

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Professor Dr. med. Martin Reincke

**Evaluation neuer medikamentöser Therapieansätze
bei therapieresistenten akromegalen Patienten
unter Verwendung des
Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten Pegvisomant**

Dissertation

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

vorgelegt von

Luise Margaretha Goodwin

aus

Stuttgart

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Günter Stalla

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Bodo Gutt, Dr. med. Birgit Steffin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Das Krankheitsbild der Akromegalie.....	6
1.2	Therapie.....	20
1.3	GH-Rezeptor-Antagonist.....	24
2	Zielsetzung	28
3	Patienten und Methodik.....	29
3.1	Studiendesign	29
3.2	Information zur Prüfmedikation	30
3.3	Beobachtungsphase	30
3.4	Patientenkollektiv.....	33
3.5	Laborbestimmungen und technische Untersuchungen.....	36
3.6	Statistische Methoden zur Auswertung der Ergebnisse.....	38
4	Ergebnisse.....	40
4.1	Ergebnisse von Studie und Anwendungsbeobachtung.....	40
4.2	Ergebnisse der Profil-Studie	60
5	Diskussion.....	65
5.1	Diskussion der Methoden	65
5.2	Diskussion der Ergebnisse	69
5.3	Ausblick	76
6	Zusammenfassung	78

7	Anhang	81
7.1	Diagnose der Akromegalie.....	81
7.2	Therapie der Akromegalie.....	82
7.3	Medikamentöse Behandlung der Akromegalie	83
7.4	Patientenmonographien.....	84
7.5	IGF-I-Normwerte nach Brabant.....	88
7.6	Fragebogen zur Symptomatik.....	89
8	Literaturangaben	90
9	Curriculum Vitae	100
10	Danksagungen	102

Abkürzungsverzeichnis:

ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ALS	Acid-labile-Subunit
DA	Dopaminagonisten
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
GH	Growth Hormone = Wachstumshormon
GHBP	Wachstumshormon Bindungsprotein
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-BP3	IGF- Bindungsprotein-3
IGF-I	Insulin like Growth Factor I
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PEG	Polyethylenglykol
SA	Somatostatinanaloga
SRIF	Somatostatin / Somatotropin Release-Inhibiting Factor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
ULN	Upper Limit of Normal = Obere Normgrenze
xULN	Vielfaches der oberen Normgrenze

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild der Akromegalie

1.1.1 Definition und Geschichte der Akromegalie

Unter Akromegalie versteht man die morphologischen und metabolischen Veränderungen bei pathologischer Überproduktion des Wachstumshormons (GH) im Erwachsenenalter [61].



Abbildung 1: Rondo Hatton (1894 – 1946)
[84]

Bei dieser chronischen und stigmatisierenden Erkrankung ist der Wachstumshormon-Exzess meist auf eine autonome Mehrsekretion von GH durch ein Hypophysenadenom zurückzuführen. Sind Kinder und Jugendliche betroffen, führt dies zum Gigantismus [53].

Beim Erwachsenen sind die Epiphysenfugen der Röhrenknochen schon geschlossen und ein

Längenwachstum ist nicht mehr möglich. Unter dem Einfluss des erhöhten GH kommt es hier unter anderem zur charakteristischen Vergrößerung der Akren: Hände, Füße, Nase, Kinn und Ohren. [11], [54], [55]. Die typischen Stigmata der Akromegalie sind im Portrait des betroffenen amerikanischen Schauspielers Rondo Hatton (1894 – 1946) deutlich erkennbar (Abbildung 1).

Am Bild des Pharaos Echnaton aus dem Jahr 1360 v. Chr. (Abbildung 2) sind Zeichen der Akromegalie zu sehen: Kinn, Ohren und Lippen sind deutlich vergrößert. Damals noch als göttliches Zeichen angesehen, ist die Ursache dieser Erkrankung heute wissenschaftlich belegt. Im Jahr 1886 beschreibt der Pariser Neurologe Pierre Marie zwei seiner Patienten mit typischen Akromegaliesymptomen und nennt das Krankheitsbild Akromegalie aus dem Griechischen: akro / **ἄκρος** (hervorspringende Körperenden), mega / **μέγα** (groß). Bei der Autopsie der Patienten stellt Marie neben einer Viszeromegalie auch eine Vergrößerung der Hypophyse fest und ist unsicher, ob dies ein Symptom des generalisierten übermäßigen Wachstums oder dessen Ursache ist [51].



Abbildung 2: Amenophis IV (Echnaton) ca. 1360 v. Chr. Ägyptisches Museum, Berlin [5]

Durch Fortschritte in der Neurochirurgie konnte dann 1909 von dem US-amerikanischen Neurologen und Chirurgen Harvey Williams Cushing gezeigt werden, dass eine partielle Hypophysektomie zu einer Verbesserung der klinischen Symptome bei Akromegalie führen kann. Auch erkannte er den Erhalt des gesunden Hypophysenanteils als lebenswichtig [16]. Seither wird bei der Operation auf eine Schonung des gesunden Hypophysenanteils besonders geachtet.

1.1.2 Epidemiologie und Prognose

Akromegalie ist eine seltene Erkrankung, die bei Männern und Frauen gleich häufig auftritt. Die Inzidenz beträgt jährlich etwa 3 - 4 Patienten pro Million Einwohner. Die Prävalenz liegt bei etwa 40 - 70 Patienten pro Million Einwohner [11], [17]. In Deutschland rechnet man mit insgesamt 5700 akromegalen Patienten und mit etwa 300 Neuerkrankungen pro Jahr [73].

Die Prognose ist von frühzeitiger Diagnose und Therapieeinleitung abhängig. Diese erfolgt aufgrund der anfangs diskreten Veränderungen häufig erst nach

einer Erkrankungsdauer von 7 bis 10 Jahren [43]. Die Dauer und Höhe des GH-Exzesses vor Therapiebeginn und die Kontrollierbarkeit des GH durch die Behandlung sind prognostisch entscheidend [53].

In 25 – 67 % der Fälle kann keine Heilung der Akromegalie durch die Hypophysen-Operation erreicht werden [63] und es kann bei diesen Patienten versucht werden, den persistierenden GH-Exzess medikamentös oder mit Bestrahlung zu kontrollieren, aber auch hierbei gibt es therapieresistente Patienten mit schlechter Prognose, da eine aktive Akromegalie zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Durch Folgeerkrankungen und durch die eingeschränkte berufliche Leistungsfähigkeit der Patienten entstehen der Gesellschaft erhöhte direkte und indirekte Kosten.

Die Lebenserwartung verkürzt sich durch die unbehandelte Akromegalie um etwa 10 Jahre [72]. Todesursachen sind vor allem kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von Atemwegserkrankungen und Malignomen [1], [72], [65]. Die Kontrolle weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere des arteriellen Hypertonus und des Diabetes mellitus, ist für eine Verbesserung der Prognose wichtig [53], [36].

Zur besseren Erfassung und Dokumentation der Erkrankung in Deutschland wurde 2003 von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) das deutsche Akromegalie-Register gegründet. Neben einer besseren Beurteilung von Morbidität, Mortalität und Diagnosesicherheit kann durch das Register auch die Therapieeffektivität unterschiedlicher Behandlungszentren verglichen werden [73].

1.1.3 Sekretion und Wirkung des Wachstumshormons

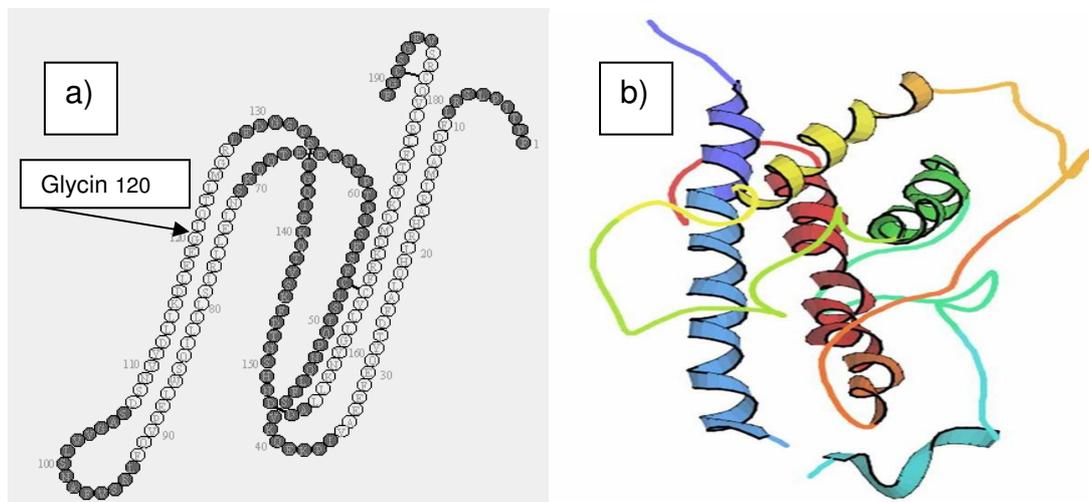


Abbildung 3: Sequenz und Struktur des hGH a) Aminosäuresequenz und b) 3-D-Struktur [64], [70]

Das humane GH (hGH) ist ein aus 191 Aminosäuren aufgebautes Protein, es enthält zwei Disulfidbrücken und hat ein Molekulargewicht von 22 Kilo Dalton [49] (Abbildung 3).

Es wird durch somatotrope Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet. Die Hypophyse liegt in der Sella turcica der knöchernen Schädelbasis, in der Nähe des Chiasma opticum und der A. Carotis interna. Sie ist durch den Hypophysenstiel mit dem Hypothalamus zu einer morphologischen und funktionellen Einheit verbunden [18]. (Abbildung 4)

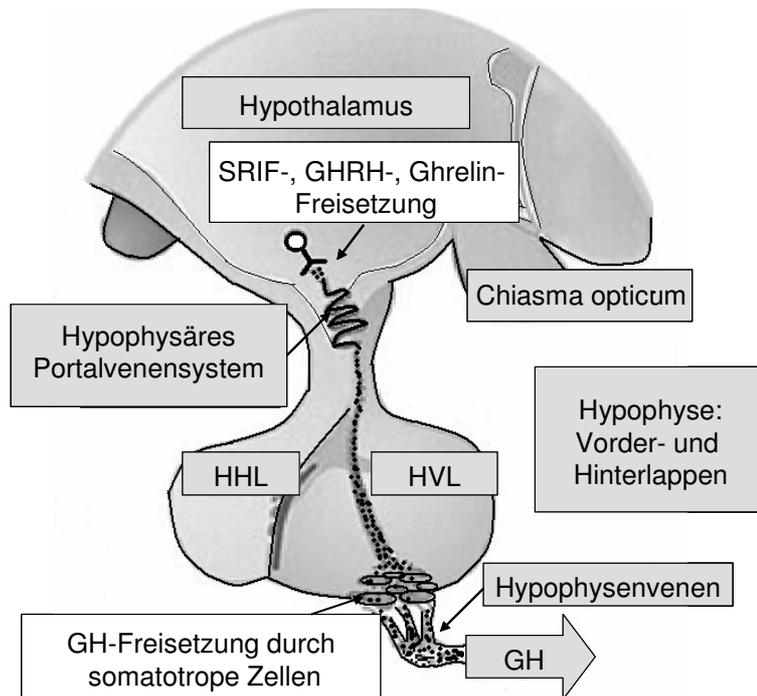


Abbildung 4: GH-Freisetzung: Regulation durch hypothalamisches GHRH

GH Sekretion und Kinetik

Die GH-Freisetzung erfolgt überwiegend pulsatil. Ausgehend von einer sehr niedrigen basalen Sekretion treten Sekretionspulse im Abstand von etwa 120 Minuten auf. Diese resultieren aus dem Zusammenspiel der GH-regulierenden Hormone, welche im Hypothalamus gebildet werden, über das hypophysäre Pfortadersystem zu den somatotropen Zellen gelangen und dort an spezifischen Hormonrezeptoren wirken: Somatostatin (SRIF) vermittelt eine Hemmung der GH-Sekretion während Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) eine GH-Stimulation bewirkt [38]. Auch das im Gastrointestinaltrakt und Hypothalamus gebildete Ghrelin wirkt stimulierend auf die GH-Freisetzung [53], [80].

Die GH-Sekretion wird stark durch die Schlaf-Wach-Phasen des Menschen sowie durch seine Stoffwechselsituation beeinflusst. So zeigt sich ein besonders ausgeprägter GH-Sekretionspuls in der ersten Tiefschlaf-Phase [71], während die tagsüber auftretenden Sekretionspulse unter dem Einfluss der Nahrungsaufnahme stehen: Ein hoher Blutglukosespiegel und freie Fettsäuren

im Blut hemmen die GH-Freisetzung [45]. Leber- und Nierenerkrankungen, körperlicher und psychischer Stress führen wie auch Diabetes mellitus und Mangelernährung zu einem höheren GH-Spiegel [23].

Die gesamte tägliche GH-Produktion ist altersabhängig. Intrauterin werden im Fötus sehr hohe GH-Konzentrationen erreicht, die nach der Geburt stark absinken. Mit beginnender Pubertät steigt die GH-Sekretion wieder, erreicht ihren Höhepunkt in der Adoleszenz und beginnt danach kontinuierlich abzusinken [13]. In den höheren Lebensdekaden wird nur noch sehr wenig GH produziert.

Die Plasmahalbwertszeit des freien GH beträgt 20 Minuten. Die Hälfte des zirkulierenden GH ist an das Wachstumshormon Bindungsprotein (GHBP) gebunden, welches dem extrazellulären Teil des GH-Rezeptors entspricht. Die Kopplung an das GHBP bewirkt eine Verlängerung der Halbwertszeit des GH im Blutkreislauf und eine gleichmäßige GH-Versorgung auch im Intervall zwischen den Sekretionspeaks [3].

GH-Wirkung am GH-Rezeptor und Bildung von IGF-I

Die GH-Wirkung erfolgt über einen spezifischen GH-Rezeptor, der in allen Geweben des Körpers zu finden ist und vor allem in der Leber die Bildung des Wachstumsfaktors Insulin like Growth Faktor I (IGF-I) vermittelt, welcher dann auf das Zielgewebe in der Körperperipherie wirkt. Nach GH-Bindung folgt die Aktivierung des Rezeptors und die zur IGF-I Freisetzung führende Signalkaskade entsprechend dem Schlüssel-Schloss-Prinzip: Das GH-Protein bindet zuerst an ein erstes Rezeptor-Molekül (a), anschließend über eine zweite Bindungsstelle (b) an ein zweites Rezeptor-Molekül. Nur durch diese Dimerisierung kann die Aktivierung des Rezeptors und somit die IGF-I-Bildung und Freisetzung erfolgen [15]. (Abbildung 5)

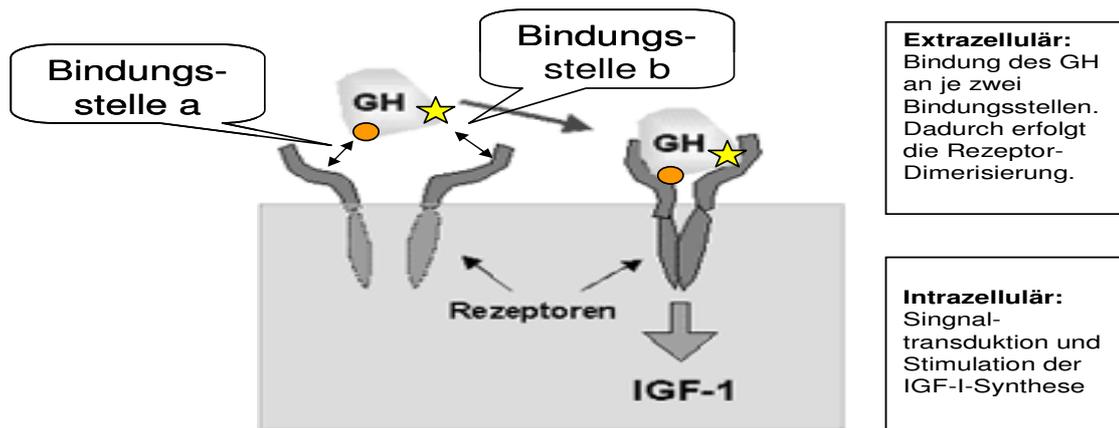


Abbildung 5: Wirkungsmechanismus der GH-Bindung, GH-Rezeptor-Dimerisierung und Signaltransduktion zur Stimulation der IGF-I-Synthese. [69]

Das zirkulierende IGF-I kommt hauptsächlich an das IGF-I-Bindungsprotein-3 (IGFBP-3) gebunden vor. Der Komplex aus IGF-I und IGFBP-3 enthält zusätzlich noch eine weitere Untereinheit, die Acid-Labile-Subunit (ALS), wodurch vermutlich die Plasma-Verweildauer des Komplexes verlängert wird [52].

GH-Wirkung auf den Organismus

Morphologische Wirkungen: Das unter GH-Einfluss gebildete IGF-I ist für das Wachstum und die Entwicklung praktisch aller Organe und Gewebe ein wichtiger Faktor, so zum Beispiel für Muskeln, Herz, Leber, Milz und Prostata. Unter GH-Einfluss kommt es zur Förderung der Chondrozyten-Entwicklung und -Differenzierung und damit zur Stimulation des Knochenwachstums. Vor Schluss der Epiphysenfugen kommt es dadurch zum Längenwachstum der langen Röhrenknochen [37].

Metabolische Wirkungen: GH bewirkt durch Interaktion mit Insulin ein Gleichgewicht im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel: So hemmt es die hepatische Glykogenolyse und vermindert den Glucosetransport im Gewebe. Auch wird eine Stimulation der Proteinsynthese und Hemmung der Lipidsynthese bewirkt. Auch im Elektrolythaushalt wirkt GH durch eine

verstärkte Natrium- und Wasserretention und positive Kalzium- und Magnesiumbilanz [19].

1.1.4 Pathophysiologie und Klinik der Akromegalie

Der autonomen und vermehrten GH-Sekretion bei Akromegalie liegt zu 99 % ein somatotropes Hypophysen-Adenom zugrunde. Selten ist die Ursache in einem GHRH-produzierenden Hypothalamustumor oder in einer ektope GHRH-Produktion durch periphere neuroendokrine Tumore des Respirations- oder Gastrointestinaltrakts zu finden [23], [53].

Beim GH-Exzess ist der hormonelle Regelkreis gestört, woraus eine hohe kontinuierliche basale GH-Freisetzung zwischen den Sekretionspulsen sowie ein Fehlen der glucoseinduzierten GH-Suppression nach Mahlzeiten resultiert [34], [27].

Da Hypophysenadenome bei der Akromegalie auf eine mutierte somatotrope Zelle zurückzuführen sind, bezeichnet man sie als monoklonal [53]. Bei der Akromegalie kann man in 40 % der Fälle die „Gs- α -Mutation“ finden: Hier kommt es durch eine Genveränderung an der Alpha-Kette des stimulierenden G-Proteins zu einer ständigen Aktivierung der GHRH-Rezeptor-abhängigen Signalkaskade. Folge ist eine vermehrte, GHRH-unabhängige GH-Synthese und Sekretion, sowie ein gesteigertes Wachstum der betroffenen somatotropen Zellen [44], [53].

Klinisches Erscheinungsbild

Die durch den GH-Exzess verstärkte Proliferation vieler Gewebe führt zu morphologischen Veränderungen im gesamten Organismus.

Es kommt zu einer Veränderung der Gesichts-Physiognomie mit Vergrößerung und Vermännlichung der Gesichtszüge aufgrund einer Vergrößerung von Nase, Ohren, Augenbrauenwülsten und Unterkiefer. Das Unterkieferwachstum bewirkt eine Malokklusion durch Prognathie und Auseinanderweichen der Zähne. Auch

zeigt sich häufig eine Hautverdickung und vermehrte Fältelung, besonders von Gesichts- und Kopfhaut. Eine Vergrößerung von Schädel, Händen und Füßen führt oft zu einer Veränderung des Kopfumfanges und der Schuhgröße. [53].

Bei vielen Patienten findet man eine Makroglossie mit typischer kloßiger Sprache, die zu Atemwegobstruktion und häufig zu einem Schlafapnoesyndrom führt. Daraus resultiert mangelnde Konzentrationsfähigkeit und verstärkte Erschöpfung tagsüber aufgrund des nächtlichen Sauerstoffmangels [30]. Häufig leiden die Patienten zudem unter vermehrtem Schwitzen sowie unter Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden. Die akromegale Arthropatie, welche durch irreversible Verdickung des Gelenkknorpels und durch Aufweitung des Gelenkspaltes ausgelöst wird, führt bei vielen Betroffenen zu Schmerzen und Behinderung [11].

Charakteristisch für die Akromegalie ist auch eine Weichteilschwellung, die besonders deutlich an den Händen erkennbar ist. Die Bestimmung der Ringgröße, als klinischer Parameter für die Weichteilschwellung, wird in der Untersuchung akromegaler Patienten angewendet, da diese bei erfolgreicher Kontrolle der Erkrankung teilweise reversibel ist [82].

