

Humana Press, Totwa, New Jersey

Bertherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J (1995)

Neuroendocrine regulation of growth hormone.

Eur J Endocrinol 132: 12-24

Bevan JS (2005)

Clinical Review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly.

J Clin Endocrinol Metab 90: 1856-1863

Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux P-M, Hanna F, Harris PE, James RA, McConnell M, Roberts GA, Scanlon MF, Stewart PM, Teasdale E, Turner HE, Wass JAH, Wardlaw JM (2002)

Primary medical therapy for acromegaly: An open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size.

J Clin Endocrinol Metab 87: 4554-4563

Bidlingmaier M, Wu Z, Strasburger CJ (2001)

Pegvisomant: Erster Wachstumshormon-Rezeptorantagonist.

Dtsch Ärztebl 98: 421-422

- Blake AD, Badway AC, Strowski MZ (2004)
Delineating somatostatin's neuronal actions.
Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 3: 153-160
- Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, Di Somma C, Lombardi G, Colao A (2002)
Early vascular alterations in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 87: 3174-3179
- Butler AA, Le Roith D (2001)
Control of growth by the somatotrophic axis: Growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles.
Annu Rev Physiol 63: 141-164
- Cannavò S, Squadrito S, Curtò L, Almoto B, Trimarchi F (2001)
Effectiveness of slow-release lanreotide in previously operated and untreated patients with GH-secreting pituitary macroadenoma.
Horm Metab Res 33: 618-624
- Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, Pico AM, Valimaki M, Zgliczynski W (2002)
Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 87: 99-104
- Caron P, Bex M, Cullen DR, Feldt-Rasmussen U, Alfonso AMP, Pynka S, Racz K, Schopohl J, Tabarin A, Valimaki MJ, Group for Lanreotide Autogel® Long-Term Study on Acromegaly (2004)
One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel®.
Clin Endocrinol 60: 734-740

- Caron P, Cogne M, Gusthiot-Joudet B, Wakim S, Catus F, Bayard F (1995)
Intramuscular injections of slow-release lanreotide (BIM 23014) in
acromegalic patients previously treated with continuous subcutaneous
infusion of octreotide (SMS 201-995).
Eur J Endocrinol 132: 320-325
- Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P (1997)
Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular
slow-release lanreotide.
J Clin Endocrinol Metab 82: 18-22
- Cendros JM, Peraire C, Troconiz IF, Obach R (2005)
Pharmacokinetics and population pharmacodynamic analysis of
lanreotide Autogel.
Metabolism 54: 1276-1281
- Chanson P, Boerlin V, Ajzenberg C, Bachelot Y, Benito P, Bringer J, Caron P,
Charbonnel B, Cortet C, Delemer B, Escobar-Jiménez F, Foubert L,
Gaztambide S, Jockenhoevel F, Kuhn JM, Leclere J, Lorcy Y,
Perlemuter L, Prestele H, Roger P, Rohmer V, Santen R, Sassolas G,
Scherbaum WA, Schopohl J, Torres E, Varela C, Villamil F, Webb SM
(2000)
Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with
acromegaly.
Clin Endocrinol 53: 577-586
- Cheung NW Boyages SC (1997)
Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly.
Clin Endocrinol (Oxf) 47: 323-327

- Christensen SE, Weeke J, Ørskov H, Kaal A, Lund E, Jorgensen J, Harris AG (1992)
Long-term efficacy and tolerability of octreotide treatment in acromegaly.
Metabolism 41: 44-50
- Ciccarelli A, Daly A, Beckers A (2004)
Lanreotide Autogel for acromegaly: a new addition to the treatment:
armamentarium.
Treat Endocrinol 3: 77-81
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin F, Lancranjan I, Lombardi G (2001)
Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 86: 2779-2786
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004)
Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management.
Endocr Rev 25: 102-152
- Colao A, Merola B, Ferone D, Calabrese MR, Longobardi W, Spaziante R, Di Renzo G, Annunziato L, Lombardi G (1994)
Effect of corticotrophin-releasing hormone administration on growth hormone levels in acromegaly. In vivo and in vitro studies.
Eur J Endocrinol 131: 14-19
- Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM (2003)
Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: Predictive value of short-term results?
J Clin Endocrinol Metab 88: 3090-3098

- Cozzi R, Barausse M, Sberna M, Lodrini A, Franzini A, Lasio G, Attanasio R (2000)
Lanreotide 60 mg, a longer-acting somatostatin analog: Tumor shrinkage and hormonal normalization in acromegaly.
Pituitary 3: 231-238
- Cozzi R, Dallabonzana D, Oppizzi G (1986)
Bromocriptine does not alter STH responsiveness to GHRH in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 62: 601-604
- Cullen D (1996)
An open, multicentre, phase II study of somatuline 30 mg in the treatment of acromegaly.
Internal interim clinical report (UK SOM 93-086)
- Cushing H (1909)
Partial hypophysectomy for acromegaly: with remarks on the function of the hypophysis.
Ann Surg 50: 1002-1017
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M (2000)
Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 141: 4255-4261
- Daughaday WH (1989)
Growth hormone: Normal synthesis, secretion, control, and mechanisms of action. In: DeGroot LJ (ed.): Endocrinology 1, pp. 318-329, 2nd edition. Saunders, Philadelphia

- Davies PH, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC, Stewart PM (1998)
Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR®) for
the management of acromegaly.
Clin Endocrinol 48: 311-316
- Devesa J, Arce V, Lois N, Tresguerres JAF, Lima L (1990)
Alpha-2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (STH)
response to STH-releasing hormone through an inhibition of
hypothalamic somatostatin release in normal men.
J Clin Endocrinol Metab 71: 1581-1588
- Diez JJ, Iglesias P (2000)
Current management of acromegaly.
Expert Opin Pharmacother 1: 991-1006
- Doga M, Bonadonna S, Burattin A, Giustina A (2001)
Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in
neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects.
Ann Oncol 12: 89-94
- Drake WM, Parkinson C, Akker SA, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ (2001)
Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone
receptor antagonist.
Eur J Endocrinol 145: 451-456
- Erb W (1888)
Ueber Akromegalie (krankhaften Riesenwuchs).
Deutsches Archiv für Klinische Medizin.
Vogel, Leipzig
- Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA (1993)
Acromegaly: An epidemiological study.
J Endocrinol Invest 16: 181-187