Der GH-Exzess führt allgemein zu einer Viszeromegalie. Die Vergrößerung der inneren Organe zeigt sich bei den betroffenen Patienten in einer Kardiomegalie, einer Hypertrophie des Darmes mit verstärkter Neigung zu Kolonpolypen, Schilddrüsenstrumata sowie beim Mann in einer Prostatavergrößerung [53]. Es kommt auch gehäuft zu Störungen des Herz-Kreislauf-Systems mit Ventrikelhypertrophie und -Dilatation [58], arteriellem Hypertonus [11], [57], Intimaverdickung der Gefäße sowie einer reduzierten reaktiven Vasodilatation [8]. Des Weiteren finden sich häufig auch neurologische Störungen, wie ein Karpaltunnelsyndrom und Parästhesien an Händen und Füßen aufgrund von ödematöser Schwellung der Nerven [40]

Auch der Metabolismus ist durch den GH-Exzess gestört. Viele Patienten entwickeln eine gestörte Glukose-Toleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus [11]. Der Fettstoffwechsel akromegaler Patienten zeichnet sich durch

einen erniedrigten Gesamtcholesterin- und einen erhöhten Triglyceridspiegel aus [67].

Aufgrund der Raumforderung durch den Hypophysentumor kann es zu lokalen Symptomen wie Gesichtsfelddefekten durch Sehbahnkompression oder Beeinträchtigung anderer Hirnnerven kommen [11].

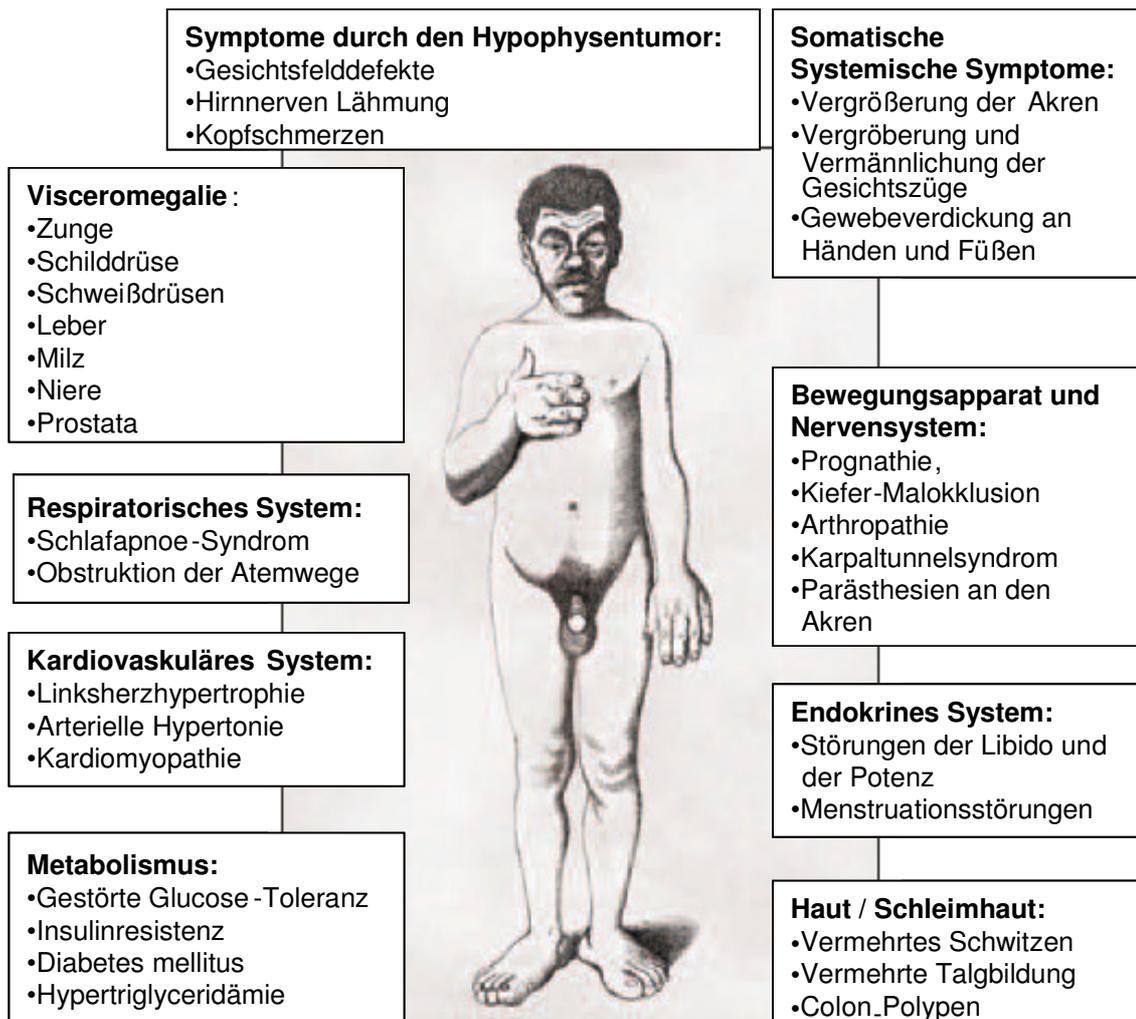


Abbildung 6: Klinische Merkmale der Akromegalie [53] Zeichnung aus der ersten deutschen Veröffentlichung zur Akromegalie von Oskar Minkovski (1887) [56].

Hypophysenfunktionsstörungen bei Akromegalie

Durch die lokal verdrängende Wirkung des Adenoms vor Therapie oder durch Gewebe-Verletzung bei Operation oder Bestrahlung kommt es bei vielen

Patienten zu Störungen der anderen hypophysären Hormon-Achsen. Häufig kommt aufgrund eines Mangels an den Gonadotropinen Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) ein sekundärer Hypogonadismus mit Zyklusstörungen und Libidoverlust vor. [41]. Ein Mangel des Adrenocortikotropen Hormons (ACTH) führt zum sekundären Glukokortikoidmangel mit Leistungsschwäche und Müdigkeit. Bei einigen Patienten kommt es aufgrund eines Mangels des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) zu einer sekundären Hypothyreose [58]. Die Untersuchung aller Hypophysenachsen darf bei der Diagnostik nicht fehlen, um defizitäre Achsen bei Bedarf zu substituieren [32], [76].

Bei 21 – 45 % der akromegalen Patienten wird eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert [41]. Ursache hierfür ist entweder eine gleichzeitige GH- und Prolaktin-Produktion durch den Tumor oder die Entzügelungshyperprolaktinämie, bei der es durch Kompression des Hypophysenstiels zu einer Unterbrechung der Zufuhr von prolaktinhemmendem Dopamin kommt [58]. Durch die Hyperprolaktinämie kann es zu einer Galaktorrhoe sowie zu einer Hemmung der Gonadotropine kommen.

1.1.5 Diagnosestellung

Der aktuell empfohlene Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf Akromegalie beginnt mit der laborchemischen IGF-I-Bestimmung und Testung der GH-Suppression nach Glukosebelastung. Bei auffälligem Ergebnis wird eine Bildgebung der Hypophysenregion zur Tumorsuche durchgeführt. (Siehe Anhang)

IGF-I

Die laborchemische Diagnostik eines GH-Exzesses wird durch dessen pulsatile Sekretion sowie durch den starken Einfluss von Nahrung, Stress und körperliche Aktivität erschwert [53]. Eine einmalige basale GH-Bestimmung ist daher wenig sinnvoll und der Aussagekraft des GH-abhängigen

Wachstumsfaktors IGF-I unterlegen. IGF-I spiegelt die integrierte GH-Sekretion wieder und zeigt geringere Spiegel-Schwankungen.

Da es bei IGF-I alters- und geschlechtsspezifische Normgrenzen gibt (Abbildung 7), muss dies bei der Bewertung der Messergebnisse beachtet werden.

Definitionsgemäß spricht man von einer aktiven Akromegalie bei einem IGF-I oberhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Normgrenzen.

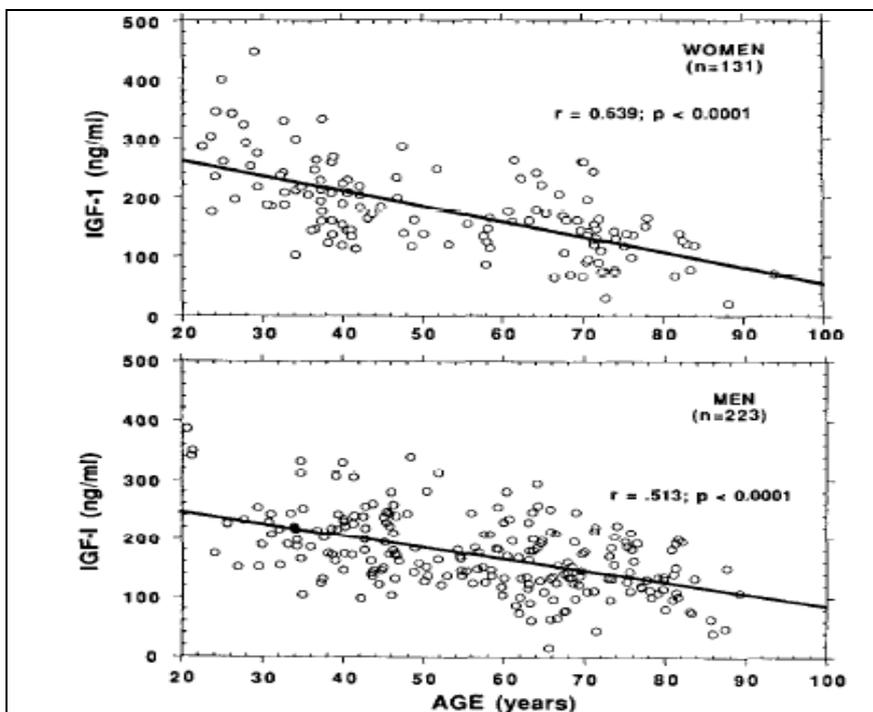


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Alter und normaler IGF-I-Bildung beim Erwachsenen. Frauen (oben) und Männern (unten) [13]

Die obere IGF-I-Normgrenze wird als Upper Limit of Normal (ULN) bezeichnet. Zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit wurde das Vielfache des ULN (xULN) mit $xULN \leq 1$ für ein normales IGF-I etabliert. Bei einem $xULN > 1$ besteht der Verdacht auf eine aktive Akromegalie.

OGTT – GH-Suppressionstest

Als wichtiger Funktionstest wird der OGTT bei der Akromegalie-Diagnostik genutzt und überprüft die GH-Suppression durch orale Glukosebelastung.

Beim Gesunden zeigt sich aufgrund der physiologischen GH-Hemmung durch Glukose innerhalb von 2 Stunden nach Glukose Belastung mit 75 g Glukose eine Suppression des GH auf einen Nadir $< 1 \mu\text{g/l}$. Bei akromegalen Patienten kommt es zwar häufig zu einer Teilsuppression des GH, dieser Nadir-Wert wird jedoch nicht erreicht [53], [28]. Allerdings können auch andere Konditionen, wie Leber- und Nierenerkrankungen, Schwangerschaft, Anorexia nervosa und Diabetes mellitus, zu einer inadäquaten GH-Suppression führen [53].

Bildgebende Diagnostik

Der nächste Schritt nach biochemisch gesichertem GH-Exzess ist die Bildgebung des Schädels zum Nachweis eines Hypophysenadenoms. Das Standard-verfahren bei der Akromegalie-Diagnostik ist die Magnetresonanztomographie (MRT), da hier die Darstellung der Hypophyse und der angrenzenden Strukturen im Vergleich zu konventionellem Röntgen und Computertomographie am genauesten ist [53]. Die Sella-Region wird durch ein spezielles MR-Protokoll mit niedriger Schichtdicke ($< 3 \text{ mm}$) untersucht. Besonders zur Identifizierung von Mikroadenomen spielt die Kontrastmittel-Gabe und eine möglichst gute zeitliche Auflösung eine wichtige Rolle [46].

Radiologisch werden Hypophysenadenome anhand ihres Durchmessers in Mikroadenome ($\leq 10 \text{ mm}$) und Makroadenome ($> 10 \text{ mm}$) eingeteilt. Bei mehr als 75 % der Patienten wird bei der Diagnose ein Makroadenom gefunden [53]. Eine genaue Darstellung der Raumforderung in Bezug auf die umliegenden Strukturen ist besonders wichtig, da lokale Kompressionssymptome bei höherem Tumolvolumens hinzukommen können. (z. B. Gesichtsfeldeinschränkungen durch Kompression des Chiasma opticum).

1 Einleitung

Ist bei biochemisch gesichertem GH-Exzess radiologisch kein Hypophysenadenom nachweisbar, sollte in Betracht gezogen werden, dass es sich um eine nicht-hypophysäre Akromegalie (weniger als 1 % [24]) durch einen ekto- oder um einen GHRH-produzierenden Tumor handelt. Ein hormonaktives Mikroadenom unter der Nachweisgrenze von 2 mm ist ebenfalls möglich [53].

1.2 Therapie

Therapieziele und –möglichkeiten

Bei der Behandlung der Akromegalie werden folgende Ziele verfolgt: Unter Funktionserhalt des gesunden Hypophysengewebes sollte das Adenom möglichst vollständig entfernt und möglichst normale GH bzw. IGF-I-Werte erreicht werden, um die durch den GH-Exzess ausgelösten Symptome zu lindern und eine Krankheitsprogression aufzuhalten. Bei Rezidivfreiheit kann eine Verbesserung der Langzeitprognose mit einer der Normalbevölkerung entsprechenden Morbidität und Mortalität erreicht werden [11].

Bisher wurde die exzessive GH-Freisetzung durch Operation des Adenoms, durch Bestrahlung des Tumorgewebes sowie durch Medikamente behandelt.

Operation

Meist ist die operative Entfernung des GH-produzierenden Adenoms Therapie der ersten Wahl bei Akromegalie. Vor allem, wenn es durch die Tumormasse zur Gefährdung umgebender Strukturen kommt, ist die operative Tumorreduktion möglichst zeitnah indiziert [53]. Hierbei steht besonders die Erblindungs-gefahr durch Chiasma-Schädigung im Vordergrund.

Bei gesundheitlichen Risiken für Narkose oder Operation, wie Atemwegsobstruktion, Hypertonie, Glukoseintoleranz und Herzinsuffizienz, kann die primär chirurgische Behandlung aber auch kontraindiziert sein, solange die Risikofaktoren noch nicht ausreichend behandelt sind [4].

In der Regel erfolgt die Resektion des Adenoms transsphenoidal, das heißt durch Nase und Keilbeinhöhle. Bei kleinen Adenomen können die Patienten durch die Operation häufig geheilt werden, [53] während es bei Makroadenomen häufig nicht gelingt, den Tumor komplett zu entfernen [11]. Der Erfolg und die Komplikationsrate der Adenektomie hängt von der Erfahrung des Operateurs sowie von Größe und Ausdehnung des Tumors ab [53]. Die

häufigsten Komplikationen einer Operation sind HVL-Insuffizienz und Diabetes insipidus durch Verletzung des gesunden Hypophysengewebes. Selten treten Liquorfisteln auf, sehr selten sind Meningitis, Verletzungen der Arteria carotis, des Hypothalamus und der Sehbahn mit Visusverlust.

Radiotherapie

Die Bestrahlung des GH-produzierenden Hypophysentumors wird in der Regel nur bei Patienten durchgeführt, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder nicht erfolgreich war und der persistierende GH-Exzess durch Tumorrestgewebe medikamentös nicht kontrollierbar ist [25], [11]. Durch die Bestrahlung kommt es zu einer Schädigung der Adenomzell-DNA mit folgender Minderung von Funktion und Proliferation, erkennbar an einem Absinken der GH- und IGF-I- Spiegel.

Nach der Bestrahlung kommt es zu einer langsamen Abnahme der GH-Aktivität: Der größte Abfall der GH-Spiegel erfolgt in den ersten 2 Jahren, gefolgt von einer allmählichen Abnahme über 10 Jahre [83]. Durch die konventionelle Hypophysenbestrahlung kann das IGF-I bei einer signifikanten Patientenzahl in den altersbezogenen Normalbereich gesenkt werden [31]. Die konventionelle Bestrahlung wird fraktioniert in mehreren Sitzungen über einige Wochen durchgeführt. Moderner ist die stereotaktische Radiochirurgie mit dem „Gamma-Knife“ oder dem Linerbeschleuniger. Hierbei wird eine hohe Strahlendosis einmalig auf das Adenom appliziert [53] und das IGF-I kann in einem kürzeren Zeitraum in den Normalbereich gesenkt werden [33]. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es innerhalb von 10 Jahren zu einer strahlenbedingten Hypophysenunterfunktion, da auch gesundes Gewebe beschädigt wird [53]. Sehr selten sind schwere Komplikationen durch die Bestrahlung mit Schädigung des ZNS: Hirnnervenlähmungen, Optikusneuritis, Gedächtnisstörungen, Lethargie und Gewebsnekrosen [11]. Die Radiotherapie der Hypophyse gilt als unabhängiger Prädiktor für die erhöhte Mortalität akromegaler Patienten, vor allem in Folge von cerebrovaskulären Erkrankungen [1].

Medikamentöse GH-Suppression

Einige Patienten können aufgrund von Kontraindikationen primär nicht operiert werden. Bei durchschnittlich 43 % der Patienten führt die Operation nicht zu einer vollständigen Normalisierung des GH, da nicht das gesamte Tumorgewebe entfernt werden konnte [63]. In diesen Fällen kann medikamentös versucht werden, die GH-Sekretion zu unterdrücken. Hierfür stehen Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga zu Verfügung (Tabelle mit Präparaten, Dosierungen und Tagestherapiekosten im Anhang).

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten (DA) wirken an hypophysären Dopamin-Rezeptoren, wodurch die Freisetzung sowohl von Prolaktin als auch von GH gehemmt werden kann, wenn auf den somatotropen Zellen Dopamin-Rezeptoren exprimiert werden. Bei Akromegalie findet sich der D2-Dopamin-Rezeptor in unterschiedlicher Expressionsdichte auf den Adenomzellen, deshalb kann seine Aktivierung durch D2-spezifische DA bei einem Teil der Patienten zu einer GH-Sekretionshemmung führen [53].

Die DA-Therapie hat hauptsächlich dosisabhängige Nebenwirkungen. Häufig treten Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel und Vasospasmen auf.

DA werden unter anderem in der Therapie von Prolaktinomen eingesetzt. Bromocriptin (Pravidel®) ist ein DA der ersten Generation und ebenso wie das etwas modernere Cabergolin (Cabaseril®) ein Ergotderivat (sog. Mutterkornalkaloide). Quinagolid (Norprolac®) ist ein DA der zweiten Generation, es hat ähnlich wie Cabergolin eine längere Plasmahalbwertszeit als Bromocriptin. DA werden, je nach Präparat, dreimal täglich bis einmal wöchentlich oral verabreicht [75]. Eine DA-Therapie mit Bromocriptin kann bei bis zu 20 % der Patienten das basale GH auf unter 5 µg/l absenken [39]. Eine Normalisierung der IGF-I-Werte wird allerdings nur selten erreicht. Gemischte Adenome, die GH und Prolaktin produzieren, sprechen besser auf die DA-Therapie an [11].

Somatostatinanaloga

Somatostatinanaloga sind die am häufigsten verwendeten Medikamente zur Kontrolle der GH-Sekretion bei Akromegalie [11]. Zu dieser Gruppe gehören die Wirkstoffe Octreotid (Sandostatin®) und Lanreotid (Somatuline®).

Das Peptidhormon Somatostatin, auch als Somatotropin Release Inhibiting Factor (SRIF) bezeichnet, wird im neuroendokrinen Gewebe gebildet. Es wirkt als Ligand an verschiedenen SRIF-Rezeptor-Subtypen, die in Gehirn, Hypophyse, Pankreas und Gastrointestinaltrakt zu finden sind. Derzeit sind fünf verschiedene SRIF-Rezeptor-Subtypen bekannt, die je nach Gewebe in unterschiedlichem Muster exprimiert werden und über eine Hemmung der Adenylatcyclase wirken. An somatotropen Zellen der Hypophyse werden hauptsächlich die SRIF-Subtypen 2 und 5 exprimiert, welche auch bei mehr als 90 % der GH-bildenden Adenome zu finden sind, und durch Ligandenbindung eine Hemmung von GH-Sekretion und Zellproliferation bewirken [53]. Somatostatinanaloga (SA) wirken als agonistische Liganden selektiv an diesen SRIF-Rezeptor-Subtypen [53] und werden daher in der Therapie der Akromegalie eingesetzt, um die Funktion der Adenomzellen zu unterdrücken.

Die medikamentöse Therapie mit SA ist nach nicht erfolgreicher Operation oder nach Bestrahlung während des Zeitraumes, in dem das GH noch erhöht ist, indiziert [53]. Wenn sie auch keine generelle Alternative zur Operation ist, findet sie doch als Primärtherapie bei Patienten Anwendung, die große, extrasellär ausgedehnte Adenomen ohne Hinweise auf Nervenkompression haben. Auch Patienten, die einer Operation nicht zustimmen und Patienten mit Risikofaktoren für Narkose und Operation können primär mit SA therapiert werden [4], [14], [62], [78]. Da die Tumorgroße durch eine Behandlung mit SA reduziert werden kann, ist durch ihren Einsatz eine Verbesserung des Operationsergebnisses möglich [4].