- Ezzat S, Ren SG, Braunstein GD, Melmed S (1991)
Octreotide stimulates insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) levels in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 73: 441-443
- Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, Molitch ME, Boyd AE, Sheeler L, Cook DM, Malarkey WB, Jackson I, Vance ML, Thorner MO, Barkan A, Frohman LA, Melmed S (1992)
Octreotide treatment of acromegaly.
Ann Intern Med 117: 711-718
- Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M (1992)
Surgical management of acromegaly.
Endocrinol Metab Clin North Am 21: 669-692
- Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M (1997)
Evidence supporting surgery as treatment of choice for acromegaly.
J Endocrinol 155: 53-55
- Farhy LS, Veldhuis JD (2004)
Putative STH pulse renewal: Periventricular somatostatinergic control of an arcuate-nuclear somatostatin and STH-releasing hormone oscillator.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286: 1030-1042
- Feenstra J, de Herder WW, ten Have SMTH, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JAMJL, van der Lely AJ (2005)
Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly.
Lancet 365: 1644-1646

- Fisker S, Kaal A, Montini M, Pedroncelli A, Pagani G, Ørskov H (1997)
Growth hormone binding protein and growth hormone availability in
acromegalic patients treated with long-acting octreotide (Sandostatin-
LAR).
Soc Eur J Endocrinol 136: 61-66
- Fløgstad AK, Halse J, Bakke S, Lancranjan I, Marbach P, Bruns C, Jervell JAK
(1997)
Sandostatin LAR in acromegalic patients: Long term treatment.
J Clin Endocrinol Metab 81: 23-28
- Freda PU (2002)
Somatostatin analogs in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 87: 3013-3018
- Freda PU (2003)
How effective are current therapies for acromegaly?
Growth Horm IGF Res 13(Suppl): S144-S151
- Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D
(2005)
Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-
analysis.
J Clin Endocrinol Metab 90: 4465-4473
- Fredstorp L, Kutz K, Werner S (1994)
Treatment with octreotide and bromocriptine in patients with acromegaly:
An open pharmacodynamic interaction study.
Clin Endocrinol 41: 103-108
- Frenzel O (1888)
Ueber Akromegalie.
Dtsch Med Wochenschr

Friend KE (2002)

Acromegaly: A new therapy.
Cancer Control 9: 232-235

Fröhlich J, Hörmann R, Saller B, Mann K (1999)

Manual der Endokrinologie.
Springer, Berlin

Frohman LA (1995)

Physiology of the growth hormone releasing hormone-somatostatin-growth hormone-insulin-like growth factor I axis. In: Blackman MR, Roth J, Harman SM, Shapiro JR (eds.): GHRH, STH, and IGF-I, pp. 5-17.
Springer, New York, Berlin, Heidelberg

Frohman LA (1996)

Acromegaly: What constitutes optimal therapy?
J Clin Endocrinol Metab 81: 443-445

Frohman LA, Downs TR, Chomzynski P (1992)

Regulation of growth hormone secretion.
Front Neuroendocrinol 13: 344-405

Frohman LA, Jansson JO (1986)

Growth hormone-releasing hormone.
Endocr Rev 7: 223-253

Fryklund LM, Bierich JR, Ranke MB (1986)

Recombinant human growth hormone.
Clin Endocrinol Metab 15: 511-535

Ginsburg J (1992)

Looking ahead.
Metabolism 41: 121-128

- Giusti M, Gussoni G, Cuttica CM, Giordano G, Italian Multicenter Slow Release Lanreotide Study Group (1996)
Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly: Six-month report on an Italian Multicenter Study.
J Clin Endocrinol Metab 81: 2089-2097
- Giusti M, Sessarego P, Timossi G, Bocca L (2000)
Slow-release lanreotide and octreotide LAR in the medical therapy of acromegaly.
Eur J Endocrinol 142: 697-698
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, von Werder K, Melmed S (2000)
Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement.
J Clin Endocrinol Metab 85: 526-529
- Grass P, Marbach P, Bruns C, Lancranjan I (1996)
Sandostatin[®] LAR[®] (microencapsulated octreotide acetate) in acromegaly: Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships.
Metabolism 45: 27-30
- Guillemin R (2005)
Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors.
J Endocrinol 184: 11-28
- Gupta SK, Krishnan RR, Ellinwood EH, Ritchie JC, Nemeroff CB.(1990)
Pharmacokinetics of growth hormone secretion in humans induced by growth hormone releasing hormone.
Life Sci 47: 1887-1893

- Gutt B, Bidlingmaier M, Kretschmar K, Dieterle C, Steffin B, Schopohl J (2005)
Four-year-follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel).
Exp Clin Endocrinol Diabetes 113: 139-144
- Gutt B, Hatzack C, Morrison K, Pöllinger B, Schopohl J (2001)
Conventional pituitary irradiation is effective in normalising plasma IGF-I in patients with acromegaly.
Eur J Endocrinol 144: 1-8
- Hanke W, Müller OA (1989)
GHRH, Inselsystem, Diabetes. 33. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.
Dtsch. Ärztebl. 51/52 A: 3956-3959, B: 2709-2711, C: 2333-2335
- Harris AG, Weeke J, Christensen SE, Kaal A, Illum P, Ørskov H (1992)
Preliminary results with sandostatin nasal powder in acromegalic patients. Metabolism 41: 72-75
- Hartmann ML, Veldhuis JD, Vance ML, Faria ACS, Furlanetto RW, Thorner MO (1990)
Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy.
J Clin Endocrinol Metab 70: 1375-1384
- Herman-Bonert VS, Prager D, Melmed S (1995)
Growth hormone. In: Melmed S (ed.): The Pituitary, pp. 98-135.
Blackwell Science, Cambridge; MA, USA
- Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S (2000)
Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs.
J Clin Endocrinol Metab 85: 2958-2961