Es gibt verschiedene SA-Wirkstoffe und -Präparate, die sich in Applikationsart und klinischer Wirkdauer unterscheiden. Während Octreotid selbst, aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit, mehrmals täglich injiziert werden muss, wird durch

modernere Depotformen von Octreotid oder Lanreotid eine gute Wirkung auch bei 4-wöchiger subkutaner oder intramuskulärer Applikation erreicht [26].

Dadurch wurden die therapeutischen Möglichkeiten bei Akromegalie aufgrund einer Verbesserung von Lebensqualität und Compliance der Patienten erweitert.

Bei Therapiebeginn treten häufig vorübergehende gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe auf [53]. Als wichtigste längerfristige Nebenwirkung entwickeln 20 % der Patienten aufgrund einer Cholezystokinin-Hemmung Motilitätsstörungen der Gallenblase, die zu stasebedingter Bildung von Gallenblasensediment bis hin zu Gallensteinen führen können [42], [59]. Bei einigen Patienten steigt der Blutglukose-Spiegel als Folge der SA-Therapie, da es zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung kommt [79]. Dies kann zu Problemen in der Blutglukose-Einstellung bei bereits vorhandenem Diabetes mellitus führen, wodurch das kardiovaskuläre Risiko steigt [53].

Die Effektivität der SA-Therapie ist von der Ausprägung des GH-Exzesses abhängig [11], [12]. Eine SA-Therapie kann bei bis zu 80 % der Patienten das basale GH und das IGF-I normalisieren [14].

Da es bei 20 % der akromegalen Patienten nicht gelingt, eine vollständige Kontrolle der GH-Sekretion zu erreichen, war die Entwicklung eines Medikaments notwendig, das die GH-Wirkung blockiert.

1.3 GH-Rezeptor-Antagonist

Ein neuartiger medikamentöser Ansatz zur Behandlung der Akromegalie ist der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant (Somavert®). Pegvisomant ist ein rekombinantes GH und verhindert die GH-Wirkung durch Rezeptorblockade, wodurch es die IGF-I-Synthese in den peripheren Geweben unterdrückt [6], aber keine Hemmung der GH-Bildung in den somatotropen Adenomzellen bewirkt [82].

1 Einleitung

Pegvisomant wird bei voroperierten Patienten angewendet, die bisher therapieresistent waren, oder eine andere medikamentöse Behandlung nicht vertragen haben [9]. Das Medikament wird täglich subcutan injiziert und steht in den Dosierungen 10 mg, 15 mg und 20 mg zu Verfügung.

Die Entwicklung des GH-Rezeptor-Antagonisten geht auf die Entdeckung der Kristallstruktur, der Interaktion von GH und GH-Rezeptor sowie der zur Aktivierung nötigen Dimerisation zurück [15], [20]. Es gelang, die Bindungseigenschaften des GH-Moleküls durch Mutationen an verschiedenen Positionen zu modulieren [29] und einen hochwirksamen GH-Antagonisten zu schaffen.

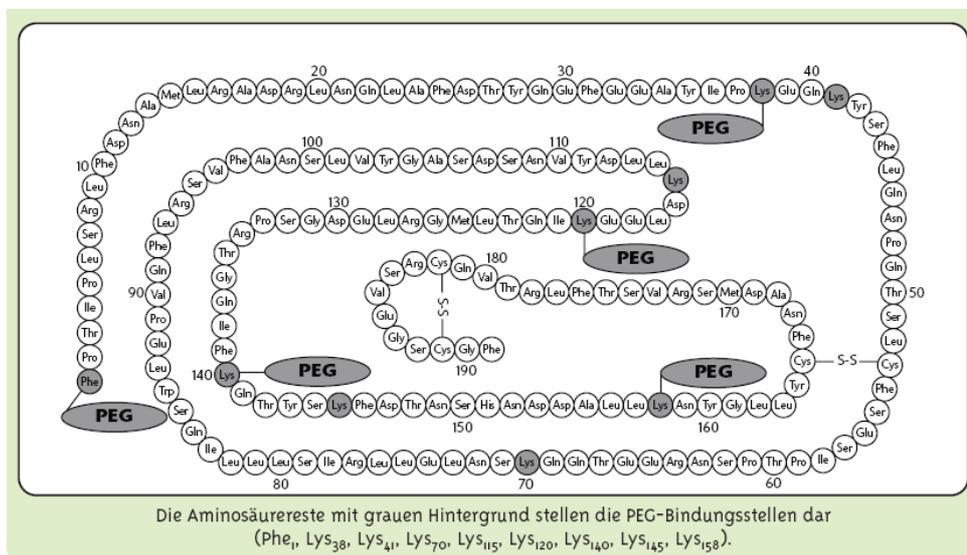


Abbildung 8: Die Aminosäuresequenz von Pegvisomant: Veränderung gegenüber dem Humanen GH: Lysin statt Glycin an Position 120. [68].

Das heute als Medikament bei Akromegalie angewandte rekombinante GH Pegvisomant hat starke strukturelle Ähnlichkeit mit humanem GH (Abbildung 8). Wie dieses hat es 191 Aminosäuren und ein Molekulargewicht von 22 Kilo-Dalton. Durch Mutationen an den GH-Bindungsstellen ist die Schlüssel-Schloss-Wirkung verändert. Pegvisomant bindet mit einer höheren Affinität als das endogene GH am Rezeptor, ohne aber eine Aktivierung des Rezeptors durch Dimerisierung auszulösen [6], [29].

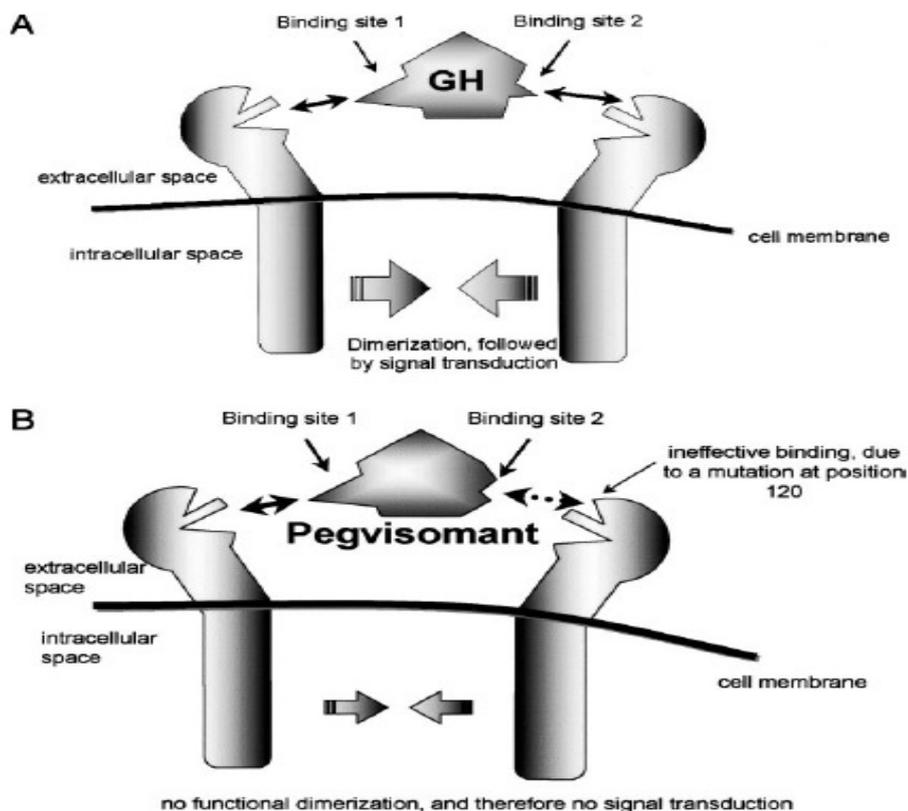


Abbildung 9: Wirkungsmechanismus Pegvisomant im Vergleich zur physiologischen GH-Rezeptor-Wechselwirkung [60] A) GH-Bindung über zwei Bindungsstellen führt zu Rezeptor-Dimerisierung und Aktivierung. B) das rekombinante GH Pegvisomant bindet mit hoher Affinität an der Bindungsstelle 1, aber eine Bindung an Bindungsstelle 2 ist nicht möglich: Es kann keine Dimerisierung erfolgen, die Signaltransduktion bleibt aus.

Zur Steigerung der Affinität wurden an der Rezeptor-Bindungsstelle 1 acht Aminosäuren und an der Bindungsstelle 2 das für eine Dimerisierung notwendige Glycin in der Position 120 ausgetauscht [29]. Die Kopplung des rekombinanten GHs an Polyethylenglykol (PEG) verlängert die physiologische Halbwertszeit und reduziert die Wahrscheinlichkeit von Antikörperbildung gegen das Fremdprotein [81].

Da Pegvisomant über die IGF-I-Achse wirkt, eignet sich eine regelmäßige IGF-I-Bestimmung zur Kontrolle des Therapieerfolges [6]. Demgegenüber ist bei fehlendem Effekt auf die GH-Bildung eine GH-Bestimmung oder der OGTT nicht sinnvoll. Auch wird im Gegensatz zu SA durch Pegvisomant eine Proliferation der Adenomzellen nicht gehemmt. Aus diesem Grund ist im Verlauf der

Therapie eine regelmäßige Bildgebung der Sella-Region (alle 6 Monate) besonders wichtig, um ein mögliches Adenomwachstum frühzeitig zu erkennen [53]. Wird eine SA-Therapie zugunsten von Pegvisomant abgesetzt, so kann es durch Wiederaufnahme der Gallenblasen-Motilität zu Steinmobilisierung und zu Cholestase kommen [77].

In Anwesenheit von Pegvisomant ist GH mit konventionellen GH-Assays nicht bestimmbar, daher ist die Verwendung einer besonderen Methode zur Messung des endogenen GH notwendig.

Die meisten Patienten vertragen die Pegvisomant-Therapie sehr gut. In Einzelfällen wird über Reaktionen an der Injektionsstelle wie Erythem, Schwellung oder Lipohypertrophie berichtet. Eine weitere seltene Nebenwirkung ist ein Transaminasenanstieg, der meist unter Fortführung der Therapie spontan reversibel ist, und möglicherweise auf eine Normalisierung der Gallenblasenmotilität nach Absetzen der SA-Therapie zurückgeführt werden kann [77]. Aktuell wird deshalb eine monatliche Kontrolle der Transaminasen in den ersten 6 Therapiemonaten empfohlen [53].

Im aktuellen therapeutischen Algorithmus bei Akromegalie (siehe Anhang) hat der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant seinen Platz als wichtige medikamentöse Therapieoption für Patienten mit Therapieresistenz oder Medikamenten-Intoleranz unter SA-Therapie [53].

Durch den Einsatz von Pegvisomant als SA-Alternative besteht die Möglichkeit einer Kontrolle der Erkrankung bei mehr Patienten. Im Rahmen einer Kombinationstherapie von SA und Pegvisomant kann das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert sowie eine Einsparung von Therapiekosten erreicht werden.

2 Zielsetzung

Das rekombinate GH Pegvisomant erreicht als spezifischer Rezeptorantagonist eine Blockierung der GH-Wirkung. Das Ziel dieser Arbeit war, diesen neuen medikamentösen Therapieansatz in der Behandlung therapieresistenter akromegaler Patienten mit der Fragestellung zu evaluieren, ob durch Pegvisomant die Akromegalie sicher und effektiv kontrolliert werden kann, welche langfristigen und kurzfristigen Auswirkungen das Medikament auf bestimmte Wachstumshormon- und Stoffwechselfparameter hat, welche Nebenwirkungen auftreten und wie sich zusätzliches Octreotid kurzfristig auswirkt.

Dabei wurde untersucht, ob sich durch die Therapieumstellung auf Pegvisomant IGF-I reduzieren beziehungsweise normalisieren lässt, ob es zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik kommt und ob ein unter SA-Therapie entgleister Diabetes mellitus wieder besser kontrolliert werden kann. Durch die Bestimmung des endogenen GH sollte festgestellt werden, welchen Einfluss eine GH-Rezeptorantagonisierung auf die Freisetzung des körpereigenen Hormons hat. Des Weiteren wurde die Adenomgröße beobachtet und die Dynamik der hepatischen Transaminasen bestimmt.

3 Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign

Es wurde bei 7 Patienten eine Studie bzw. Anwendungsbeobachtung über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt, um die Einflüsse von Pegvisomant auf den Wachstumsfaktor IGF-I, auf das endogene GH, auf die Adenomgröße und auf die klinischen Symptome zu ermitteln. Die Untersuchung der kurzfristigen Einflüsse von Pegvisomant mit und ohne Octreotid auf das endogene GH und auf den Kohlenhydratstoffwechsel erfolgte durch eine Profil-Studie über 6 Stunden bei 6 Patienten.

3.1.1 Studie und Anwendungsbeobachtung

Zur Prüfung von Effektivität und Verträglichkeit des GH-Rezeptorantagonisten Pegvisomant bei therapieresistenten Patienten mit hochaktiver Akromegalie wurde eine internationale und multizentrische Studie durch die Firma Pfizer durchgeführt (SOMAV-9119-011). Die Studie war offen und nicht randomisiert, da dies bezüglich der Erkrankung und der Patientenzielgruppe nicht sinnvoll war. In die Studie wurden 3 Patienten unserer Klinik eingeschlossen. Nach deutscher Zulassung des Medikaments Pegvisomant im Dezember 2003 wurde eine bundesweite Anwendungsbeobachtung mit erweiterter Indikation durchgeführt, in der sowohl Patienten mit persistierender aktiver Akromegalie als auch solche, die eine Behandlung mit Somatostatinanaloga schlecht vertragen haben, eingeschlossen werden konnten. Alle 3 Studien-Patienten wurden im Anschluss an die Studie in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. In deren Rahmen wurden zusätzlich 4 weitere Patienten unserer Klinik mit Pegvisomant behandelt.

Die insgesamt 7 Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 bis 22 Monaten regelmäßig untersucht und mit individueller Pegvisomant-Dosierung behandelt.

3.1.2 Profil-Studie

Die kurzfristige Wirkung der Applikation von Pegvisomant mit (Profil P+O) und ohne (Profil P) zusätzliches Octreotid wurde im Rahmen einer Profil-Studie an zwei Versuchstagen pro Patient untersucht. Dabei wurden endogenes GH, Insulin und Blutzucker vor Applikation des Medikaments und im Verlauf bestimmt. Der erste Abschnitt eines Profils wurde beim nüchternen Patienten durchgeführt während der zweite Teil die entsprechenden Parameter nach Nahrungsaufnahme untersuchte. Von den sieben Patienten der Anwendungsbeobachtung nahmen sechs an den Profilen teil. Für beide Versuchstage wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt.

3.2 Information zur Prüfmedikation

Das rekombinante GH Pegvisomant ist als Präparat Somavert von der Firma Pfizer, Karlsruhe, ist seit Ende 2003 in Deutschland zur Behandlung der Akromegalie bei operierten Patienten zugelassen. Die Zulassung durch die US-amerikanische FDA-Behörde war im März 2003 erfolgt.

Das Medikament wird direkt vor der Injektion durch Mischung des Pegvisomant-haltigen Pulvers mit dem beigefügten Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) hergestellt. Die Anwendung erfolgt durch subkutane Injektion alle 24 Stunden Das Medikament steht in den Dosierung von 10, 15 und 20 mg zur Verfügung.

3.3 Beobachtungsphase

3.3.1 Ablauf der Studie und der Anwendungsbeobachtung

Beim ersten Termin wurden die Patienten klinisch und laborchemisch untersucht, um die Baseline-Daten vor Umstellung auf Pegvisomant festzustellen. Auch ein MRT der Sella zur Erfassung der Adenomgröße wurde durchgeführt. Nach Therapieumstellung nahmen die Patienten an

Kontrollterminen alle 4 - 6 Wochen und an einer MRT-Verlaufskontrolle nach je 6 und 12 Monaten Pegvisomant teil. Die Patienten wurden initial mit 10 mg pro Tag Pegvisomant behandelt. Die individuelle Dosisanpassung erfolgte entsprechend dem IGF-I-Serumspiegel beim vierten bzw. sechsten Kontrolltermin in Schritten von 5 mg pro Tag.

Procedere eines Untersuchungstermins

Neben der allgemeinen Anamnese füllten die Patienten einen speziellen Fragebogen zu Symptomen der Akromegalie aus (Fragebogen: Patients-assessed acromegaly symptom questionnaire (PASQ) des SOMAV-9119-011 Protokolls: „Signs and Symptoms of Acromegaly“ (siehe Anhang) [77],[82]. Hier sollte die Intensität verschiedener häufiger Symptome wie Kopfschmerzen, Schweißneigung, Gelenkschmerzen, Erschöpfung und Weichteilschwellung von den Patienten einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 8 (schwer und stark beeinträchtigend) zugeordnet werden. Auch ihre Beeinträchtigung insgesamt sollte auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (starke Beeinträchtigung) evaluiert werden.

In der Medikamentenanamnese wurden Fragen zur Handhabbarkeit und Verträglichkeit von Pegvisomant sowie zu Änderungen der sonstigen Medikation gestellt.

Bei der körperlichen Untersuchung wurden folgende klinischen Parameter bestimmt: die Körpergröße beim ersten Besuch sowie das Körpergewicht im Verlauf, Blutdruck und Puls. Als Maß für die Weichteilschwellung wurde die Ringgröße im Verlauf der Behandlung gemessen.

Nach der Überprüfung und Besprechung der bisherigen Labor- und Untersuchungsergebnissen wurde die Blutentnahme für Laboruntersuchungen durchgeführt und die Patienten wurden mit ausreichend Prüfmedikation und Spritzbesteck bis zum nächsten Termin versorgt.

3.3.2 Ablauf der Profil-Studie

Alle Patienten erschienen nüchtern zum Untersuchungstermin. Die basale Blutentnahme erfolgte vor Injektion von Pegvisomant. Nach subkutaner Applikation von Pegvisomant in der vorher festgelegten Dosierung wurden in folgenden Abständen weitere Blutproben entnommen: 30 min, 60 min, 120 min, 180 min, 240 min, 300 min, 360 min. Alle Patienten erhielten nach 180 min eine standardisierte gemischte Mahlzeit, bestehend aus 2 Brötchen (100 g), 1 Päckchen Butter (20 g), je 2 Scheiben Wurst und Käse (2 x 40 g), sowie 1 Apfel (150 g). Dies entspricht 748 kcal bzw. 5,9 BE.

Jeder Patient kam zu einem zweiten, vom zeitlichen Ablauf her analogen Profil, wobei Pegvisomant und 100 µg Octreotid subkutan injiziert wurden.

In Abbildung 10 wird der zeitliche Ablauf der Profile dargestellt.

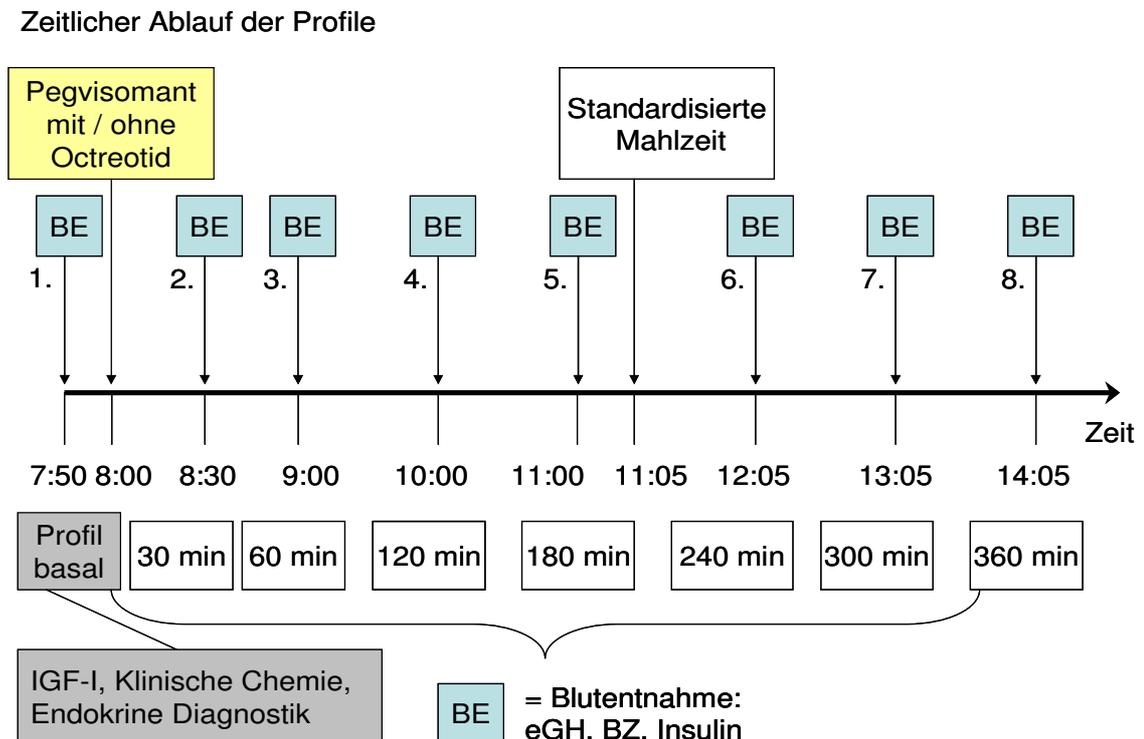


Abbildung 10: Zeitlicher Ablauf der 6-stündigen Profile: basale Blutentnahme (1.) danach Intervention durch Gabe der Medikation. Blutentnahmen (2.) bis (8.), nach 180 Minuten: Intervention durch Gabe einer standardisierten Mahlzeit (748 kcal / 5,9 BE)

Labor-Parameter der Profile

Baseline: IGF-I, IGF BP3, ALS, Endogenes GH, Testosteron, Cortisol, TSH, T3, T4, Blutglukose, Insulin, C-Peptid und HbA1c sowie Blutbild, Transaminasen, Elektrolyte.

Profil: Endogenes GH, Blutglukose und Insulin

3.4 Patientenkollektiv

Von den sieben akromegalen Patienten, die in eine Therapiebeobachtung eingeschlossen wurden, waren zwei weiblich und fünf männlich, im Alter von 27 bis 64 Jahren. Die Dauer der Erkrankung variierte zwischen 3 und 32 Jahren seit Diagnose. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte mindestens einmal operiert worden, fünf Patienten waren auch bestrahlt worden. Bei allen Patienten wurde medikamentös versucht, eine GH-Kontrolle mit Somatostatinanaloga zu erreichen, bei sechs Patienten wurden dafür auch Dopaminagonisten eingesetzt.

Zu Untersuchungsbeginn hatten sechs Patienten eine nicht kontrollierte, aktive Akromegalie mit IGF-I-Werten oberhalb der alters- und geschlechtsbezogenen Normgrenze. Das xULN variierte bei diesen Patienten von 1,35 bis 2,35. Eine Patientin hatte zwar ein normales IGF-I, aber einen unter SA-Therapie nicht einstellbaren Diabetes mellitus mit einem pathologischen HbA1c von 7,8 % und einem Nüchtern-Blutzucker von 169 mg/dl. Bei einem Patienten konnte unter der SA-Therapie weder die Akromegalie noch der Diabetes mellitus kontrolliert werden. Vor Therapieumstellung auf den GH-Rezeptorantagonisten Pegvisomant wurde bei ihm ein Nüchtern-Blutzucker von 332 mg/dl und ein HbA1c von 8,2 % gemessen. Eine Zusammenfassung der Patientendaten ist in Tabelle 1 und die ausführlichen Patienten-Monographien sind im Anhang dargestellt.

Zusammenfassung der Patientendaten vor Studienbeginn

Tabelle 1: Patientendaten vor der Behandlung mit Pegvisomant: Alter und Krankheitsdauer in Jahren, bisherige Therapie mit Anzahl der Operationen, Bestrahlung und medikamentöser Behandlung. Komorbidität mit HVL-Insuffizienz (Komplett, partiell oder keine) und Diabetes mellitus. Ausprägung des GH-Exzesses mit IGF-I / xULN vor Pegvisomant

Patient	GK	SM	GT	EA	RC	BZ	SN	Median (Range)
Alter (J.)	56	44	27	50	42	53	64	50 (27 - 64)
Geschlecht	m	w	m	w	m	m	m	
Diagnosejahr	1972	1985	2000	1998	1992	1983	1978	
KH Dauer (J.)	32	19	3	6	12	21	26	19 (3 - 32)
Bisherige Therapie								
Anz. Operation	2	3	1	1	1	1	2	
Radiatio	R	R		R	R		R	
Medikamentös:								
Dopamin-agonisten.	DA	DA	DA		DA	DA	DA	
Somatostatin-analoga	SA							
Komorbidität								
HVL-Insuffiz.	kompl.	part.	keine	part.	part.	part.	part.	
Diab. mellitus	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
IGF-I vor P	636	493	642	266	570	365	343	493 (266 - 642)
xULN vor P	2,35	1,61	1,83	0,91	1,86	1,35	1,44	1,61 (0,91 - 2,35)

3.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Therapieresistente Patienten über 18 Jahre mit, nach Operation, nicht kontrollierter aktiver Akromegalie, bei denen eine mindestens 3-jährige konventionelle Pharmakotherapie (mit SA) keinen Erfolg zeigte. Das Kriterium für Therapieresistenz war eine Überschreitung des IGF-I-Wertes um ein Vielfaches der oberen alters- und geschlechtsspezifischen Normgrenze von über 1,3 ($xULN > 1,3$). Des Weiteren Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen eine SA-Therapie nicht vertragen haben.

Alle Patienten mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben.

Ausschlusskriterien

Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten GH- und oder IGF-I-Werten führen können, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wie zum Beispiel Patienten mit schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, Mangelernährung, Behandlung mit Levodopa oder Heroin-Abusus. Auch Patienten mit relevanten Medikamenten- oder Nahrungsmittel-Allergien in der Vorgeschichte konnten nicht teilnehmen. Bei allen Patienten wurden vor Beginn der Pegvisomantbehandlung für mindestens einen Monat alle anderen Medikamente zur GH-Kontrolle abgesetzt, um einen möglichen Einfluss auf die Studienergebnisse zu vermeiden. Vor Behandlungsbeginn musste bei Patientinnen in gebärfähigem Alter eine Schwangerschaft ausgeschlossen und eine sichere Kontrazeption gewährleistet sein. Auch stillende Patientinnen durften nicht teilnehmen. Des Weiteren wurden keine Patienten aufgenommen, die nicht in der Lage oder nicht willens waren, sich die Studienmedikation selbst täglich zu verabreichen sowie regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen zu kommen.

3.5 Laborbestimmungen und technische Untersuchungen

3.5.1 Bestimmung von IGF-I und Berechnung des xULN

In unserem Labor wurde das IGF-I mittels eines Chemilumineszenz Immunoassays am Analysenautomaten Advantage (Firma Nichols) aus 250 µl Patienten-Serum bestimmt. Der dynamische Bereich ist 0 – 1000 ng/ml, die Sensitivität beträgt 6 ng/ml. Die Normbereiche sind geschlechts- bzw. altersabhängig und werden im Anhang in der für diesen Assay gültigen IGF-I-Normwert-Tabelle nach Brabant [7] dargestellt, mit ULN (Upper Limit of Normal) als die obere IGF-I-Normgrenze.

xULN

Zur besseren Vergleichbarkeit wird das Vielfache des ULN (xULN) der gemessenen IGF-I Werte wie folgt berechnet:

$$\mathbf{xULN = \frac{IGF-I \text{ (gemessen / Nichols)}}{ULN \text{ (Tabelle / Brabant)}}$$

Bei $xULN \leq 1$ liegt das IGF-I innerhalb der geschlechts- bzw. altersabhängigen Normgrenzen und korreliert mit Heilung bzw. Kontrolle der Akromegalie.

3.5.2 Bestimmung des endogenen GH

In Anwesenheit des rekombinanten GH Pegvisomant kann das hypophysäre GH aufgrund von Kreuzreaktionen nicht mit den üblichen Methoden bestimmt werden. In unserem Labor wurde deshalb ein eigener immunfluorometrischer Assay entwickelt, um das endogene GH auch bei Patienten zu bestimmen, die mit Pegvisomant behandelt werden. Die Bestimmung erfolgt unter Verwendung von monoklonalen biotinylierten Antikörpern die spezifisch an Epitopen der Rezeptorbindungsstellen 1 und 2 binden, an welchen sich humanes GH und das rekombinante GH Pegvisomant unterscheiden. Diese Methode hat eine untere Detektionsgrenze von 0,2 ng/ml, sowie eine Obergrenze des linearen Arbeitsbereichs von 50 ng/ml für Proben von 50 µl. Als Standard dient humanes

hypophysäres GH mit bekannter Konzentration (HGH IRP 80/505). Aufgrund des pulsatilen Freisetzungsmusters und der sehr kurzen Halbwertszeit kann kein Normbereich für endogenes GH angegeben werden.

3.5.3 Funktionsparameter der übrigen Hypophysenachsen

Zur Beurteilung der Hypophysenfunktion wurden bei allen Patienten vor Therapieumstellung auf Pegvisomant und im Verlauf die hypophysären Hormonachsen regelmäßig durch die Bestimmung von LH, FSH, Östradiol bzw. Testosteron, TSH, fT4 und fT3 Cortisol und Prolaktin kontrolliert. Alle Untersuchungen wurden im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München durchgeführt.

3.5.4 Parameter des Glukosemetabolismus

Da es bei Umstellung von SA auf Pegvisomant zu Veränderungen im Glukosemetabolismus kommen kann, wurden zu dessen Beurteilung bei jeder Kontrolle die Blutglukose und die glykolisierte Hämoglobinfraktion (HbA1c) bestimmt.

Im Rahmen der Profile wurde zur Beurteilung der Glukosetoleranz Insulin und Blutglukose bei jeder Blutentnahme im Verlauf bestimmt. Die Bestimmung von Insulin erfolgte im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München. Die Blutglukose wurde unmittelbar nach jeder Blutentnahme am Blutglukose-Messgerät des endokrinologischen Funktionsraumes enzymatisch, amperometrisch bestimmt. (Gerät: ecoSolo Glucoseanalyzer der Firma CARE Diagnostica).

3.5.5 Leberfunktionsparameter

Um festzustellen, ob es bei den Patienten unter Pegvisomant zu einem Transaminasenanstieg kommt, wurden GOT, GPT, GGT sowie AP und Bilirubin vor Therapieumstellung und im Verlauf regelmäßig kontrolliert.

3.5.6 Weitere Laboruntersuchungen

Um weitere Veränderungen hämatologischer oder blutchemischer Parameter unter der Pegvisomant-Therapie frühzeitig zu erfassen, wurde bei jeder Kontrolluntersuchung ein großes Routinelabor durchgeführt. Dafür wurden Blutbild, Elektrolyte, Nierenfunktionsparameter, Albumin sowie Fettstoffwechselformparameter des Patienten bestimmt.

Alle Untersuchungen wurden im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München durchgeführt.

3.5.7 Abdomen-Sonographie

Zur Beurteilung von Gallenblasenmotilität und -Konkrementen sowie der intra- und extrahepatischen Gallenwege wurde eine Abdomensonographie durchgeführt. Diese erfolgte durch erfahrene Untersucher der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München (Gerät: Siemens, Sonoline Elegra).

3.5.8 MRT des Schädels

Um einen Effekt von Pegvisomant auf die TumorgroÙe beurteilen zu können wurden vor der Medikamentenumstellung und nach 6 - 9 Monaten Behandlung bei allen Patienten MRT-Aufnahmen des Schädels durchgeführt. Dies war vor allem wichtig, um ein mögliches Tumorwachstum frühzeitig zu erkennen. Die kernspintomographische Untersuchung erfolgte nach einem speziellen Protokoll mit T1-Dünnschichtsequenzen vor und nach Gd-Kontrastmittelgabe. (Gerät: Siemens, Magnetom Vision, 1,5 Tesla)

3.6 Statistische Methoden zur Auswertung der Ergebnisse

Alle Werte sind in Median und Range angegeben, auÙer es ist anders angegeben. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs wurden ausschließlich nicht parametrische statistische Tests verwendet. Für gepaarte Vergleiche wurde der WILCOXON-RANG-Test angewandt, für ungepaarte Vergleiche

wurde der MANN-WHITNEY-Test verwendet. Bei mehr als drei Gruppen wurde im Vorfeld der KRUSKAL-WALLIS-Test bzw. der FRIEDMANN-Test angewendet.

Ein $p < 0,05$ wurde als nominales Signifikanzniveau angenommen, ein $p < 0,001$ wurde als hochsignifikant angesehen.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS und dem Programm Excel (XP).

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse von Studie und Anwendungsbeobachtung

4.1.1 Laborparameter der Akromegalie

IGF I und xULN

Durch die Behandlung mit Pegvisomant wurde das IGF-I im Verlauf der Therapie bei allen Patienten signifikant gesenkt. Die individuellen Verläufe zeigten teilweise starke Schwankungen.

In Abbildung 11 wird der Verlauf des medianen xULN aller Patienten über die ersten 12 Therapie-Monate nach Umstellung auf Pegvisomant dargestellt.

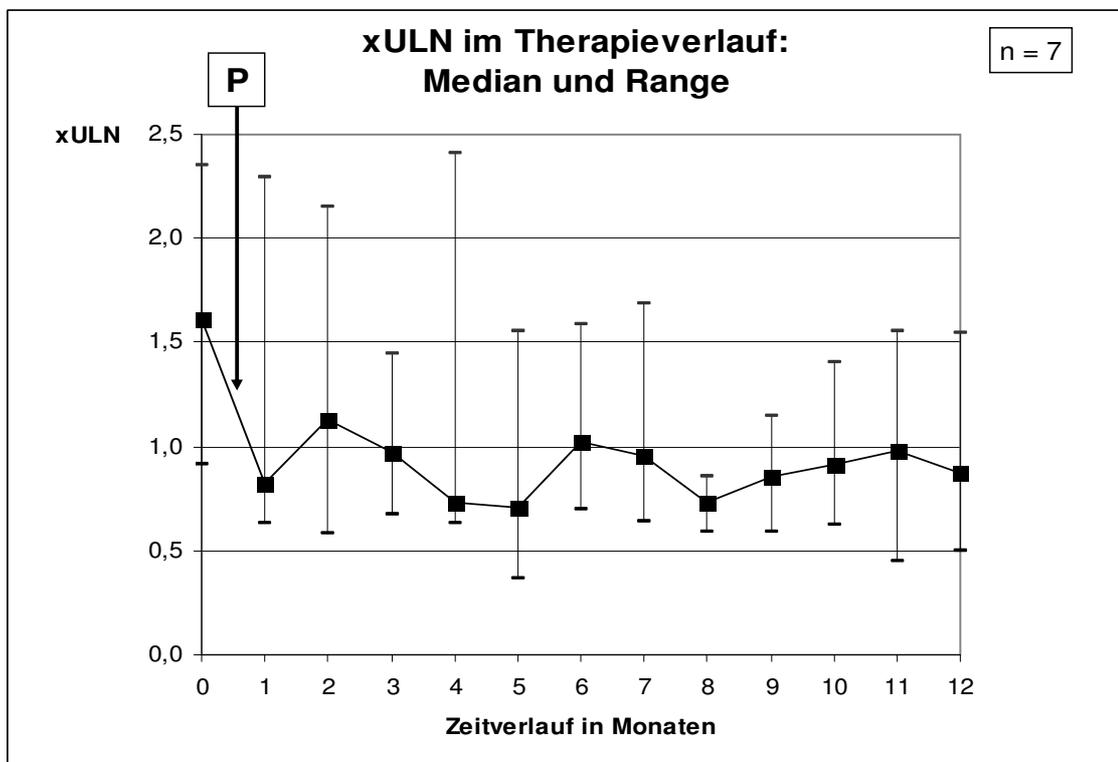


Abbildung 11: Verlauf des medianen xULN aller Patienten sowie der Range in den ersten 12 Monaten der Pegvisomant-Therapie.

4 Ergebnisse

Es zeigt sich zu Beginn der Pegvisomant-Therapie ein deutlicher Abfall der xULN. Der Anstieg des xULN nach 2 Monaten ist durch den vollständigen Wegfall der SA-Wirkung zu erklären. Aufgrund nicht ausreichender Response wurde nach 3 Monaten bei den meisten Patienten eine Dosisanpassung durchgeführt, die sich durch den zweiten Abfall darstellt.

Abbildung 12 zeigt Median und Range des xULN vor Pegvisomant sowie nach 6 und 12 Monaten Therapie. Es kam zu einer hochsignifikanten Reduktion und Normalisierung des Medianen xULN unter Therapie mit Pegvisomant. ($p = 0,0002$ nach 6 Monaten Therapie).

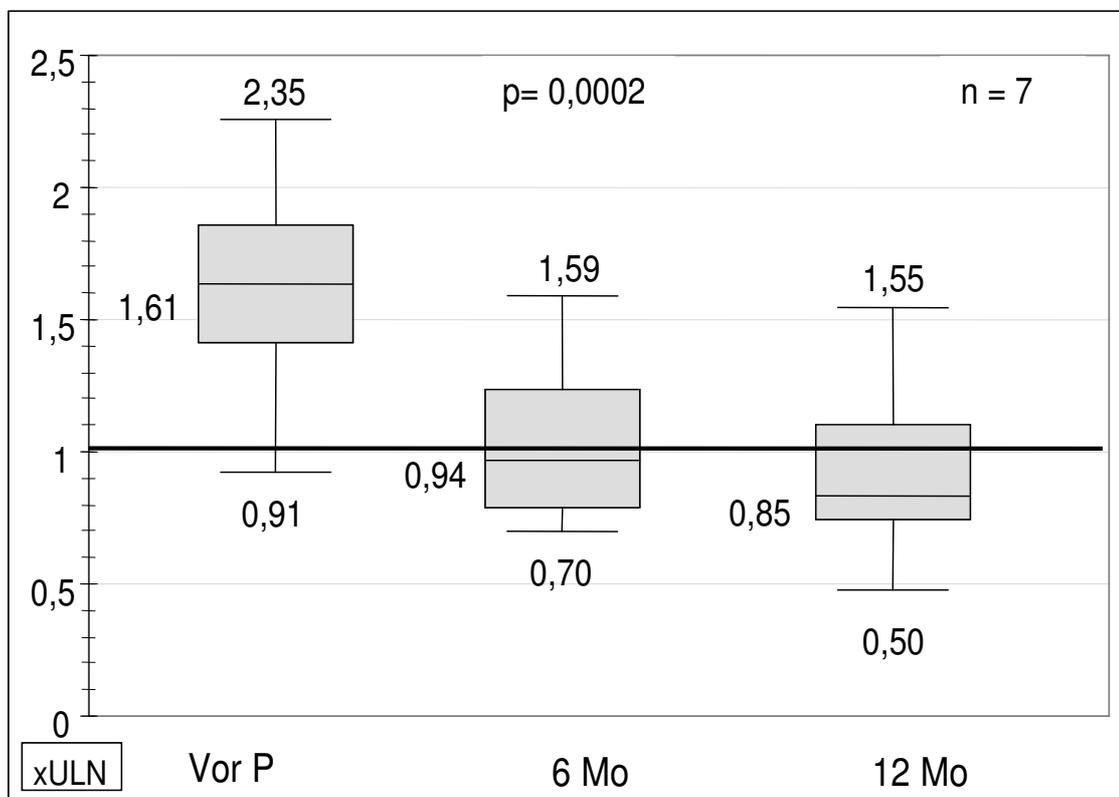
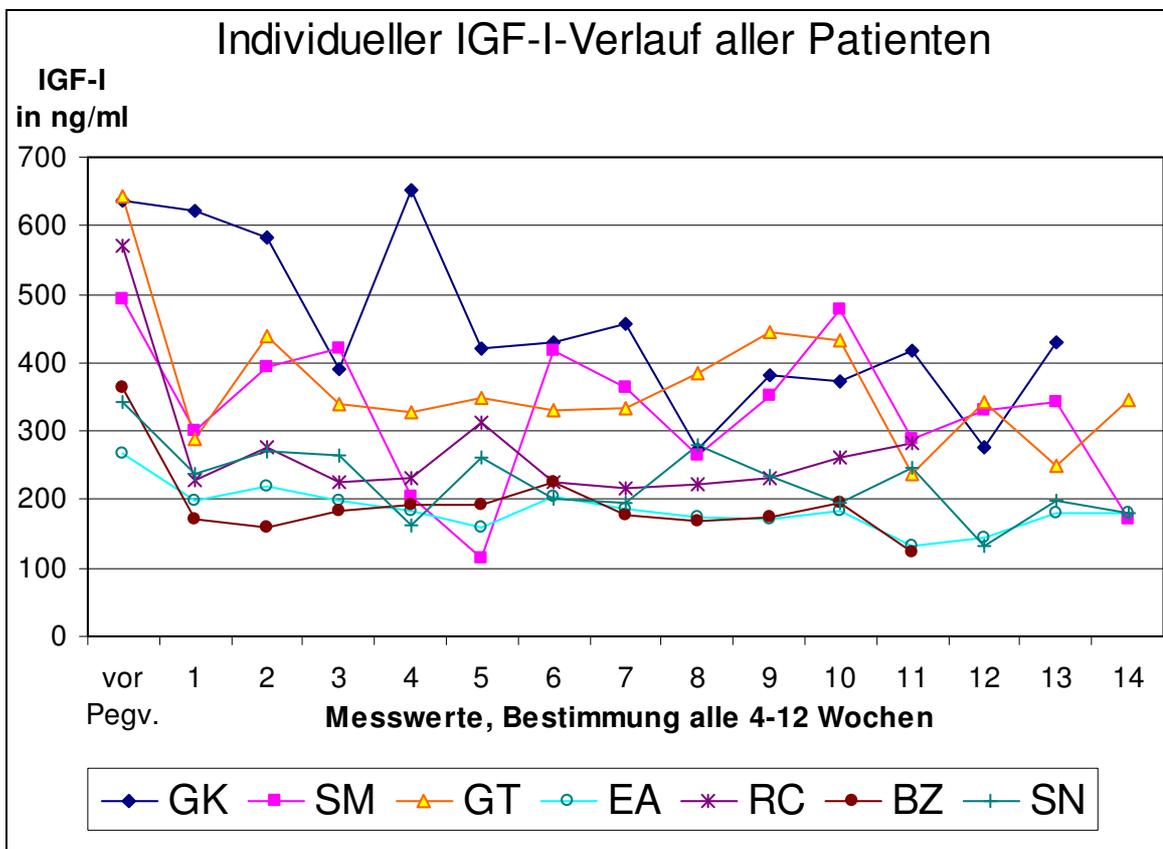


Abbildung 12: xULN im Verlauf: Boxplot von Median und Range des xULN vor Therapieumstellung sowie unter 6 bzw. 12 Monaten Pegvisomant Behandlung.