- Heron I, Thomas F, Dero M, Gancel A, Ruiz JM, Schatz B, Kuhn JM (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
- Holdaway IM (2004)
Treatment of acromegaly.
Horm Res 62: 79-92
- Holdaway IM, Rajasoorya CR (1999)
Epidemiology of acromegaly.
Pituitary 2: 29-41
- Holly JM, Perks CM, Stewart CE (2000)
Overview of insulin-like growth factor physiology.
Growth Horm IGF Res 10: 8-9
- Iranmesh A, Grisso B, Veldhuis JD (1994)
Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay.
J Clin Endocrinol Metab 78: 526-535
- Isaksson OG, Ohlsson C, Bengtsson BA, Johannsson G (2000)
STH and bone – experimental and clinical studies.
Endocr J 47: 9-16
- Jaffe CA, Barkan AL (1992)
Treatment of acromegaly with dopamin agonists.
Endocrinol Metab Clin North Am 21: 713-735

- James RA, White MC, Chatterjee S, Marciaj H, Kendall-Taylor P (1992)
A comparison of octreotide delivered by continuous subcutaneous infusion with intermittent injection in the treatment of acromegaly.
Eur J Clin Invest 22: 554-561
- Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JA, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznick RH (2000)
The pathology of median neuropathy in acromegaly.
Ann Intern Med 133: 197-201
- Kaal A, Ørskov H, Nielsen S, Pedroncelli AM, Lancranjan I, Marbach P, Weeke J (2000)
Occurrence and effects of octreotide antibodies during nasal, subcutaneous and slow release intramuscular treatment.
Eur J Endocrinol 143: 353-361
- Karashima T, Kato KI, Nawat H (1986)
Long-term bromocriptine therapy and predictive tests in acromegaly.
Endocrinol Jpn 33: 163-167
- Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N (2000)
Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients.
Clin Endocrinol (Oxf) 52: 549-555
- Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ, Klibanski A, Stravou S (2001)
Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study.
Clin Endocrinol (Oxf) 54: 183-188

- Kendall-Taylor P, Miller M, Gebbie J, Turner S, Al-Maskari M (2000)
Long-acting octreotide LAR compared with lanreotide SR in the
treatment of acromegaly.
Pituitary 3: 61-65
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999)
Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.
Nature 402: 656-660
- Lam KSL, Pang RWC, Janus ED, Kung AWC, Wang CCL (1993)
Serum apolipoprotein (A) correlates with growth hormone levels in
Chinese patients with acromegaly.
Atherosclerosis 104: 183-188
- Lancranjan I, Bruns C, Grass P, Jaquet P, Jervell J, Kendall-Taylor P, Lamberts
SWJ, Marbach P, Ørskov H, Pagani G, Sheppard M, Simionescu L
(1996)
Sandostatin[®] LAR[®]: A promising therapeutic tool in the management of
acromegalic patients.
Metabolism 45: 67-71
- Le Roith D, Scavo L, Butler A (2001)
What is the role of circulating IGF-I?
Trends Endocrinol Metab 12: 48-52
- Li CH, Dixon JS, Liu WK (1969)
Human pituitary growth hormone. XIX. The pituitary structure of the
hormone.
Arch Biochem Biophys 133: 77-91
- Lightman S (2002)
Somatuline Autogel: an extended release lanreotide formulation.
Hosp Med 63: 162-165

Liuzzi A, Sobrinho LG, Besser GM (1992)

Proceedings of the workshop, "Practical approaches to the diagnosis and treatment of acromegaly".

Metabolism 41: 87-90

Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Ferone D, Longobardi S, Esposito V, Merola B (1997):

Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of STH deficiency and of acromegaly.

J Endocrinol 155: 33-37

Lüdecke DK (1985)

Recent developments in the treatment of acromegaly.

Neurosurg Rev 8: 167-173

Marek J, Hána V, Krsek M, Justová V, Catus F, Thomas F (1994)

Long-term treatment of acromegaly with the slow-release somatostatin analogue lanreotide.

Eur J Endocrinol 131: 20-26

Marie P (1886)

Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique.

Rev Med 6: 297-333

Mehltretter G, Heinz S, Schopohl J, von Werder K, Müller OA (1991)

Long-term treatment with SMS 201-995 in resistant acromegaly: Effectiveness of high doses and continuous subcutaneous infusion.

Klin Wochenschr 69: 83-90

Melmed S (1990)

Acromegaly.

N Engl J Med 322: 966-977

Melmed S (1996)

Acromegaly.

Metabolism 45: 51-52

Melmed S (1998)

Editorial: Tigth control of growth hormone: An attainable outcome for acromegaly treatment.

J Clin Endocrinol Metab 83: 3409-3410

Melmed S (2001)

Acromegaly and cancer: Not a problem?

J Clin Endocrinol Med 86: 2929-2934

Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, von Werder K, Wass J, Giustina A (2002a)

Consensus: Guidelines for acromegaly management.

J Clin Endocrinol Metab 87: 4054-4058

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

Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A (1998)

Current treatment guidelines for acromegaly.

J Clin Endocrinol Metab 83: 2646-2652

Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A (2005)

A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly.

J Clin Endocrinol Metab 90: 4405-4410

Melmed S, Vance ML, Barkan AL, Bengtsson BA, Kleinberg D, Klibanski A, Trainter PJ (2002b)

Current status and future opportunities for controlling acromegaly.

Pituitary 5: 185-196

Minkowski O (1887)

Über einen Fall von Akromegalie.