In Abbildung 13 ist der individuelle IGF-I-Verlauf aller Patienten dargestellt: vor und während der Pegvisomant-Therapie anhand der Messwerte 1 - 14 (IGF-I-Bestimmung alle 4 - 12 Wochen). Darunter die patientenbezogenen Vergleichswerte (ULN) für die angewandte Messmethode (Nichols): Normwerte entsprechend Alter und Geschlecht nach Brabant 2003 sowie die entsprechenden xULN Werte vor (v) und nach (n) 12 - 14 Monaten Pegvisomant Therapie.



IGF-I	GK	SM	GT	EA	RC	BZ	SN
ULN	271	307	350	292	307	271	238
xULN v	2,35	1,16	1,83	0,91	1,86	1,35	1,44
xULN n	1,55 (12)	0,93 (12)	0,68 (14)	0,50 (12)	0,85 (14)	0,65 (12)	0,82 (12)

Abbildung 13: Darstellung des IGF-I-Verlauf aller Patienten v = vor Pegvisomant, n = nach 12 – 14 Monaten Pergvisomant-Therapie

xULN-Verläufe der einzelnen Patienten mit Angaben zur Dosisanpassung:

Bei allen Patienten wurde das xULN durch die Pegvisomant-Behandlung hochsignifikant gesenkt ($p < 0,001$): Median (Range) des xULN direkt vor der Therapieumstellung 1,61 (0,91 – 2,35); Median (Range) des xULN im 5. Behandlungsmonat 0,71 (0,37 – 1,56). In den Verläufen der einzelnen Patienten über die ersten 12 Monate Pegvisomant-Therapie wird die Dosisanpassung entsprechend des individuellen xULN Verlaufes dargestellt. Siehe Abbildung 14 bis Abbildung 20.

Im xULN Verlauf des Patienten GK zeigte sich, bei einem Ausgangswert von 2,35 unter Depot SA-Therapie, eine deutliche Reduktion des xULN durch Pegvisomant. In den ersten 3 Monaten kann von einer zusätzlichen Restwirkung der vorangegangenen SA Behandlung ausgegangen werden. Das xULN konnte erst nach einer Dosis-Anpassung auf 20 mg Pegvisomant unter 1,5 gesenkt werden. Eine dauerhafte Normalisierung wurde bei diesem Patienten nicht erreicht. Siehe dazu.

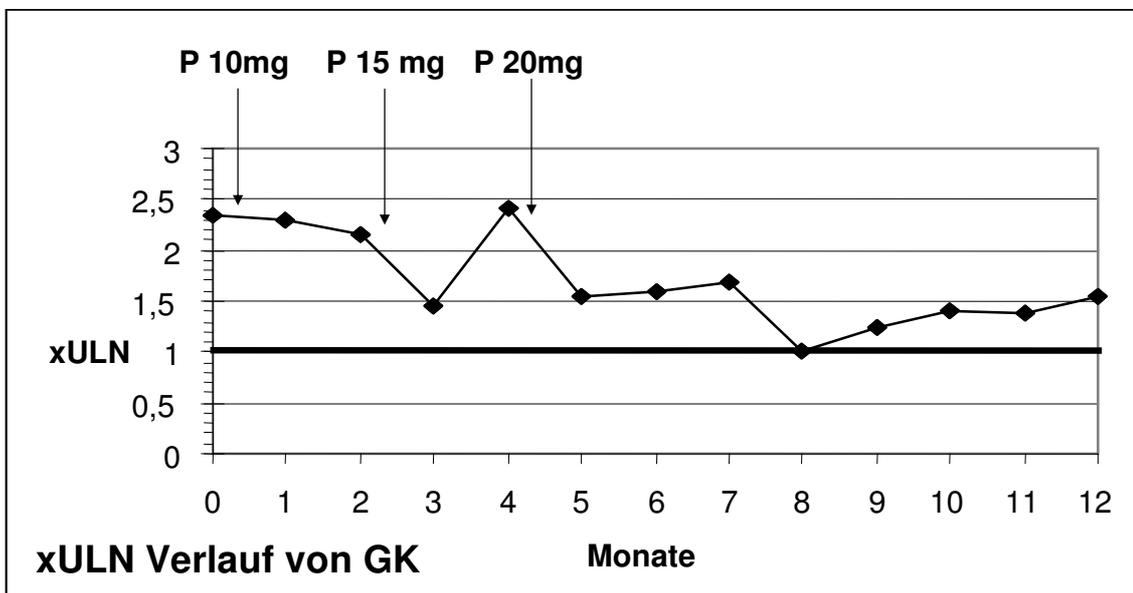


Abbildung 14: Verlauf des xULN bei Patient GK

4 Ergebnisse

Bei einem Ausgangswert von 1,61 unter Depot SA-Therapie wurde bei der Patientin SM durch Pegvisomant eine deutliche Reduktion des xULN erreicht. Eine Dosis-Anpassung auf 15 mg Pegvisomant im vierten Behandlungsmonat konnte das xULN mittelfristig unter 1,0 senken. Im Folgenden kam es zu schwankenden Ergebnissen und eine kontinuierliche Normalisierung wurde bei dieser Patientin nicht erreicht. Siehe dazu Abbildung 15.

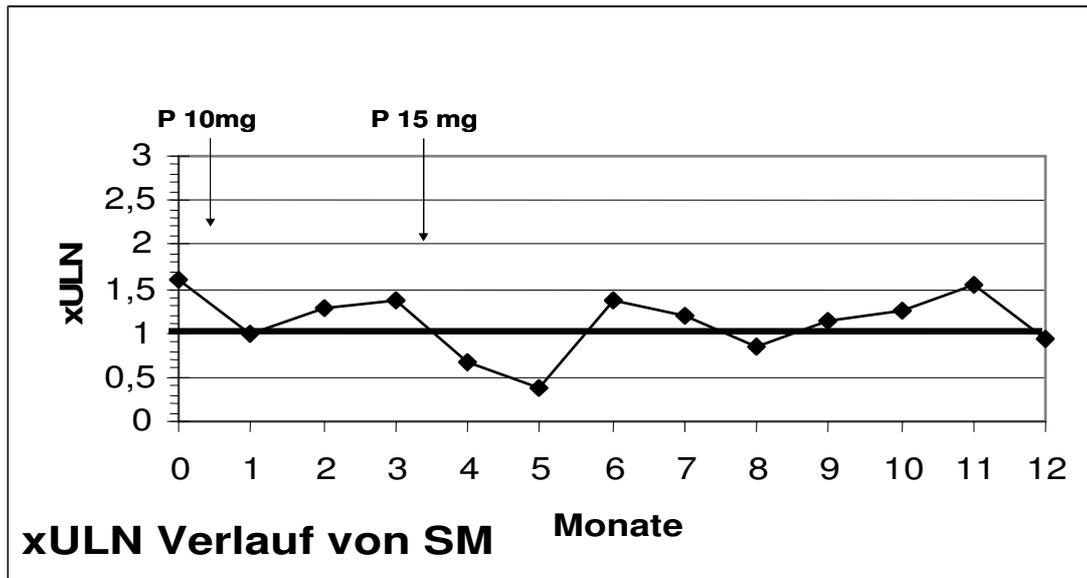


Abbildung 15: Verlauf des xULN bei Patientin SM

Der Verlauf des xULN bei Patient GT zeigt, dass bei einem Ausgangswert von 1,83 unter Depot SA-Therapie durch Pegvisomant eine deutliche Reduktion des xULN erreicht wurde. Eine Dosis-Anpassung auf 15 mg Pegvisomant im dritten Behandlungsmonat konnte das xULN unter 1,0 senken. Siehe Abbildung 16.

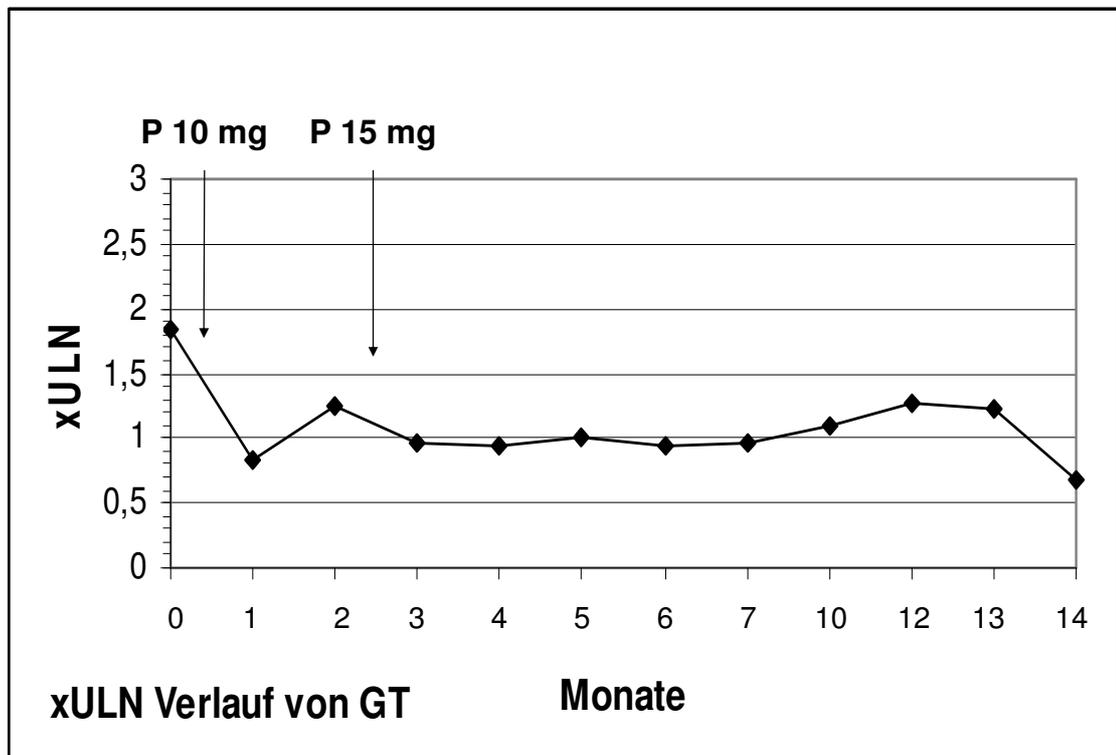


Abbildung 16: Verlauf des xULN bei Patient GT

Verlauf des xULN bei Patientin EA: Bei einem Ausgangswert von 0,91 unter Depot SA-Therapie wurde mit 10 mg Pegvisomant eine kontinuierliche Normalisierung durch eine weitere Reduktion des xULN auf Werte unter 0,7 erreicht. Siehe dazu Abbildung 17.

Bei einem Ausgangswert von 1,86 unter Depot SA-Therapie wurde im Verlauf das xULN bei Patient RC durch Pegvisomant deutlich reduziert und normalisiert. Eine Dosis-Anpassung auf 15 mg Pegvisomant im sechsten Behandlungsmonat stabilisierte das xULN unter 1,0. Siehe dazu Abbildung 18.

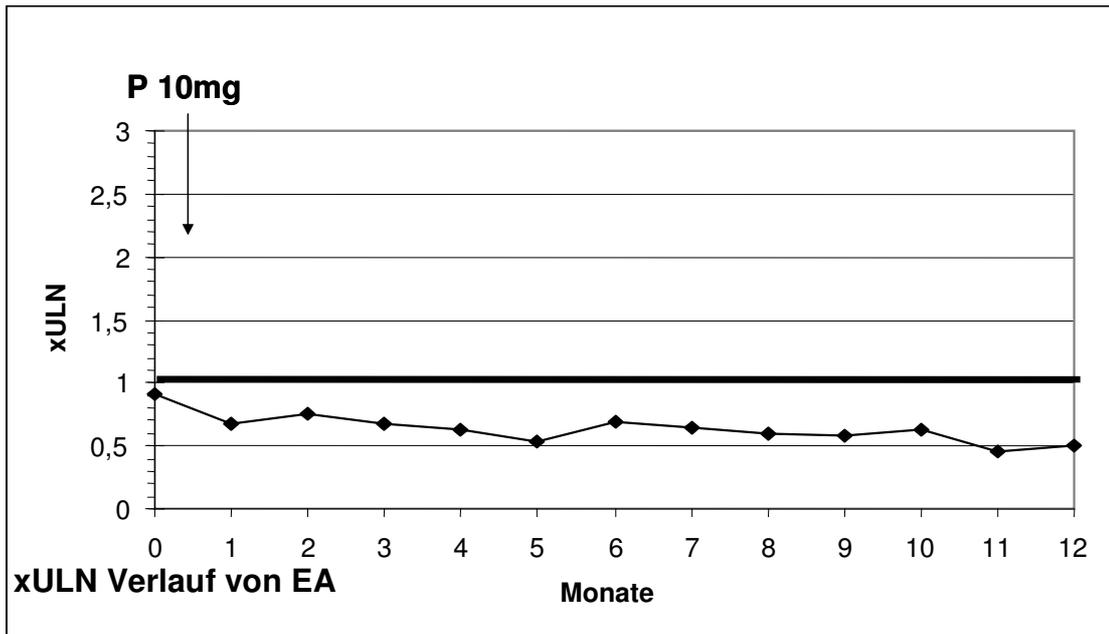


Abbildung 17: Verlauf des xULN bei Patientin EA

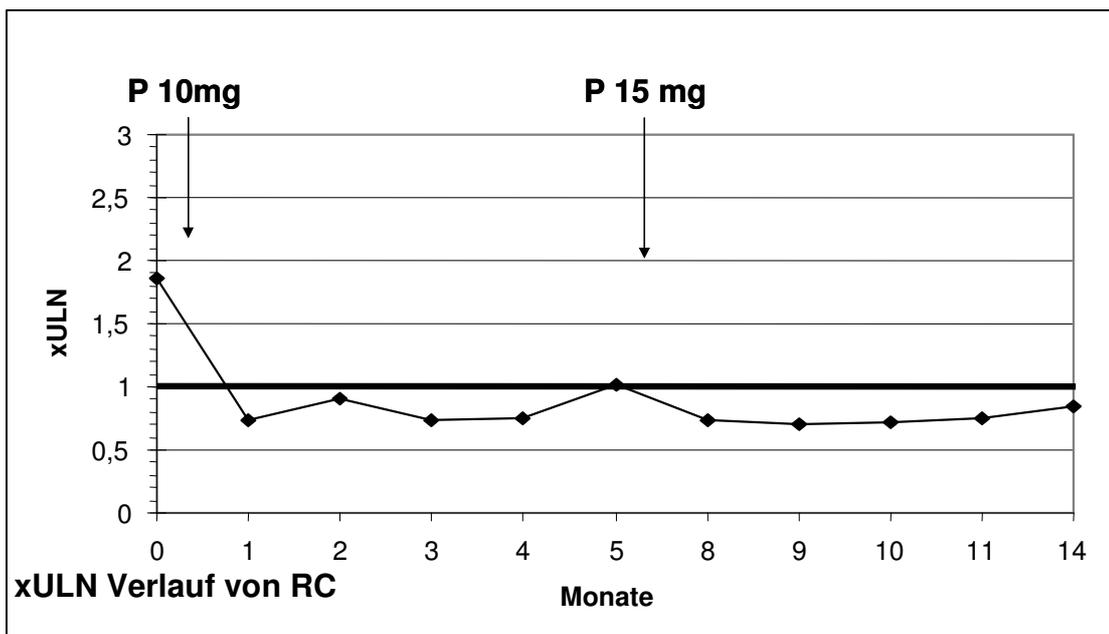


Abbildung 18: Verlauf des xULN bei Patient RC

4 Ergebnisse

Bei Patient BZ konnte bei einem Ausgangswert von 1,35 unter Depot SA-Therapie durch 10 mg Pegvisomant eine stabile Reduktion und Normalisierung des xULN unter 1,0 erreicht werden. Siehe dazu Abbildung 19.

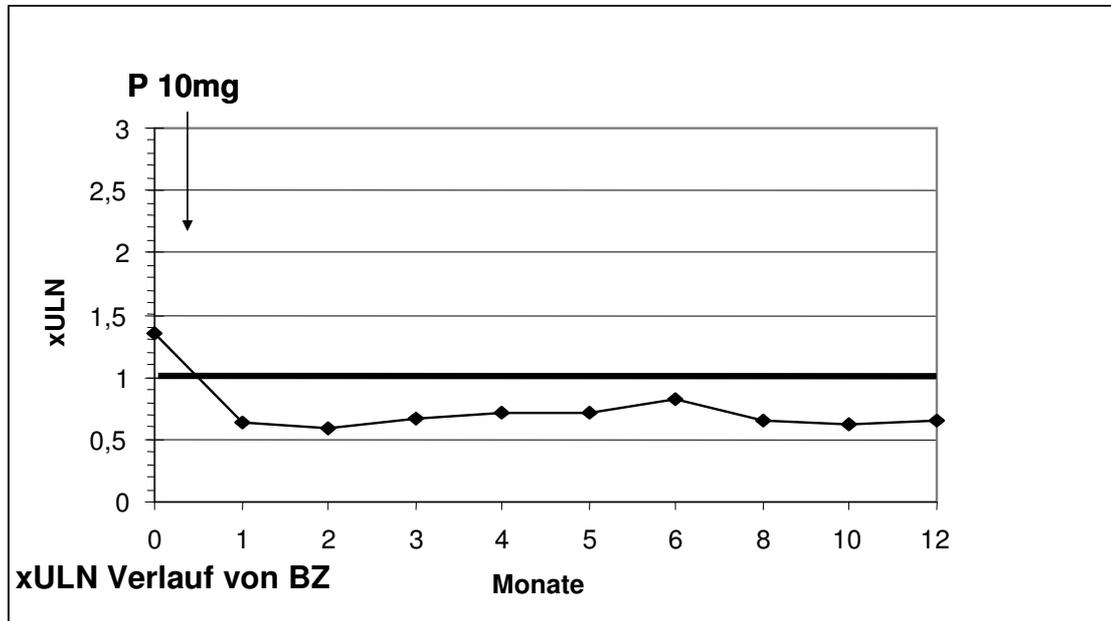


Abbildung 19: Verlauf des xULN bei Patient BZ

4 Ergebnisse

Verlauf des xULN bei Patient SN: Bei einem Ausgangswert von 1,44 unter Depot SA-Therapie wurde durch 10 mg Pegvisomant eine Reduktion und Normalisierung des xULN unter 1,0 erreicht. Im Folgenden kam es zu leichten Schwankungen mit xULN-Werten von 0,68 – 1,18. Siehe dazu Abbildung 20.

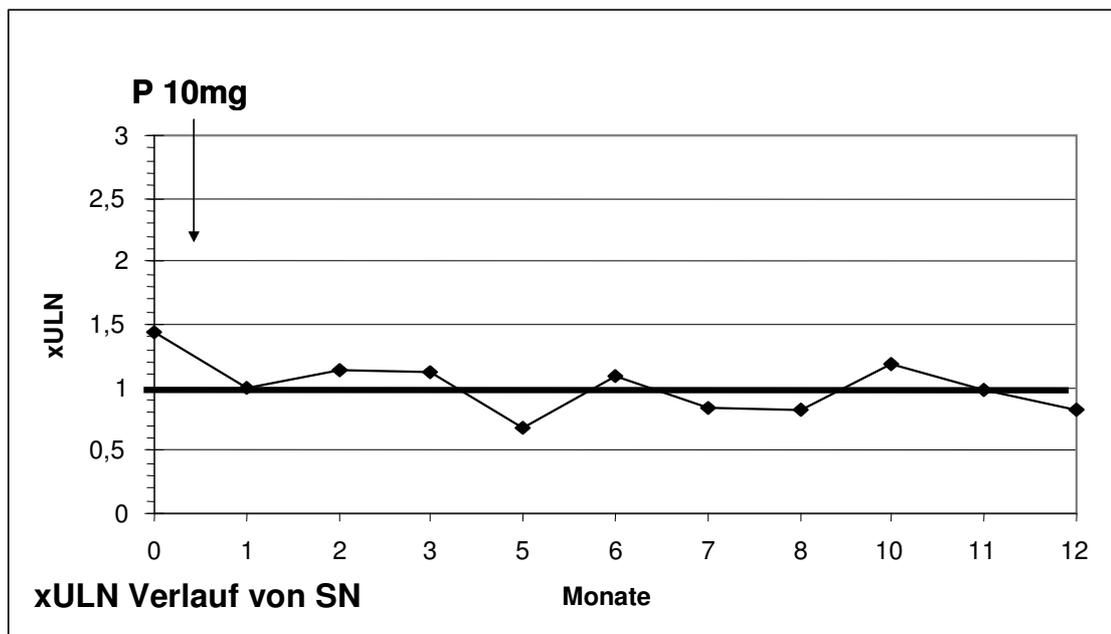


Abbildung 20: Verlauf des xULN bei Patient SN

Endogenes GH

Wie in Abbildung 21 zu sehen, kam es im Verlauf der Pegvisomant-Therapie zu einem Anstieg des endogenen GH. Die Darstellung des medianen Verlaufes zeigt einen geringen Anstieg innerhalb der ersten 7 Monate bis auf einen Höchstwert von 16 ng/ml. Danach stellt sich bis zum 14. Behandlungsmonat eine Abflachung im Kurvenverlauf im Bereich von 11,3 – 13,7 ng/ml dar. Bei einem der Patienten kam es zu einem deutlich stärkeren Anstieg des endogenen GH auf Werte bis über 70 ng/ml. Dieser Verlauf ist in Abbildung 21 als Maximal-Kurve dargestellt.