Berl Klin Wochenschr 24: 371-374

Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R, Tamburrano G (1998)

Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

Clin Endocrinol (Oxf) 48: 149-152

Molitch ME (1992)

Clinical manifestations of acromegaly.

Endocrinol Metab Clin North Am 21: 597-613

Muller AF, van der Lely AJ (2004)

Pharmacological therapy for acromegaly. A critical review.

Drugs 64: 1817-1838

Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K (2001)

Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers.

Am J Physiol Integr Comp Physiol 280: 1483-1487

- Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, Stewart WN, Klibanski A, Molitch ME, Gagel RF, Boyd AE, Sheeler L, Cook D, Malarkey WB, Jackson IMD, Vance ML, Thorner MO, Ho PJ, Jaffe CA, Frohman LA, Kleinberg DL (1995)
Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: Results of a multicenter trial in 103 patients – A Clinical Research Center Study.
J Clin Endocrinol Metab 80: 2768-2775
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R (2005)
The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'.
Eur J Endocrinol 152: 379-387
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE (1998)
Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group.
J Clin Endocrinol Metab 83: 2730-2734
- Page MD, Millward ME, Hourihan M, Hall R, Scanlon NF (1990)
Long-term treatment of acromegaly with octreotide (sandostatin).
Horm Res 33: 20-31
- Paisley AN, Trainer PJ (2003)
Medical treatment in acromegaly.
Curr Opin Pharmacol 3: 672-677
- Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ (2002)
Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly.
Clin Endocrinol (Oxf) 56: 303-311

- Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva FF (2000)
Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans.
Eur J Endocrinol 143: 11-14
- Pfäffle R (2001)
Physiologische Regulation der STH-Sekretion. In: Wüster C (Hrsg.)
Wachstumshormon (hGH) – Pathophysiologie und therapeutisches
Potential,
S. 15-20.
UNI-MED, Bremen
- Quabbe HJ (1982)
Treatment of acromegaly by transsphenoidal operation, 90-yttrium
implantation and bromocriptine: Results in 230 patients.
Clin Endocrinol 16: 107-120
- Quabbe HJ (2003)
Interdisziplinäres Vorgehen bei Akromegalie und Gigantismus. 1. Aufl.
UNI-MED, Bremen
- Quabbe HJ, Plöckinger U (1996)
Metabolic aspects of acromegaly and its treatment.
Metabolism 45: 61-62
- Racine MS, Barkan AL (2003)
Somatostatin analogs in medical treatment of acromegaly.
Endocrine 20: 271-278
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK (1994)
Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly.
Clin Endocrinol 41: 95-102

Ranke MB, Binder G (2001)

Physiologie des Wachstumshormons (STH). In: Nawroth PP, Ziegler R (Hrsg.):

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel, S. 1-14.

Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Reichardt B, Schopohl J, Strasburger CJ (1996)

Akromegalie. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg.): Praktische Endokrinologie,

S. 37-44.

Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

Reiter EO, Morris AH, Biggs DE (1988)

Modulation of GHRH-induced growth hormone release by an alpha-adrenergic agonist and hypoglycemia.

J Pediatr Endocrinol 3: 21-25

Roelfsema F, Frölich M, Boer de H, Harris AG (1991)

Octreotide treatment in acromegaly: A comparison between pen-treated and pump-treated patients in a cross-over study.

Acta Endocrinol 125: 43-48

Salomon F, Sonksen PH (1987)

Physiological role of growth hormone in adult life.

Acta Paediatr Scand 337: 158-163

Sassolas G (1992)

The role of sandostatin in acromegaly.

Metabolism 41: 39-43

- Schaffert S, von Werder K (2001)
Akromegalie – vom Symptom zu Diagnose und Therapie: eine klinische Monographie mit Patientenberichten.
Springer, Berlin, Heidelberg
- Schaison G (1996)
Safety evaluation of Somatuline P R in acromegalic patients.
Internal clinical study report (52030 ST 8065 R)
- Schopohl J, Gutt B (2000)
Medikamentöse Konzepte bei Akromegalie und Prolaktinom.
Klinikerarzt 6: 2-7
- Sheppard MC (2003)
Primary medical therapy for acromegaly.
Clin Endocrinol 58: 387-399
- Sheppard MC, Moor J, Kraicer J (1985)
Release of growth hormone (STH) from purified somatotrophs: Interaction of STH-releasing factor and somatostatin and role of adenosine 3',5'-monophosphate.
Endocrinology 117: 2364-2370
- Sheppard MC, Stewart PM (1996)
Treatment options for acromegaly.
Metabolism 45: 63-64
- Sonino N, Scarpa E, Paoletta A, Fallo F, Boscaro M (1999)
Slow-release lanreotide treatment in acromegaly: Effects on quality of life.
Psychother Psychosom 68: 165-167

- Spath-Schwalbe E, Hundenborn C, Kern W, Fehm HL, Born J (1995)
Nocturnal wakefulness inhibits growth hormone (STH)-releasing hormone-induced STH secretion.
J Clin Endocrinol Metab 80: 214-219
- Stalla GK, Sauer J (1996)
Diagnostische Methoden bei hypothalamisch-hypophysären Störungen.
In: Alolio B, Schulte HM (Hrsg.): Praktische Endokrinologie. S. 22-29.
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC (1995)
Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 80: 3267-3272
- Swearingen B, Barker II FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PMCL, Zervas NT (1998)
Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 83: 3419-3426
- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K (2000)
Ghrelin strongly stimulates growth hormone (STH) release in humans.
J Clin Endocrinol Metab 85: 4908-4911
- Tolis G (1996)
The role of somatostatin agonistic analogs in the treatment of acromegaly.
Metabolism 45: 109-110

- Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JAH (1999)
A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly.
Clin Endocrinol 51: 275-280
- Valcavi R, Diéguez C, Page MD, Zini M, Casoli C, Portioli I, Scanlon MF (1988)
Alpha 2-adrenergic pathways release growth hormone via a non-GRF-dependent mechanism in normal human subjects.
Clin Endocrinol 29: 309-316
- Vance ML, Harris AG (1991)
Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide.
Arch Intern Med 151: 1573-1578
- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO (2001)
Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist.
Lancet 358: 1754-1759
- Van Thiel SW, Romijn JA, Biermasz NR, Ballieux BEPM, Frölich M, Smit JWA, Corssmit EPM, Roelfsema F, Pereira AM (2004)
Octreotide long-acting repeatable and lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients.
Eur J Endocrinol 150: 489-495

- Verhelst JA, Pedroncelli AM, Abs R, Montini M, Vandeweghe M, Albani G, Maiter D, Pagani MD, Legros J-J, Gianola D, Bex M, Poppe K, Mockel J, Pagani G (2000)
Slow-release lanreotide in the treatment of acromegaly: A study in 66 patients.
Eur J Endocrinol 143: 577-584
- Vitale G, Pivonello R, Ferone D, De Martino MC, Auriema RS, Caraglia M, Abbruzzese A, Lombardi G, Colao A (2004)
The role of somatostatin receptors in the medical treatment of acromegaly.
Dig Liver Dis 36(Suppl): S55-S59
- Wass JAH, Popovic V, Chayvialle JA (1992)
Proceedings of the discussion, tolerability and safety of sandostatin.
Metabolism 41: 80-82
- Weeke J, Christensen E, Ørskov H, Kaal A, Pedersen MM, Illum P, Harris AG (1992)
A randomized comparison of intranasal and injectable octreotide administration in patients with acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 75: 163-169
- White MC, James RA, Chatterjee S, Mother M, Hall K, Dunne MJ, Baister ER, Kendall-Taylor P (1990)
Administration of high-dose octreotide (sandostatin) by continuous subcutaneous infusion for the treatment of acromegaly.
Horm Res 33: 13-19

Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DGA, Ghatei MA, Bloom SR (2000)
The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion.
Endocrinology 141: 4325-4328

Zapf J (1986)

Growth hormone. In: Labhart A (ed.): Clinical endocrinology. Theory and practise. 3. Auflage.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

TABELLE 1: ERFOLGSORGANE DER DIREKTEN GH-WIRKUNG	11
TABELLE 2: MANIFESTATIONEN DER AKROMEGALIE	17
TABELLE 3: ALLGEMEINE PATIENTENDATEN.....	31
TABELLE 4: WEITERE LABORUNTERSUCHUNGEN	43
TABELLE 5: AKROMEGALIESYMPТОМАТИК BEI 8 PATIENTEN AN V1 (VOR LANREOTIDTHERAPIE) UND V19 (NACH 52 WOCHEN LANREOTIDTHERAPIE) (COCHRAN TEST).....	47
TABELLE 6: BLUTDRUCK UND GEWICHT BEI 8 PATIENTEN AN V1 (VOR LANREOTIDTHERAPIE) UND V19 (NACH LANREOTIDTHERAPIE) (COCHRAN TEST).....	49
TABELLE 7: DOSIS LANREOTID AUTOGEL UND WACHSTUMSHORMON (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), EINE (V7), ZWEI (V8), DREI (V9) WOCHEN NACH DER 4., 4 WOCHEN NACH DER 5. (V10), 9. (V14) UND 12. (V19) INJEKTION	54
TABELLE 8: DOSIS LANREOTID AUTOGEL UND HGHBP (PG/L) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	56
TABELLE 9: DOSIS LANREOTID AUTOGEL UND IGF-1 (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), EINE (V7), ZWEI (V8), DREI (V9) WOCHEN NACH DER 4., 4 WOCHEN NACH DER 5. (V10), 9. (V14) UND 12. (V19) INJEKTION	60
TABELLE 10: DOSIS LANREOTID AUTOGEL UND IGFBP-3 (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	62
TABELLE 11: DOSIS LANREOTID AUTOGEL UND ALS (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	64
TABELLE 12: VERLAUF DER WERTE VON FSH (IU/L), LH (IU/L) UND PROLAKTIN (μ E/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	65
TABELLE 13: VERLAUF DER CORTISOLKONZENTRATION VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	66
TABELLE 14: VERLAUF DER KONZENTRATIONEN VON TSH, FT4 UND FT3 VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION.....	66

TABELLE 15: VERLAUF VON GESAMTCHOLESTERIN, LDL, HDL UND TRIGLYCERIDEN VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION.	69
TABELLE 16: VITAMIN B12 UND FOLSÄURE VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION.....	70
TABELLE 17: BLUTZUCKER, HBA1C UND FRUCTOSAMIN VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	71
TABELLE 18: GOT, GPT UND γ GT VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	72
TABELLE 19: TUMORGRÖÙE (CM) IN DER KERNSPINTOMOGRAPHIE VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION.....	74
TABELLE 20: GALLENBLASENBEFUND IN DER SONOGRAPHIE VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION.....	75
TABELLE 21: ECHOKARDIOGRAPHIEBEFUND VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	76
TABELLE 22: ELEKTROKARDIOGRAPHIEBEFUND VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION	77
TABELLE 23: ERGEBNISSE VORLIEGENDER ARBEITEN ÜBER DIE THERAPIE DER AKROMEGALIE MIT LANREOTID AUTOGEL.....	85
ABBILDUNG 1: ABBILDUNGEN VON PATIENTEN MIT AKROMEGALIE (ERB 1888)	8
ABBILDUNG 2: PEPTIDSTRUKTUR VON LANREOTID	32
ABBILDUNG 3: STUDIENSHEMA	35
ABBILDUNG 4: SCHEMA DER DOSISANPASSUNG.....	39
ABBILDUNG 5: PULSFREQUENZ (BPM) VOR UND NACH THERAPIE (MEDIAN, 25%- UND 75%-PERZENTILEN, MINIMUM UND MAXIMUM)	48
ABBILDUNG 6: SYSTOLISCHER UND DIASTOLISCHER BLUTDRUCK (MM HG) VOR UND NACH THERAPIE (MEDIAN, 25%- UND 75%-PERZENTILEN, MINIMUM UND MAXIMUM).....	49
ABBILDUNG 7: KÖRPERGEWICHT (KG) VOR UND NACH THERAPIE (MEDIAN, 25%- UND 75%-PERZENTILEN, MINIMUM UND MAXIMUM)	50
ABBILDUNG 8: WACHSTUMSHORMON (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL.....	51
ABBILDUNG 9: WACHSTUMSHORMON (NG/ML) EINE (V7), ZWEI (V8) UND DREI (V9) WOCHEN NACH 4. INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	52

ABBILDUNG 10: WACHSTUMSHORMON (NG/ML) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DOSIS VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	53
ABBILDUNG 11: WACHSTUMSHORMON-BINDENDEN PROTEIN (PG/L) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	55
ABBILDUNG 12: WACHSTUMSHORMON-BINDENDEN PROTEIN (PG/L) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DOSIS VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	56
ABBILDUNG 13: IGF-1 (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	57
ABBILDUNG 14: IGF-1 (NG/ML) EINE (V7), ZWEI (V8) UND DREI (V9) WOCHEN NACH 4. INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	58
ABBILDUNG 15: IGF-1 (NG/ML) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DOSIS VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10), 9. (V14) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	59
ABBILDUNG 16: IGFBP-3 (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL.....	61
ABBILDUNG 17: IGFBP-3 (NG/ML) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DOSIS VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL.....	62
ABBILDUNG 18: ALS (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL.....	63
ABBILDUNG 19: ALS (NG/ML) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DOSIS VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL.....	64
ABBILDUNG 20: FREIES TRIJODTHYRONIN (NG/L) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL	67
ABBILDUNG 21: VERLAUF DER KONZENTRATION DES HDL-CHOLESTERINS (MG/DL) BEI DEN EINZELNEN PATIENTEN.....	68
ABBILDUNG 22: FOLSÄURE (NG/ML) VOR THERAPIE (V1) SOWIE 4 WOCHEN NACH DER 1. (V4), 5. (V10) UND 12. (V19) INJEKTION VON LANREOTID AUTOGEL.....	70
ABBILDUNG 23: VERLAUF DER AKTIVITÄT DER GPT (U/L) BEI DEN EINZELNEN PATIENTEN.....	73

7.2 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ALS	acid labile subunit
Bpm	beats per minute
cAMP	cyklisches Adenosin-Monophosphat
CT	Computertomogramm
DNA	desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DPTA	Diethylene Triamine Penta-Acetate
EKG	Elektrokardiogramm
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FT3	freies Trijodthyronin
FT4	freies Thyroxin
γ -GT	γ -Glutamyl-Transferase
GH	growth hormone (Wachstumshormon)
GHRH	growth hormone releasing hormone
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRF	growth hormone releasing factor
GRH	growth hormone releasing hormone
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HDL	high density lipoprotein
Hg	Quecksilber
HGH	human growth hormone (humanes Wachstumshormon)
HGHBP	human growth hormone binding protein
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF	insuline like growth factor (insulinartiger Wachstumsfaktor)
IGFBP	insuline like growth factor binding protein
i. m.	intramuskulär
LAR	long acting release

LDL.....	low density lipoprotein
LH.....	luteinisierendes Hormon
LP.....	liberation prolongée
MCHC	mean cellular hemoglobin content
MCV	mean cellular volume
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
RNA.....	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
s. c.....	subkutan
SR	slow release
SRH.....	somatotropine releasing hormone
STH.....	somatotropes Hormon
TSH.....	Thyroidea stimulierendes Hormon
UKG	Ultraschallkardiogramm
ULN.....	upper limit of normal
V.....	Visite
Z. n.....	Zustand nach
ZNS.....	Zentralnervensystem

7.3 Patienten der Studie

PATIENT ILO, 59 JAHRE, W.

Die Diagnose der Akromegalie wurde bei der Patientin 1999 gestellt. Seit 15 Jahren litt sie unter intermittierenden, in der Intensität wechselhaften Kopfschmerzen, weswegen sie ständig Schmerzmedikamente einnahm. Seit 2 Jahren nahm die Patientin eine Weichteilvermehrung der Finger an beiden Händen wahr. Ihre Ringe konnte sie seitdem nicht mehr tragen. Eine Vergrößerung der Zunge oder Veränderungen des Gesichtes konnten nicht festgestellt werden. In einer ophthalmologischen Untersuchung fand sich ein bitemporaler Gesichtsfelderausfall. Im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung bei Zustand nach Ablatio mammae bei Mammakarzinom rechts wurde eine Computertomographie des gesamten Körpers durchgeführt und dabei ein Hypophysenadenom festgestellt. In einer Sella-Zielaufnahme konnte anschließend ein 3x3x3,8 cm großes Hypophysenadenom beschrieben werden.

Die im Anschluss erfolgten Laboruntersuchungen erbrachten massiv erhöhte GH- und IGF-1-Spiegel.

Über einen transsphenoidalen Zugang wurde das Adenom entfernt. Postoperativ ergab eine Kontrollkernspintomographie einen Resttumor von 1,5x1,2 cm. Auch die GH- und IGF-1-Spiegel waren weiterhin über den Normbereich erhöht.

Daraufhin erfolgte eine medikamentöse Therapie mit Sandostatin, worunter die Erkrankung der Patientin weiterhin nicht optimal eingestellt war. Ihr wurde die Aufnahme in die Studie angeboten. Bei Studienbeginn (Januar 2001) klagt sie über Kopfschmerzen bei sonst gutem Allgemeinbefinden. Eine Begleitmedikation besteht nicht.