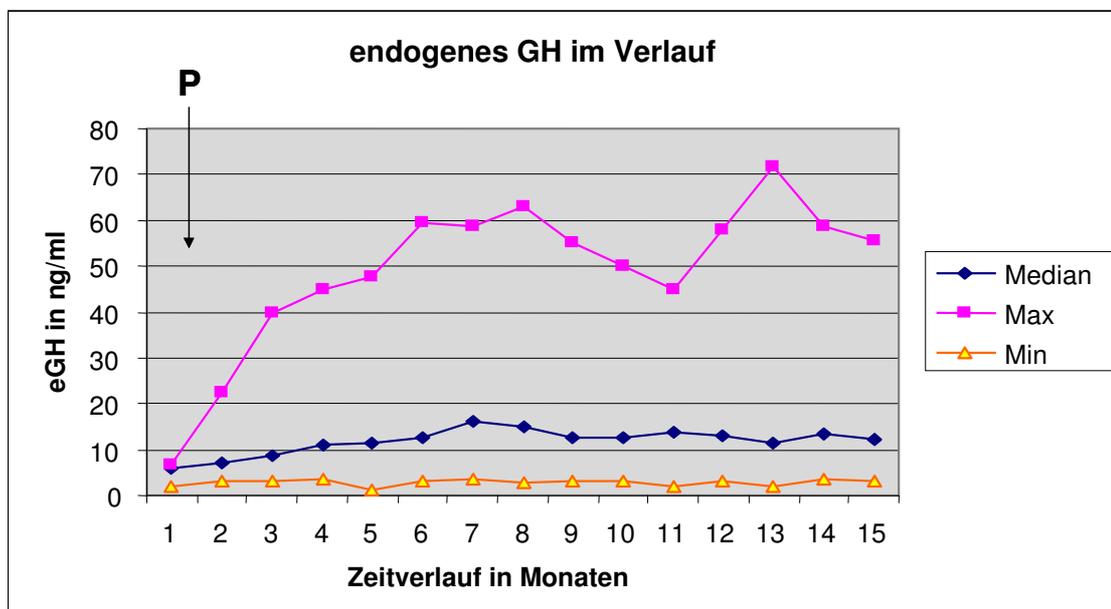


Abbildung 21: Verlauf von Median und Range (Max, Min) des endogenen GH vor Umstellung auf Pegvisomant (1) und im Therapieverlauf (2-15).

4.1.2 Klinische Aktivität der Akromegalie

Durch die Akromegalie-Behandlung mit Pegvisomant kam es bei allen 7 Patienten zu subjektiven Verbesserungen und messbaren Veränderungen der klinischen Aktivität der Erkrankung. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Patientenbefragung zur Symptomatik und die Resultate der klinischen Untersuchung dargestellt.

Ergebnisse des Fragebogens zur Akromegalie-Symptomatik

Die Auswertung des PASQ-Fragebogens „Signs and Symptoms of Acromegaly“ zeigte, dass sich im Verlauf der Therapie mit Pegvisomant bei vier Patienten die Kopfschmerzen und bei drei Patienten die Schweißneigung besserten. Vier Patienten berichteten über deutlich geringere Erschöpfung. Eine Besserung der Gelenkschmerzen wurde von vier Patienten angegeben und bezüglich der Weichteilschwellung gaben zwei Patienten eine Verbesserung an. Vier Patienten fühlten sich im Verlauf der Therapie durch die Akromegaliesymptome weniger beeinträchtigt. Siehe hierzu Tabelle 2. Im Anhang ist eine Übersicht der Ergebnisse des PASQ-Fragebogens dargestellt.

Tabelle 2: PASQ Fragebogen-Ergebnisse: Punkte auf der entsprechenden Beurteilungsskala (klinischen Symptome vor (v) und nach (n) mindestens 6 Monaten Pegvisomant-Therapie) sowie das Vorhandensein der entsprechenden Symptome im Patientenkollektiv.

Patient	Median (Range)		Vorhandensein der Symptome	
	v	n	v	n
Kopfschmerzen	2 (0 - 7)	2 (0 - 5)	4 / 7	5 / 7
Schweißneigung	1 (0 - 4)	0 (0 - 4)	4 / 7	3 / 7
Erschöpfung	2 (0 - 8)	1 (0 - 6)	6 / 7	4 / 7
Gelenkschmerzen	1 (0 - 5)	0 (0 - 2)	4 / 7	2 / 7
Weichteilschwellung	1 (0 - 6)	1 (0 - 5)	4 / 7	4 / 7
Beeinträchtigung	4 (0 - 8)	2 (0 - 6)	6 / 7	6 / 7

Weichteilschwellung und Ringgröße

Die Ringgröße als objektiver, klinischer Parameter für die Weichteilschwellung, hat, wie in Abbildung 22 dargestellt, im Therapieverlauf nach bei sechs von sieben Patienten abgenommen. Hierbei wird deutlich dass nach 6 Monaten Pegvisomant der größte Therapieerfolg bezüglich der Weichteilschwellung erzielt werden konnte, danach ergab sich bei 5 von 7 Patienten ein Plateau.

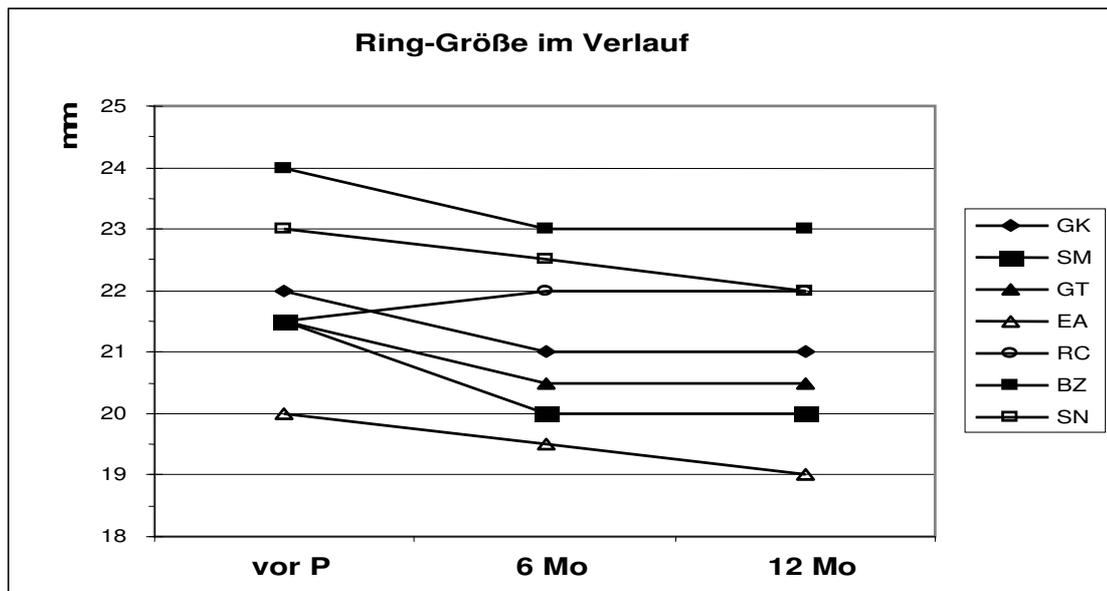


Abbildung 22: Ringgröße in mm vor und nach je 6 und 12 Monaten

4.1.3 Parameter des Glukosemetabolismus

Bei allen Patienten kam es 6 Monate nach Umstellung auf Pegvisomant zu einem Absinken der Nüchtern-Blutglukose von medianen 117 mg/dl (Range: 93 – 332) auf mediane 92 mg/dl (Range: 85 – 120) und nach 12 Monaten auf mediane 86 mg/dl (Range: 73 – 112). Bei den beiden Patienten mit Diabetes mellitus wurde unter Pegvisomant eine Normalisierung der Nüchtern-Blutglukose durch eine Reduktion von 169 auf 86 mg/dl bzw. von 145 auf 112 mg/dl nach 12 Monaten erreicht. Siehe hierzu **Tabelle 3**. Auch das HbA1c reduzierte sich bei diesen Patienten nach 12 Monaten von 7,8 % bzw. 8,2 % auf 6,6 % als Zeichen einer deutlichen Verbesserung der Blutglukosestoffwechsellage.

4 Ergebnisse

Tabelle 3: Nüchtern-Blutglukose aller Patienten vor Umstellung von Somatostatinanaloga auf Pegvisomant sowie nach 6 bzw. 12 Behandlungsmonaten. (* Patienten mit Diabetes mellitus)

NüBZ (mg/dl)	GK	SM	GT	EA*	RC	BZ	SN*	Median
Vor Pegvis.	93	97	96	169	119	117	145	117
6 Monate	88	92	88	85	96	96	120	92
12 Monate	90	82	73	86	98	84	112	86

In Abbildung 23 ist der Verlauf des glykierten Hämoglobins aller Patienten als Boxplot dargestellt. Der Median des HbA1c vor und nach Therapieumstellung auf Pegvisomant lag unterhalb von 6 % - also im Normbereich. Median des HbA1c vorher: 5,9 %, nach 6 Monaten 5,8 % und nach 12 Monaten 5,7%. Die Range allerdings wurde durch die Umstellung von 5 bis 8,2 % vorher auf 5,1 bis 7,1 % nach 6 Monaten und 5 bis 6,6 % nach 12 Monaten reduziert.

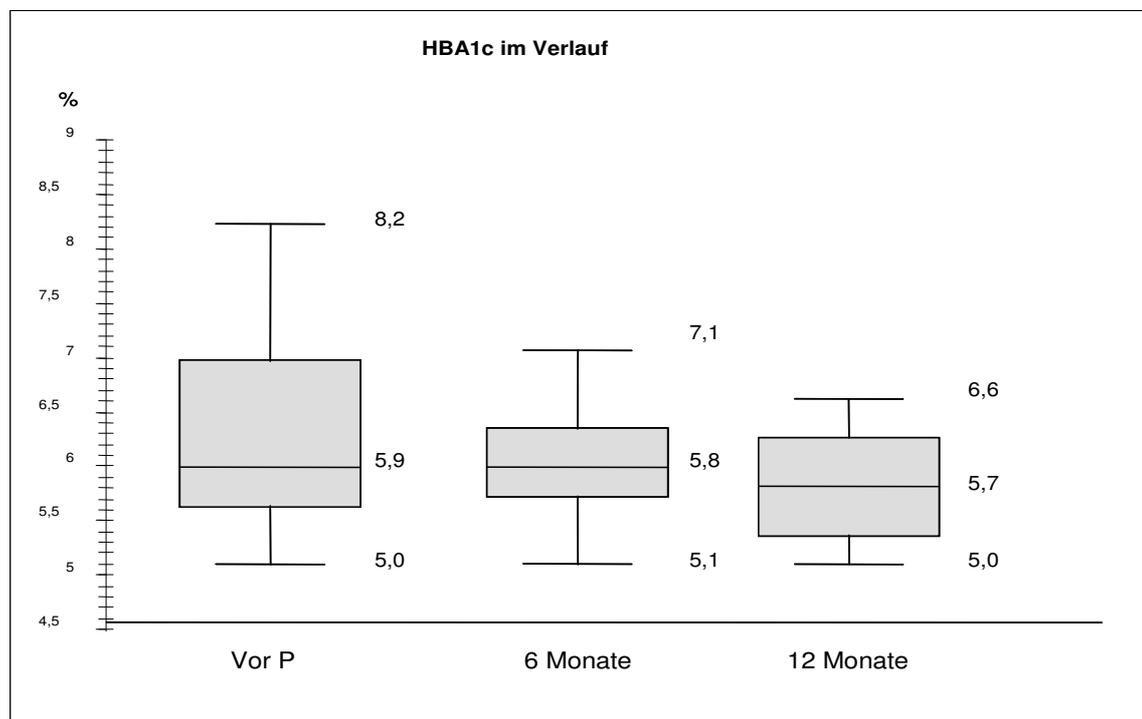


Abbildung 23: HbA1c Verlauf vor Pegvisomant und nach 6 und 12 Monaten Therapie. Box Plot: Minimum, 25., 50. (= Median) 75. Perzentile und Maximum. Normbereich bei 4 – 6 %

4.1.4 Leberfunktionsparameter

Die Kontrolle der Leberfunktionsparameter GOT, GPT, GGT, AP und Bilirubin vor Therapieumstellung und im Verlauf ergab folgende Ergebnisse: Bilirubin gesamt und AP zeigten keine Änderungen. Nur bei einem Patienten kam es im Therapieverlauf zu einem GPT Anstieg über die Normgrenze hinaus. Siehe: Abbildung 24

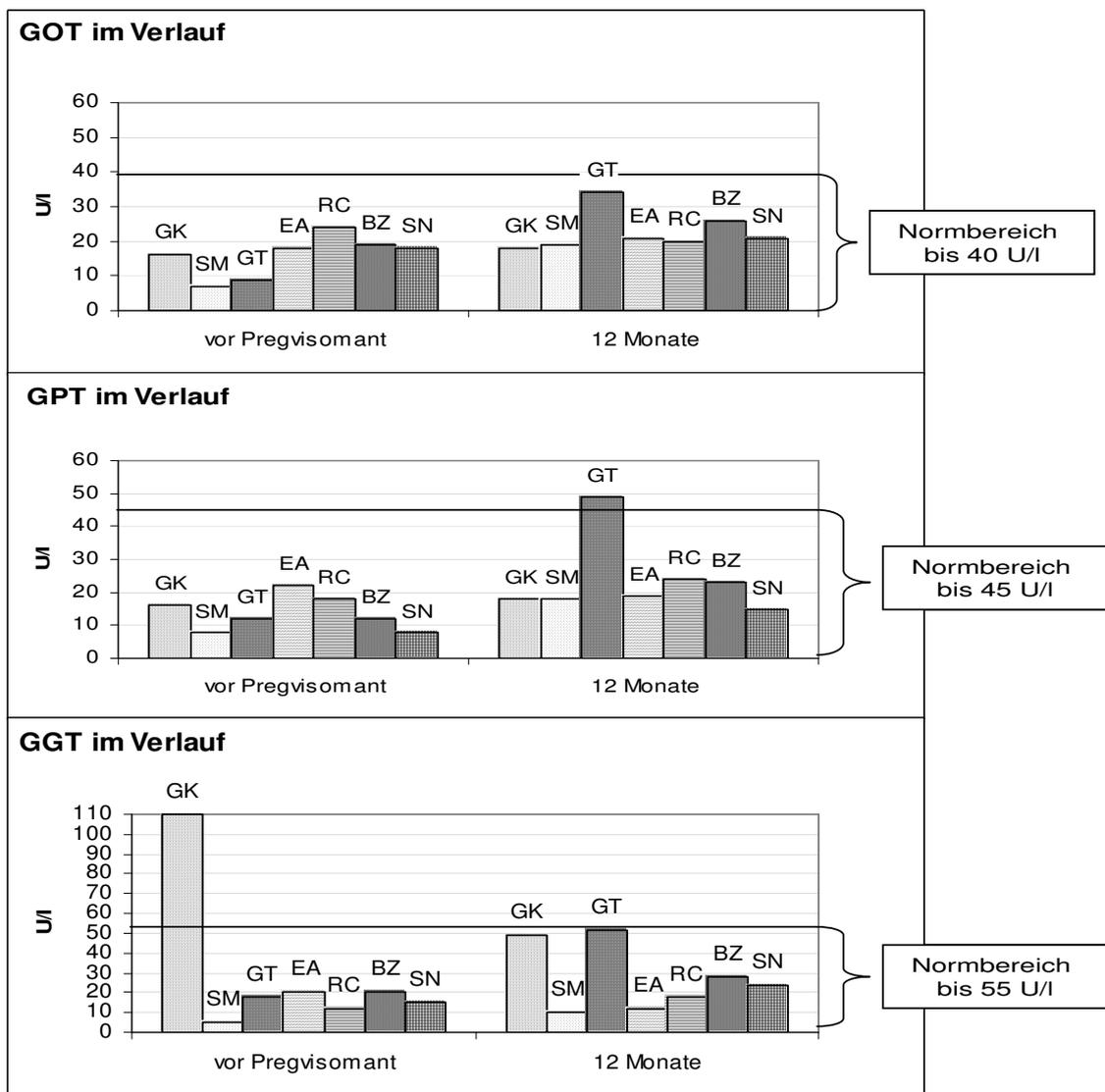


Abbildung 24: Transaminasen vor Pegvisomant und nach 12 Monaten Therapie. Beim Patienten GT kam es zu einem GPT-Anstieg von 12 auf 49 U/l über die Normgrenze von 45 U/l.

4.1.5 Ergebnisse der übrigen Laboruntersuchungen

Hypophysenfunktionsparameter

Die Pegvisomant-Therapie führte im Bereich der weiteren insuffizienten Achsen der Hypophysenfunktion (Prolaktin, Cortisol, Schilddrüsenparameter (TSH, fT3, fT4), Gonadotropine (LH und FSH) und Geschlechtshormone) zu keinen signifikanten Änderungen. Bei keinem Patienten musste die Hormonsubstitution nach Therapieumstellung verändert werden. Ein signifikanter Anstieg des Prolaktins ($P = 0,046$), der beim Median der Patienten innerhalb des Normbereichs blieb, wurde festgestellt. Siehe hierzu Tabelle 4:

Tabelle 4: Median der endokrinologischen Parameter im Verlauf der Pegvisomant Therapie (Testosteron bei männlichen und Estradiol bei weiblichen Patienten):

Parameter	Vor Pegvisomant	Nach 12 Monaten	Einheit	Norm
Prolaktin (Range)	141,2 (11,7 – 471)	219 (76,8 – 1018)	μU/ml	30 - 350
Cortisol	13,9	10,4	μg/dl	variabel
TSH	0,595	0,99	μE/ml	0,4 - 4,0
fT3	3,2	3,2	pg/dl	2,3 - 4,3
fT4	1,1	1,2	ng/dl	0,8 - 1,8
LH	1,55	1,65	U/l	1,0 - 10,0
FSH	3,8	1,7	U/l	1,0 - 10,0
Testosteron	325	333,4	ng/dl	350 - 900
Estradiol	28,1	13,15	pg/ml	<30

Parameter des Fettstoffwechsels

Wie in Tabelle 5 dargestellt kam es durch die Umstellung auf Pegvisomant zu geringfügigen Veränderungen im Fettstoffwechsel:

Das Gesamtcholesterin änderte sich kaum: Median (Range) vorher: 218 mg/dl (171 – 342) und nach 6 Monaten Therapie 213 mg/dl (187 – 232 mg/d). Der LDL/HDL-Quotient stieg geringfügig von 2,6 (2,4 – 5,2) auf 3,4 (2,2 – 3,6).

Die Triglyceride sanken minimal von 107 mg/dl (68 – 280) auf 103,5 mg/dl (78 – 260).

Tabelle 5: Parameter des Fettstoffwechsels: Gesamtcholesterin, LDL/HDL, Triglyceride im Studienverlauf (Median, Range)

Parameter	Vor Pegvisomant	Nach 6 Monaten	Einheit	Norm
Cholesterin (Range)	218 (171 – 342)	213,5 (187 – 232)	mg/dl	<200
LDL/HDL (Range)	2,6 (2,4 - 5,2)	3,4 (2,2 - 3,6)		Optimal < 3,0
Triglyceride (Range)	107 (68 – 280)	103,5 (78 – 260)	mg/dl	50-200

Weitere Blutchemische Parameter

Keine signifikanten Veränderungen ergaben sich bei Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCHC), bei den Elektrolyten (Natrium, Kalium, Kalzium), den Nierenwerten (Harnstoff, Kreatinin), sowie bei Gesamteiweiß und Albumin.