PATIENT TA, 27 JAHRE, M.

Bei dem Patienten wurde im April 2000 die Diagnose einer Akromegalie gestellt. Seit etwa fünf Jahren bemerkte der Patient eine Abnahme seiner körperlichen Leistungsfähigkeit und zunehmende Müdigkeit. Bekannte bemerkten eine Zunahme der Stirnwülste, eine Verdickung der Finger an beiden Händen. Der Patient selbst stellte eine Vergrößerung beider Füße fest. Einen Monat vor Diagnosestellung kam es zu Kribbelparästhesien beider Hände. Neurographisch wurde ein mildes Karpaltunnelsyndrom nachgewiesen. Der basale Wachstumshormonspiegel lag bei 21,4 µg/l. Der IGF-1-Wert als Verlaufsparemeter lag zu diesem Zeitpunkt mit 1250 µg/l ebenfalls in einem deutlich erhöhten Bereich. Im oralen Glukosetoleranztest kam es zu keiner Suppression des Wachstumshormon. Weiterhin zeigte sich in der Hormonanalytik eine Insuffizienz der gonadotropen Achse mit einem erniedrigten Testosteron von 213 ng/l, und erniedrigten Gonadotropinen mit LH bei 7,0 U/l und FSH bei 12,8 U/l die jedoch auf 25,1 U/l beziehungsweise 22,8 U/l gut stimulierbar waren. Die corticotrope und thyreotrope Achse waren normal.

Im Kernspintomogramm konnte ein 1,2x1,0 cm großes Makroadenom der Hypophyse festgestellt werden. Bis zur Operation wurde der Patient mit 3x100 µg/d Octreotid behandelt.

Am 15.12.2000 wurde der Patient transsphenoidal operiert. In der postoperativen Phase kam es zu einer partiellen Hypophyseninsuffizienz, wobei es infolge eines ACTH-Mangels zu einer verminderten Ausschüttung von Cortisol kam. In der Folge kam es zu den typischen Mangelerscheinungen. Eine Substitution mit Hydrocortison und Desmopressin wurde begonnen.

Nach der Operation waren das Wachstumshormon und IGF-1 weiterhin erhöht und der OGTT zeigte eine nur geringe Suppression des Wachstumshormons. Eine erneute Operation wurde nicht in Betracht gezogen und der Patient für eine medikamentöse Therapie vorgeschlagen. Im März 2001 wurde der Patient in die Studie eingeschlossen.

PATIENT ML, 61 JAHRE, W.

Seit 1994 bemerkte die Patientin Veränderungen im Gesicht und an den Extremitäten. Die Ringe passten nicht mehr an die Finger und auch die Größe der Füße nahm zu und sie klagte über gelegentlich auftretende Kopfschmerzen. Diese Symptome nahm sie allerdings als altersbedingt wahr. Wegen einer arteriellen Hypertonie erhält sie eine medikamentöse Therapie mit Valsartan, Hydrochlorthiazid, Nebivolol, Amlodipin. Bei der Diagnosestellung 1998 war eine Facies acromegalis mit leicht vergrößerten Lippen und eine Prognathie erkennbar. Im MRT, konnte ein 1,5 cm großes Makroadenom dargestellt werden. Der Wachstumshormonspiegel lag präoperativ bei 15 ng/ml. Im Januar 1999 wurde die Patientin operiert und das Hypophysenadenom auf transsphe-noidalem Zugangsweg entfernt. Im MRT, das postoperativ durchgeführt wurde, stellte sich ein Resttumor dar und der Wachstumshormonspiegel war mit 6 ng/ml weiterhin über die Norm erhöht. Eine postoperative Hypophyseninsuffizienz bestand nicht. Im Anschluss an die Operation wurde aufgrund des weiterhin erhöhten Wachstumshormon eine medikamentöse Therapie mit einem Somatostatinanalogon eingeleitet. Die Patientin erhielt im Abstand von 4 Wochen intramuskuläre Injektionen mit Octreotid (Sandostatin LAR 20 mg). Im März 2001 wurde die Patientin in die Studie eingeschlossen, nachdem vorher das Octreotid abgesetzt worden war. In einer vor Beginn der Studie durchgeführten Sonographie der Oberbauchorgane konnten multiple Konkremente der Gallenblase festgestellt werden.

PATIENT ACS, 45 JAHRE, W.

Nach einer Nasenscheidewandoperation 2001 stellte die Patientin fest, dass der Ober- und der Unterkiefer nicht mehr aufeinander passten. Seit circa drei Jahren waren Schwellungen der Finger aufgefallen, wobei Ringe nicht mehr getragen werden konnten. Bei der Diagnosestellung 2001 bestand eine mäßige Makroglossie und eine deutliche Facies acromegalis. Außerdem berichtete die Patientin über verstärktes Schwitzen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen in

Fingern, Handgelenken und im Bereich der Ellenbogen und häufig auftretende Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Im MRT konnte ein etwa 1,3 cm großes Makroadenom dargestellt werden. Wegen einer arteriellen Hypertonie erhält die Patientin Bisoprolol. Wegen einer schizoaffektiven Psychose ist die Patientin seit ca. 20 Jahren in psychiatrischer Therapie und wird medikamentös mit Lorazepam, Pimozid, Zotepin behandelt.

PATIENT 10, UA, 48 JAHRE, W.

Seit 1996 bestehen bei der Patientin Gelenkschmerzen. Eine Vergrößerung der Füße sei seit 1994 aufgefallen. Ihren Ehering konnte sie aufgrund der Vergrößerung der Finger nicht mehr tragen. Auch berichtet Sie über eine vermehrte Schweißneigung. Kopfschmerzen traten nur gelegentlich auf.