4.1.6 Adenomgröße

Bei fünf von sieben Patienten konnte im Therapieverlauf keine Veränderung im Bereich der Hypophyse festgestellt werden. Bei einem Patienten kam es zu einer Größenprogredienz des Adenoms, bei diesem Patient war der Tumor nicht vorbestrahlt gewesen. Bei dem anderen Patienten, dessen Adenom nicht bestrahlt worden war kam es zu keinen Veränderungen im MRT. Bei einem Patienten wurde im Verlauf der Therapie eine Größenregredienz des Adenoms festgestellt. Dieser Patient war 9 Jahre zuvor bestrahlt worden.

4 Ergebnisse

In Tabelle 6 ist eine Zusammenfassung der Bildgebungs-Befunde der Sella-Region vor Pegvisomant und im Therapieverlauf dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Bildgebung der Sella-Region im Verlauf der Therapie mit Pegvisomant.

Patient	Verfahren	vor Pegvisomant	Nach 6 Monaten
GK	CT *	Im Verlauf kein Nachweis einer RF im Bereich der Sella-Region	
		<i>* MRT wegen Klaustrophobie nicht möglich</i>	
SM	MRT	Keine Befundänderung im Verlauf: gekammerte intra- und parasellär rechts gelegene Liquor-isointense Struktur ohne solide Anteile, DD postoperative Liquortasche.	
GT	MRT	Makroadenom mit einem Durchmesser von 17 mm	Größenprogredienz des Adenoms auf einen Durchmesser von 19 mm
EA	MRT	Keine Befundänderung im Verlauf: Kleiner Hypophysen-Resttumor mit 0,9 x 0,6 cm	
RC	MRT	Keine Befundänderung im Verlauf: Hypophysen-Resttumor mit 2,1 x 1,6 x 2,4 cm	
BZ	MRT	Keine Befundänderung im Verlauf: Ballonierte Sellaregion ohne Nachweis einer Raumforderung. Empty Sella	
SN	MRT	Suspekte, intrasellär gelegene signalreiche Raumforderung mit einem Durchmesser von 7 mm	Größenregredienz der vorbeschriebenen RF auf einen Durchmesser von 4 mm

4.1.7 Weitere Parameter der klinischen Untersuchung

Bezüglich des Blutdrucks und des BMI ergaben sich keine signifikanten Änderungen unter der Therapie mit Pegvisomant.

Blutdruck

In Abbildung 25 ist der Verlauf von Median und Range des Blutdrucks dargestellt. Die Bestimmung des Blutdrucks zeigte im Therapieverlauf keine

4 Ergebnisse

signifikanten Änderungen des medianen systolischen und diastolischen Blutdrucks.

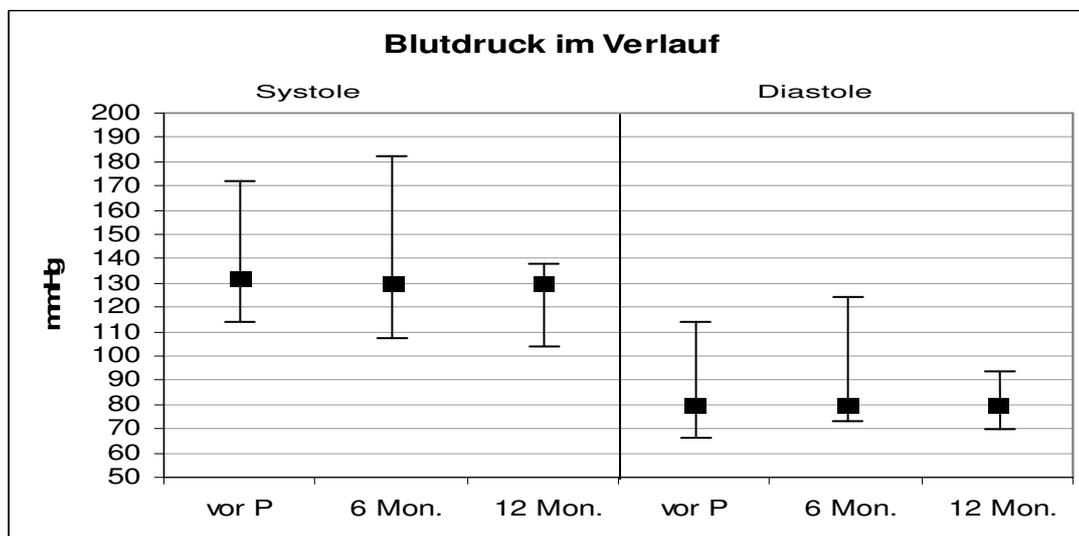


Abbildung 25: Blutdruck im Verlauf der Therapie: Median und Range von Systole und Diastole vor Therapieumstellung auf Pegvisomant sowie nach 6 und 12 Monaten.

Körpergewicht und Body-Mass-Index

Im Vergleich zur Baseline stieg der mediane Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 nach 6 Monaten Pegvisomant-Therapie von 28 (Range 25 – 36) auf 29 (Range 24 – 39) an. Siehe Tabelle 7

Tabelle 7: Veränderung des Körpergewicht und des BMI im Therapieverlauf: vor Therapieumstellung und nach mindestens 6 Monaten Pegvisomant

	Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)		BMI (kg/m^2)	
		vor P	nach 6 Mon.	Vor P	nach 6 Mon.
Median	180	89	87	28	29
(Range)	(161 - 191)	(81 - 118)	(79 - 125)	(25 - 36)	(24 - 39)

Der Verlauf des BMI bei den einzelnen Patienten ist in Abbildung 26 dargestellt und ergab im Verlauf der Therapie eine Gewichtszunahme bei vier von sieben

4 Ergebnisse

Patienten und eine Gewichtsabnahme bei zwei Patienten. Bei einem Patienten blieb das Körpergewicht gleich.

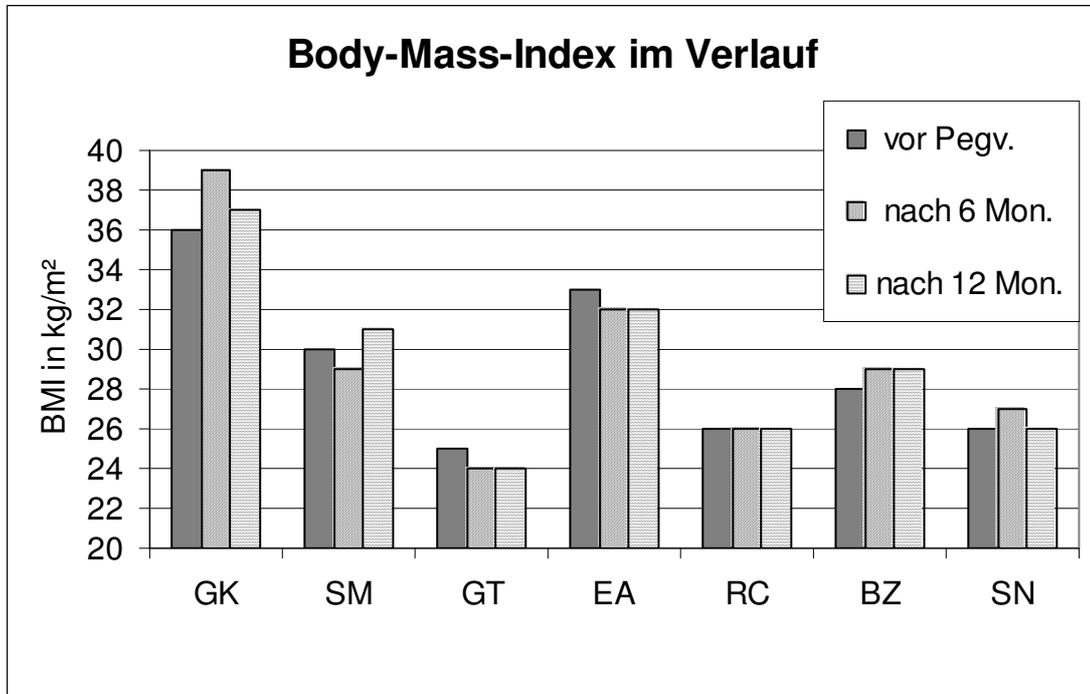


Abbildung 26: Verlauf des BMI bei allen Patienten

4.1.8 Gallenblasenfunktion

Sonographie Ergebnisse

Die sonographische Kontrolle der Gallenblase und der Gallenwege im Therapieverlauf ergab bei 3 von 7 Patienten keine Auffälligkeiten. Ein Patient war vier Jahre zuvor cholezystektomiert worden. Bei der Patientin SM wurde bereits vor Therapieumstellung Gallenblasensludge beschrieben, keine Befundänderung im Verlauf. Bei den Patienten GK und BZ wurde eine bereits vor der Therapieumstellung bekannte Cholezystolithiasis beschrieben, bei BZ mit mäßiger intra- und extrahepatischer Cholestase. Beide Patienten wurden im 8. bzw. 7. Behandlungsmonat nach Umstellung auf Pegvisomant cholezystektomiert.

4.1.9 Nebenwirkungen der Medikation mit Pegvisomant

Lokale Toleranz an der Injektionsstelle

Alle Patienten kamen mit der Injektion von Pegvisomant gut zurecht. Jeweils zwei von sieben Patienten berichteten über Lipohypertrophie und über ein leichtes Erythem an der Injektionsstelle.

Systemische Nebenwirkungen

Bei zwei Patientinnen kam es im Verlauf der Therapie zu verstärkten Kopfschmerzen.

Beide Patienten, bei denen einige Monate nach Umstellung von SA auf Pegvisomant eine Cholezystektomie aufgrund einer akuten Cholezystitis notwendig wurde, hatten eine seit Jahren bekannte asymptotische Cholezystolithiasis gehabt.

4.2 Ergebnisse der Profil-Studie

4.2.1 Patientendaten

Zum Zeitpunkt der Profile waren die Patienten im Rahmen Anwendungsbeobachtung 7 Monate (4 -16) mit Pegvisomant behandelt worden. Beim Profil nach Pegvisomant war das mediane xULN 0,7 (0,6 – 1,7) sowie 0,7 (0,6 – 1,3) beim Profil nach Pegvisomant und Octreotid. Bezüglich des IGF-I waren zum Zeitpunkt der Profile 4 von 6 Patienten normalisiert. In Tabelle 8 ist eine Zusammenfassung der patientenbezogenen Behandlungsdaten und IGF-I Werte dargestellt. Die Tagesdosis ist in mg und die Dauer der bisherigen Pegvisomant-Therapie in Monaten gekennzeichnet, IGF-I in ng/ml und xULN zum jeweiligen Profil-Zeitpunkt. (P) = Profil mit Pegvisomant, (P+O) Profil mit Pegvisomant und Octreotid. Darstellung des HBA1c in % der Patienten im Zeitraum der Profile. Der Abstand der beiden Profile betrug: 14 Tage (7 - 28).

Tabelle 8: Zusammenfassung der Patientendaten bei Durchführung der Profile.

*Die Patienten EA und SN sind als Diabetiker gekennzeichnet

	Pegvisomant		IGF-I	xULN	IGF-I	xULN	HBA1c,
	Dosis	Therapie- dauer	(P)	(P)	(P+O)	(P+O)	
Einheit	mg	Monate	ng/ml		ng/ml		%
GK	20	7	458	1,7	345	1,3	5,7
SM	15	16	359	1,2	170	0,6	5,6
EA*	10	7	171	0,6	173	0,6	6,5
RC	15	8	216	0,7	225	0,7	6,2
BZ	10	4	192	0,7	192	0,7	5,6
SN*	10	6	161	0,7	261	1,1	6,7

4.2.2 Endogenes GH-Profil

Die basalen Werte des endogenen GH unterschieden sich nicht signifikant voneinander: Median und Range eGH basal (P) 13,8 ng/ml (3,3 - 18,9) und eGH basal (P+O) 16,1 ng/ml (3,3 - 19,7). In den Pegvisomant-Profilen blieb das eGH aller 6 Patienten in den ersten 180 Minuten konstant bei mittleren 13,9 ng/ml und wurde in den drei Stunden nach der Mahlzeit signifikant ($p < 0,05$) auf einen Tiefpunkt von medianen 8,2 ng/ml (1,3 - 15,9) gesenkt. In den Profilen nach Pegvisomant und Octreotid wurde bei allen 6 Patienten das endogene GH nach 120 Minuten hochsignifikant ($p < 0,01$) auf einen Tiefpunkt von medianen 4,2 ng/ml (0,9-9,9) gesenkt. Danach blieben die Spiegel des endogenen Wachstumshormons stabil auf diesem niedrigen Niveau (120 - 360 Minuten). Es kam zu keiner weiteren Absenkung des eGH durch die Nahrungsaufnahme. Siehe hierzu

Abbildung 27 und

Tabelle 9.

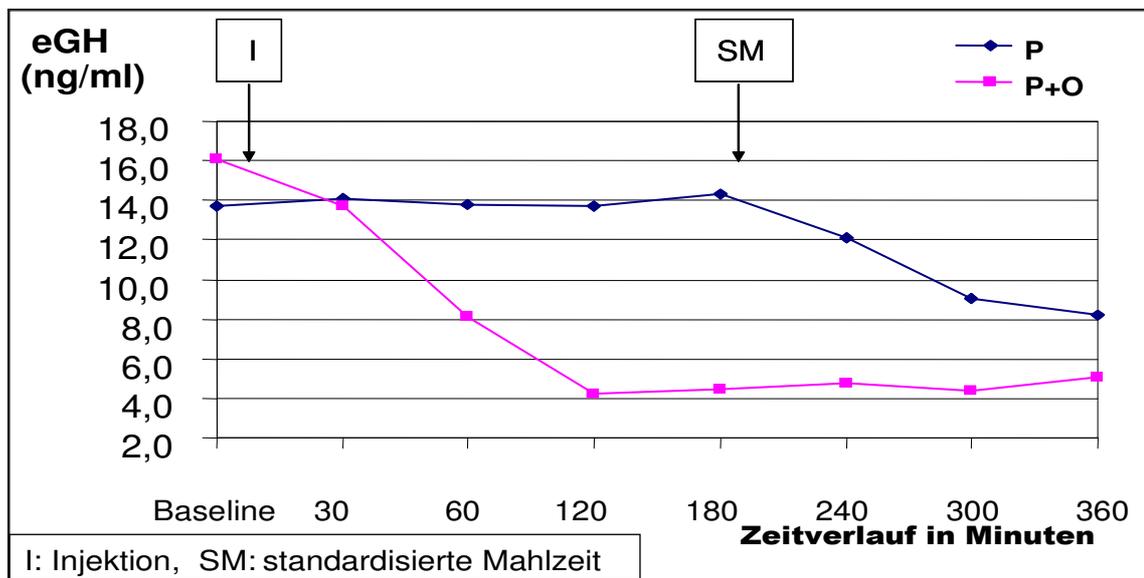


Abbildung 27: Profile des endogenen GH zum Vergleich der Wirkung von Pegvisomant alleine und in Kombination mit Octreotid (Injektion: P = Pegvisomant, P+O =

4 Ergebnisse

Pegvisomant und Octreotid) sowie zur Untersuchung der eGH-Wirksamkeit einer Mahlzeit unter der genannten Medikation.

Das eGH zum Zeitpunkt 180 Minuten in beiden Profilen unterscheidet sich mit $p = 0,04$ signifikant, das eGH zum Zeitpunkt 360 Minuten unterscheidet sich mit $p = 0,09$ nicht signifikant voneinander.

Tabelle 9: Verlauf des eGH, Median und Range im Vergleich nach Pegvisomant und nach Pegvisomant und Octreotid im 6 stündigen Profil: Messungen vor Injektion, sowie nach 30, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten. Verabreichung der standardisierten Mahlzeit nach 180 Minuten

Profil	Zeit	Pegvisomant Median (Range)	Pegvisomant + Octreotid: Median (Range)
eGH (ng/ml)	Baseline	13,8 (3,3 - 18,9)	16,1 (3,3 – 19,7)
<u>Injektion</u>	30	14,1 (3,0 – 19,3)	13,7 (2,8 – 16,0)
	60	13,8 (3,0 – 17,5)	8,1 (2,4 – 12,9)
	120	13,7 (2,6 – 17,7)	4,2 (0,9 – 9,9)
	180	14,4 (3,0 – 24,3)	4,5 (0,6 – 12,2)
<u>Mahlzeit</u>	240	12,1 (2,9 – 20,1)	4,8 (1,2 – 11,8)
	300	9,1 (1,5 – 13,6)	4,4 (1,0 – 11,4)
	360	8,2 (1,3 – 15,9)	5,1 (1,2 – 10,3)

4.2.3 Blutglukose–Profil

Die basalen Werte der Blutglukose unterschieden sich nicht signifikant voneinander: Median und Range der Nüchtern-Blutglukose: (P) 89,5 mg/dl (68 - 104) (P+O) 91 mg/dl (73-120).

In den alleinigen Pegvisomant-Profilen blieb der BZ aller 6 Patienten in den ersten 180 Minuten konstant bei 86,5 mg/dl und stieg nach der Mahlzeit

4 Ergebnisse

kurzfristig an: 141 mg/dl (89 – 202) bei der Messung nach 240 Minuten. Danach kam es zu einem Absinken des BZ auf 125,5 mg/dl (83 – 165) nach 300 Minuten und auf 106,5 mg/dl (83 – 143) nach 360 Minuten.

Demgegenüber kam es bei den Profilen nach Pegvisomant und Octreotid zu einem deutlich höheren Blutglukoseanstieg sowie einem verzögerten postprandialen Abfall. Der Verlauf stellte sich wie folgt dar: 60 Minuten nach den Injektionen lag der BZ bei 79 mg/dl (53 – 104), nach 180 Minuten war er mit 105 mg/dl (Range: 85 – 109) geringfügig angestiegen. Eine Stunde nach der Mahlzeit, zum Messzeitpunkt 240 Minuten, war der BZ auf 144 mg/dl (Range: 91 – 198) angestiegen, nach 300 Minuten erreichte er mit 164 mg/dl (Range: 126 – 237) sein Maximum. Erst drei Stunden nach der Mahlzeit begann der BZ auf 157 mg/dl (Range: 92 – 214) abzusinken. Siehe hierzu Abbildung 28.

Der Unterschied des BZ nach 360 Minuten zwischen P und P+O ist mit $p=0,02$ signifikant.

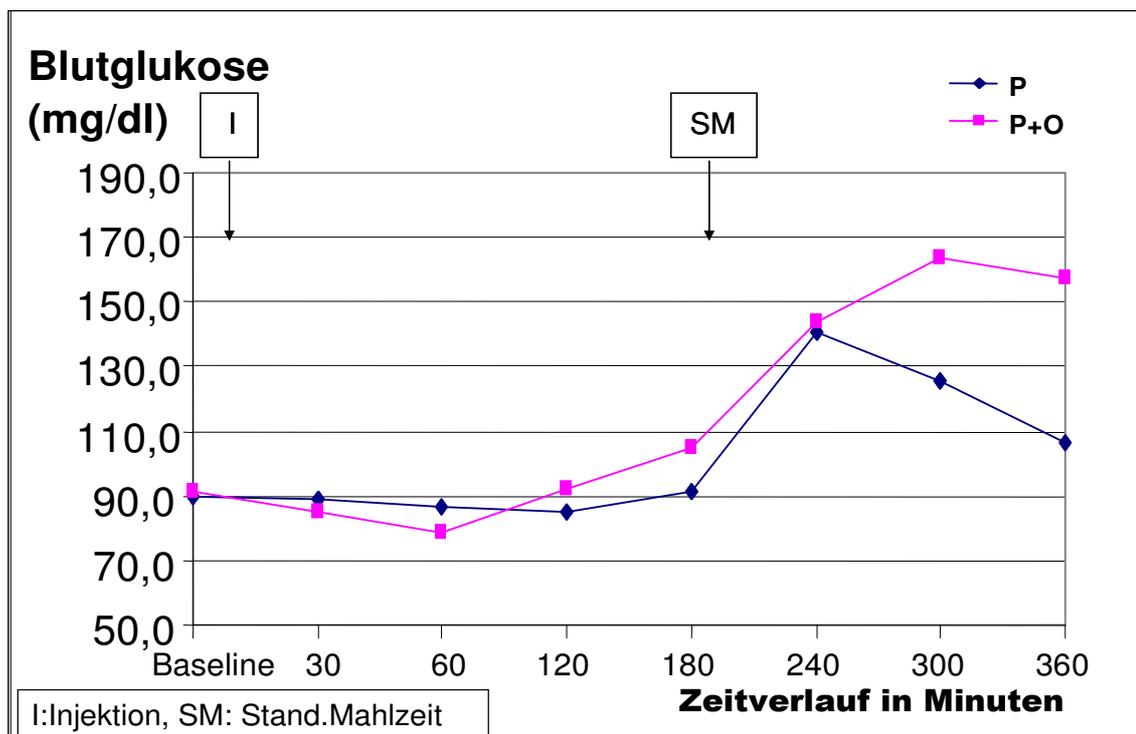


Abbildung 28: Verlauf der medianen Blutglukose zum Vergleich der kurzfristigen Wirkung von Pegvisomant (P) allein und in Kombination mit Octreotid (P+O) auf den Blutglukosespiegel vor und nach einer Mahlzeit.