Bei der Vorstellung in einer rheumatologischen Klinik wegen der Gelenkschmerzen wurde der Verdacht einer Akromegalie gestellt und die Patientin in der endokrinologischen Ambulanz der Medizinische Klinik vorgestellt. Hier wurde Verdacht bestätigt und die Patientin nach Ablehnung einer primär operativen Therapie in die Studie aufgenommen. Zur oralen Kontrazeption nimmt die Patientin Ethinylestradiol/ Levonorgestrel ein.

PATIENT AB, 62 JAHRE, W.

Im Juni 2001 wird die 62-jährige Patientin vom Hausarzt wegen rezidivierender Sinusitiden bei einem HNO-Arzt vorgestellt. Hier wird der Verdacht einer Akromegalie geäußert und die Patientin in die endokrinologische Ambulanz der medizinischen Klinik München überwiesen. Retrospektiv gab die Patientin an, ein Größenwachstum der Füße seit 10 Jahren bemerkt zu haben (von Größe 41 auf 43). Zwei Jahre zuvor musste der Ehering abgeschnitten werden, da er von der Patientin nicht mehr abgezogen werden konnte. Zusätzlich fielen eine Prognathie und eine tiefere Stimme auf. Gelegentlich klagt sie über Parästhesien der Finger, Nachtschweiß, Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit. Wegen einer arteriellen Hypertonie wird die Patientin mit Amilorid und Hydrochlorothia-

zid behandelt. Eine operative Therapie wurde seitens der Patientin abgelehnt. Im August 2001 wird die Patientin in die Studie aufgenommen.

PATIENT AU, 50 JAHRE, M.

Die Diagnose der Akromegalie wurde bei dem Patienten 1983 gestellt. Er nahm eine deutliche Vergrößerung der Hände und Füße wahr und klagte zudem über Gelenk- und Kopfschmerzen. Im Diagnosejahr erfolgte die Operation auf transssphenoidalem Zugangsweg. Im Anschluss an die operative Therapie zeigten sich jedoch weiterhin erhöhte Wachstumshormonwerte sowie ein Resttumor, weswegen eine medikamentöse Therapie mit Sandostatin begonnen wurde. Zusätzlich zeigte sich eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz weswegen der Patient eine Substitutionstherapie (Hydrocortison, Thyroxin) erhält. Ein Diabetes mellitus Typ 2 wird mit einem oralen Antidiabetikum (Arcabose) behandelt. Der arterielle Hypertonus ist unter der Therapie mit Captopril gut eingestellt. Nachdem die Sandostatintherapie über drei Monate pausiert wurde, erfolgt der Einschluß in die Studie im Juli 2001.

PATIENT GK, 60 JAHRE, W.

Bei Eintritt in die Studie (April 2001) berichtet die Patientin, dass ihr seit Jahren keine Ringe mehr passen würden. Die Schuhgröße nahm von 40 auf 42 zu. Bekannte der Patientin bemerkten eine zunehmend tiefere Stimme sowie die Veränderung der Gesichtszüge. Im November 2000 wurde die Patientin vom Hausarzt in der endokrinologischen Ambulanz der Universität München vorgestellt und eine Akromegalie diagnostiziert. Bei der Untersuchung fallen eine Prognathie sowie vergrößerte Nase, Hände und Füße auf. 1996 erfolgte eine Sigmaresektion bei Sigmakarzinom mit Anlage eines Anus praeter. Wegen eines Karpaltunnelsyndroms wurde die Patientin beidseits operiert. In der Orthopädie war die Patientin seit mehreren Jahren in Behandlung wegen zunehmender Gelenkschmerzen im Bereich beider Hüftgelenke. Ein seit 1999 bestehender Diabetes mellitus Typ 2 ist unter der Therapie mit Glimepirid gut eingestellt. Kernspintomographisch kann ein 8x10x13 mm großes basales Hypophysenadenom dargestellt werden. Eine operative Therapie wird von der Patientin strikt abgelehnt.

8 Danksagung

Herrn PD Dr. med. J. Schopohl danke ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der Patienten.

Herrn Dr. med. B. Gutt danke ich für die Betreuung und für die Einarbeitung in die Thematik.

Großer Dank gilt den Patienten, die sich für die Studie und damit für das Zustandekommen dieser Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

Herzlich möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Tagesklinik und des endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt, namentlich Frau Baumann, Frau Schwaiger, Frau Dr. med. Steffin und Herrn Dr. med. M. Bidlingmaier für die Hilfe bedanken.

Meinen Eltern und meiner Schwester sowie meiner Verlobten danke ich für die großartige Unterstützung und die aufgebrachte Geduld während der Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Konrad Michael Kretschmar
Geburtstag	04.02.1976
Geburtsort	Leipzig
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig

Studium und Ausbildung

09/1982 - 07/1990 Polytechnische Oberschule Leipzig

09/1990 - 06/1994 Anton-Philip-Reclam Gymnasium Leipzig
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

05/1996 – 12/2003 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität, München
Abschluss: Drittes Staatsexamen

Praktisches Jahr

10/2002 – 02/2003 Innere Medizin (Med. Klinik Innenstadt,
Ludwig-Maximilians-Universität München)

02/2003 – 06/2003 Chirurgie
(Städtisches Krankenhaus München-Harlaching)

06/2003 – 09/2003 Wahlfach Dermatologie
(Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München)

seit 12/2001 Promotionsarbeit an der Medizinischen Klinik Innenstadt,
Ludwig-Maximilians-Universität München
Thema: Medikamentöse Langzeittherapie akromegaler

Patienten mit Lanreotid Autogel (Doktorvater: PD. Dr. med.
J. Schopohl Betreuer: Dr. med. Gutt, Dr. med. Steffin)

06/2004-03/2007 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung
Ev. Diakonissen-Krankenhaus Leipzig,
Chefarzt Prof. Dr. med. habil. Th. Möller

seit 03/2007 Assistenzarzt Interdisziplinäre Notaufnahme
Ev. Diakonissen-Krankenhaus Leipzig,
Chefarzt Dr. med. U. Socha