4.2.4 Insulin-Profil

Die Ergebnisse der Insulin-Bestimmung in beiden Profilen zeigen einen deutlichen Unterschied in der kurzfristigen Insulinverfügbarkeit nach der Mahlzeit: Postprandial wird nach P+O signifikant weniger Insulin freigesetzt.

Wie in Abbildung 29 dargestellt kam es nach der Mahlzeit beim Pegvisomant-Profil zu einem Anstieg des Insulins von 5,35 $\mu\text{E/ml}$ (3 – 22) auf ein Maximum von 77,65 $\mu\text{E/ml}$ (3,3 – 224) zum Messzeitpunkt 240 Minuten. Danach erfolgte ein kontinuierliches Absinken des Insulins bis 360 Minuten auf 33,5 $\mu\text{E/ml}$ (21,3 – 77). Im Vergleich dazu kam es bei der Kombination von Pegvisomant und Octreotid zu einem geringeren und verzögerten Insulin-Anstieg: Eine Stunde nach der Mahlzeit war Insulin von 4,85 $\mu\text{E/ml}$ (3 – 14) auf 9,6 $\mu\text{E/ml}$ (3 – 18) gestiegen. Zum Messzeitpunkt 300 Minuten betrug Insulin 23,5 $\mu\text{E/ml}$ (13 – 51) und nach einer weiteren Stunde 47,5 $\mu\text{E/ml}$ (13,6 – 80).

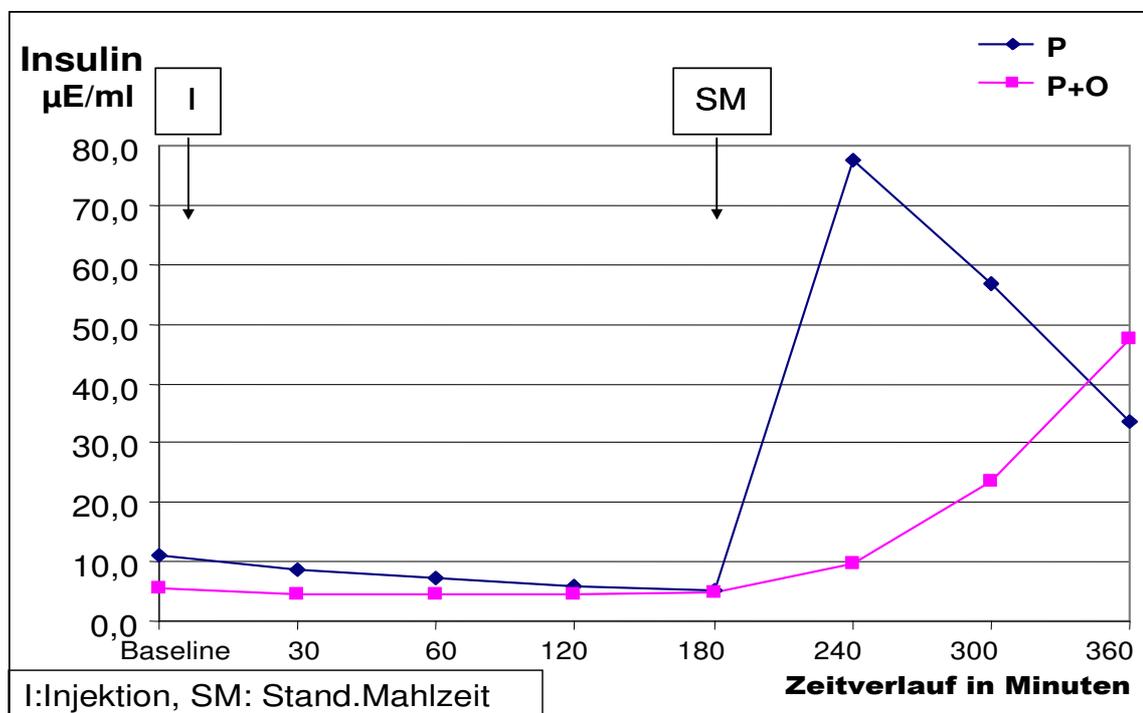


Abbildung 29: Verlauf des medianen Insulins zum Vergleich der kurzfristigen Wirksamkeit von Pegvisomant (P) und Pegvisomant mit Octreotid (P+O) auf die Insulinverfügbarkeit vor und nach einer Mahlzeit.

5 Diskussion

Bei Akromegalie kann nur ein Teil der Patienten durch die bisherigen Therapieoptionen geheilt werden. Die in Deutschland zur Verfügung stehenden Medikamente wurden seit 2003 durch den GH Rezeptor Antagonisten Pegvisomant, erweitert, der in einigen Studien zuvor eine viel versprechende Effektivität aufweisen konnte [21], [35], [47], [82] In dieser Arbeit wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pegvisomant bei Patienten untersucht, die bisher nicht erfolgreich behandelt werden konnten oder die eine andere Medikation nicht vertragen haben. Die Patienten wurden zwischen 2003 und 2005 mit Pegvisomant behandelt Bei allen konnte durch die Therapie mit Pegvisomant eine Besserung der laborchemischen und klinischen Aktivitätsparameter der Akromegalie erreicht werden.

5.1 Diskussion der Methoden

Patientenkollektiv

In die Untersuchung wurden akromegale Patienten eingeschlossen, bei denen durch eine konventionelle Therapie mit Operation, Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga weiterhin keine Normalisierung erreicht werden konnte.

Die Patienten wurden nach engen Kriterien ausgewählt, um eine möglichst gute Aussagekraft über die Wirksamkeit des Medikaments bei der Patientenzielgruppe zu erhalten. Diese Kriterien orientierten sich an zuvor durchgeführten Studien [21], [35], [47], [82] und erklären die geringe Patientenzahl, wodurch die Auswertung der Ergebnisse nur mit deskriptiver Statistik möglich ist. Die individuell nötige Dosis wurde nach den IGF-I Werten titriert, somit konnte eine ausreichende Medikation entsprechend der einzelnen Verläufe gewährleistet werden. Die Betreuung der Patienten erfolgte über 12 bis 14 Monate, folglich kann eine Beschreibung der verschiedenen individuellen Patientenverläufe gut dargestellt werden.

Fragebogen und klinische Untersuchung

Der verwendete Fragebogen (PASQ) zu Erfassung von typischen klinischen Symptomen thematisierte fünf häufige Beschwerden bei aktiver Akromegalie. Er wurde analog zu dem Fragebogen strukturiert, der in der Pilotstudie zu Pegvisomant verwendet wurde [82].

Durch den Fragebogen wurde eine gezielte Anamnese der klinischen Aktivität der Erkrankung und der Beeinträchtigung des Patienten hierdurch erleichtert. Auch eine Veränderung der Symptomatik im Therapieverlauf kann anhand der Skalierung besser erfasst werden. Allerdings wurde der Fragebogen nur als ein Teil der Anamneseerhebung eingesetzt, da gezielte Fragen nach anderen Symptomen zur Untersuchung der individuellen Krankheitsverläufe notwendig sind. Dies gilt besonders in Bezug auf die Erfassung von Nebenwirkungen der Medikation. Die Aussagekraft der Anamnese in Bezug auf die Aktivität der Akromegalie sollte allerdings nicht überbewertet werden, da Symptome wie Schmerzen oder Erschöpfung stark von der psychosozialen Situation des Patienten abhängig sind.

Bei der klinischen Untersuchung standen, im Zusammenhang mit der Akromegalie, neben der allgemeinen internistischen Untersuchung besonders die Kontrolle von Ringgröße und Körpergewicht sowie die Messung von Blutdruck und Puls im Vordergrund.

Die Ringgröße wurde in der Pilotstudie als Maß für die Weichteilschwellung verwendet [82] und hat eine größere Aussagekraft als der persönliche Eindruck der Patienten in der Anamnese. Eine Messung im Therapieverlauf ermöglicht eine quantitative Beurteilung der Wassereinlagerung im Gewebe. Allerdings sind die charakteristischen Veränderungen der Hände bei Akromegalie nicht nur auf die Weichteilschwellung, sondern auch auf ein irreversibles Knochen- und Knorpelwachstum zurückzuführen. Daher kann die Ringgröße, auch bei kontrollierter Akromegalie, nur begrenzt reduziert werden.

Das Körpergewicht ist nicht geeignet, um die klinische Aktivität der Akromegalie zu erfassen, da hierbei weniger die Gesamtmasse des Körpers, sondern dessen Zusammensetzung relevant ist. Die Bestimmung des Blutdrucks hat zum Ziel, die häufig mit Akromegalie assoziierte arterielle Hypertonie zu erfassen und im Verlauf der Therapie zu beurteilen, aber ein Maß für die Aktivität der Erkrankung ist dies nicht.

Labor- und technische Untersuchung

Bei der Behandlung der Akromegalie mit einem GH-Rezeptorantagonisten hat die Bestimmung des Wachstumsfaktors IGF-I zur Kontrolle der Wirksamkeit die größte Aussagekraft [6]. Dieser Parameter wurde bei allen Patienten vor Therapiebeginn und regelmäßig im Verlauf der Behandlung mit Pegvisomant bestimmt. Die Auswertung des IGF-I-Verlaufes in Bezug zur oberen Alters- und Geschlechtsbezogenen Normgrenze (ULN, xULN) bietet hierbei einen deutlichen Vorteil.

Eine Bestimmung des endogenen GH zeigt demgegenüber die Aktivität der verbliebenen somatotropen Adenomzellen an. Im Therapieverlauf mit dem rekombinanten GH Pegvisomant kann das endogene GH zwar kein sinnvoller Parameter für eine biochemische Heilung sein, aber durch eine regelmäßige Kontrolle kann eine starke Aktivitätszunahme des Hypophysenadenoms frühzeitig erfasst werden und eventuell Hinweise auf ein Wachstum des Adenoms geben. Inwieweit eine routinemäßige Bestimmung des endogenen GH unter Pegvisomant sinnvoll ist, sollte in weiteren Studien untersucht werden. In diesem Zusammenhang wird auch der Stellenwert eines zweistündigen eGH-Profiles bzw. eines Glukose-Suppressionstests geprüft werden.

Inwieweit andere, mit dem Wachstumshormon assoziierte Parameter wie ALS, IGFBP3 oder GHBP in Bezug auf die Aktivitäts-Kontrolle der Akromegalie sinnvoll und durchführbar sind, wird zurzeit noch untersucht.

Weitere endokrinologische und blutchemische Laborparameter wurden vor allem zur Erfassung von Nebenwirkungen des Medikaments bestimmt: Eine Kontrolle der Leber-Transaminasen ist wichtig, da es unter Pegvisomant in Vorstudien gelegentlich zu einem Transaminasen-Anstieg gekommen ist [21], [47], [82]. Veränderungen der Glukose Toleranz können durch die Verlaufskontrolle von Nüchtern Blutglukose und HbA1c erfasst werden [21], [47], [74]. Inwieweit dies auch, durch einen oralen Glucose-Toleranz-Test ergänzt werden sollte, bliebe zu untersuchen.

Um ein, in einer Vorstudie beschriebenes [47], mögliches Adenomwachstum unter der Pegvisomant Therapie frühzeitig zu erkennen, wurden vor Therapiebeginn und im Verlauf regelmäßig MRT bzw. CT-Untersuchungen der Sellaregion durchgeführt. Zur Beurteilung von intracranielem Tumorwachstum ist das MRT weitaus geeigneter als das CT.

Die sonographische Kontrolle der Gallenblase auf Konkremente ist nach Umstellung von einer SA- auf eine Pegvisomant-Therapie wichtig, denn unter SA kann es zu Cholezystolithiasis kommen [59]. Eine Motilitätszunahme der Gallenblase nach Absetzen der SA kann folglich zu akuter Cholestase und Cholezystitis führen.

Profil-Studie

In einer Vorstudie wurde an gesunden männlichen Probanden der Effekt einer 6-tägigen Pegvisomant- bzw. Octreotid-Verabreichung auf die Freisetzung gastrointestinaler Hormone und auf den BZ nach einem OGTT sowie nach einer standardisierten Mahlzeit untersucht. Es wurde Insulin, Cholezystokinin, Pankreatisches Polypeptid und Glukose bestimmt, um den Einfluss von Pegvisomant bzw. Octreotid auf diese Hormone und auf die Glukosetoleranz zu prüfen [66]. Eine andere Studie prüfte, ob der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant eine durch den GH-Exzess ausgelöste Insulinresistenz bei akromegalien Patienten verbessern kann [74].

Eine weitere Studie untersuchte die Auswirkung des SA Lanreotide Autogel auf die Glukosetoleranz und die Insulinresistenz bei Akromegalie. Hier wurden Insulin und Glukose nüchtern sowie nach einem OGTT bestimmt [79].

Zur besseren Beurteilung der kurzfristigen Auswirkungen des Medikaments bzw. einer Kombination führten wir sechsstündige Profile nach Pegvisomant mit oder ohne zusätzliches Octreotid durch. Hier wurden Effekte auf die Sekretion von endogenem GH und Insulin sowie auf den Verlauf der Blutglukose nach einer standardisierten Mahlzeit an Patienten mit Wachstumshormonexzess untersucht. Zwei der Patienten hatten eine bekannte Glukosetoleranzstörung (Diabetes mellitus).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Klinischer Verlauf

In der placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Pilotstudie [35] kam die Auswertung des Fragebogens zu dem Ergebnis, dass es bezogen auf die Weichteilschwellung, die exzessive Schweißneigung und auf die Erschöpfung zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome in der mit Pegvisomant behandelten Patientengruppe gekommen war. Bestätigend wurde anhand des Fragebogens in der aktuellsten Studie zur Pegvisomant Therapie in Deutschland [77] (Anwendungsbeobachtung) über signifikante Verbesserungen bei Weichteilschwellung, Kopf- und Gelenkschmerzen sowie beim allgemeinen Gesundheitszustand berichtet.

In unserer Untersuchung gaben anhand des Fragebogens zwei bis vier der sieben Patienten bei den verschiedenen Beschwerden eine deutliche Verbesserung der klinischen Akromegalie-Symptome an. Besonders deutlich war dies bei Kopfschmerzen, Weichteilschwellung und Erschöpfung. Auch eine verminderte Beeinträchtigung der Patienten durch die Symptome wurde deutlich.

Bei allen Untersuchungen konnte durch den Fragebogen eine Verbesserung der klinischen Symptome unter Pegvisomant dargestellt werden, wenn auch der Stellenwert der einzelnen Symptome variiert.

Die Bewertung der eigenen Beschwerden anhand einer Skala fiel den meisten Patienten nicht leicht. Die allgemeine Befindlichkeit der Patienten, ihre psychosoziale Situation und andere Faktoren spielten bei der Einschätzung des Schweregrades eines Symptoms eine offensichtliche Rolle. Dies galt besonders für Schmerzempfinden und Erschöpfung. In der Beurteilung der klinischen Aktivität der Akromegalie sollten die Aussagen der Patienten bezüglich einzelner Symptome darum nicht überbewertet werden. Trotzdem hat eine ausführliche Anamnese und gezielte Befragung der Patienten einen wichtigen Platz in der Verlaufsbeobachtung.

Die Ringgröße als Maß für die Weichteilschwellung hat im Therapieverlauf bei fast allen Patienten abgenommen. Es kann bei unserer Untersuchung davon ausgegangen werden, dass bei den entsprechenden Patienten unter der Pegvisomant Therapie ein deutlicher Rückgang der Weichteilschwellung erfolgt ist. Eine ähnliche Beobachtung war in der Pilotstudie gemacht worden: Abhängig von der angewendeten Pegvisomant-Dosis konnte die Ringgröße im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant gesenkt werden [35].

Eine Rückbildung der knöchernen Veränderungen an den Fingern ist allerdings nicht möglich. Dies zeigte sich auch bei der Bestimmung der Ringgröße: Das größte Hindernis beim Überstreifen der Mess-Schablone war der Knöchel des Proximalen Intephalangeal-Gelenkes. Ein drastischer Rückgang der Ringgröße kann somit weder vom Patienten noch vom Arzt erwartet werden.

Laborergebnisse: IGF-I / endogenes GH

Im Verlauf der Therapie mit Pegvisomant konnte bei allen Patienten der Wachstumsfaktor IGF-I signifikant gesenkt werden. 3 von 7 Patienten erhielten die maximale Tagesdosis (20 mg / Tag). Bei 3 von 7 Patienten wurde eine kontinuierliche Normalisierung des IGF-I ($xULN \leq 1,0$) erreicht. Diese

Ergebnisse bestätigen die in der Literatur vorbeschriebenen Beobachtungen: In der 12-wöchigen Pilotstudie wurde über eine signifikante IGF-I-Reduktion in der Pegvisomantgruppe bezogen auf die Plazebo-Gruppe berichtet [82]. Eine Normalisierung des IGF-I wurde dosisabhängig (bis 20 mg / Tag) bei einem Großteil der Patienten erreicht. Auch folgende Studien beschreiben bei allen behandelten Patienten eine signifikante IGF-I-Reduktion. Aber auch unter der maximalen Tagesdosis (40 mg / Tag) konnte eine Normalisierung nicht bei allen Patienten erreicht werden [10], [48].

Anhand ihres IGF-I-Verlaufes können drei Patienten als unter Pegvisomant dauerhaft und kontinuierlich geheilt betrachtet werden. Bei zwei Patienten kam es im Verlauf zu einzelnen, leicht erhöhten IGF-I-Werten und bei einer Patientin wurden sehr stark schwankende IGF-I-Werte gemessen (xULN: Min/Max= 0,37/1,56). Bei dieser konnten die IGF-I-Werte während des Beobachtungszeitraumes nicht dauerhaft und kontinuierlich normalisiert werden. Unter einer später durchgeführten Dosisanpassung auf 30 mg Pegvisomant wurde bei der Patientin eine stabile IGF-I-Normalisierung erreicht. Ein weiterer Patient (GK) konnte im Verlauf der Pegvisomant-Therapie nicht geheilt werden. Auch bei ihm wurden starke Schwankungen der Messwerte beobachtet. (xULN: Min/Max= 1,01/2,41). Bei ihm kam es zwar zu einer deutlichen Reduzierung des IGF-I, aber nur einmal wurde ein normaler IGF-I Wert gemessen. Bei diesem Patienten waren einzelne Ausreißer der IGF-I-Werte auf Fehler bei der s.c. Applikation zurückzuführen. Die inzwischen mögliche Bestimmung des Pegvisomant-Spiegels wurde während dieser Arbeit noch nicht durchgeführt.

Die Verläufe unserer Patienten zeigen deutlich, dass es bei regelmäßigen Messungen im Verlauf der Therapie deutliche Schwankungen der IGF-I-Werte geben kann. Fraglich ist, ob es deshalb sinnvoll wäre, bei allen Patienten zur Therapiekontrolle grundsätzlich IGF-I-Kontrollen alle 4 bis 8 Wochen durchzuführen, oder ob man dies nur in den ersten 6 Monaten empfiehlt und danach in größeren Abständen kontrolliert. Im Verlauf gemessene erhöhte IGF-I-Werte könnten dann in kürzerem Abstand überprüft werden. In den ersten

Monaten nach abgesetztem Depot SA (alle unsere Patienten waren damit vorbehandelt) muss auch bedacht werden, dass noch nicht ausgewaschenes Depot SA einen zusätzlichen synergistischen Therapieeffekt hat. Ein plötzlicher IGF-I-Wiederanstieg in den ersten Therapiemonaten kann durch die „SA-Auswaschung“ erklärt werden und eine entsprechende Pegvisomant Dosis-Anpassung erforderlich machen. Auch müsste diskutiert werden, wie sporadisch leicht erhöhte IGF-I-Werte (xULN zwischen 1,1 und 1,3) in der Beurteilung des Therapieerfolges bewertet werden sollen. Hierbei könnte eine mangelhafte Compliance der Patienten durch fehlerhafte Applikation eine Rolle spielen und durch Pegvisomant Spiegelbestimmungen überprüft werden. Des Weiteren muss dargestellt werden, dass die Pegvisomant-Dosis in der vorliegenden Untersuchung nicht ausgereizt wurde. In den ersten Jahren war man wegen der hohen Kosten und aufgrund von mangelnden Informationen bezüglich des Nebenwirkungsspektrums sehr zurückhaltend bei Dosierungen über 20 mg / Tag. Inzwischen wird bei mangelhaftem Therapieerfolg mit weiterhin erhöhten IGF-I-Werten bis zu einer Tagesdosis von bis zu 40 mg titriert [77].

Das endogene GH stieg beim Median der Patienten im Verlauf der Therapie auf ein Plateau von $< 17 \mu\text{g/l}$ an. Bei einem Patienten kam es allerdings zu einem im Vergleich dazu viel stärkeren Anstieg auf Werte über $40 \mu\text{g/l}$. Hier wurde auch ein Wachstum des Adenoms im MRT festgestellt. Die Studie von Colao 2006, in der das eGH mit der gleichen Methode bestimmt wurde, berichtet über einen leichten, nicht signifikanten Anstieg des eGH [10]. Die Beurteilung des endogenen GH muss immer vor dem Hintergrund der physiologischen Schwankungen der GH Freisetzung erfolgen. Fraglich ist, welchen Stellenwert die eGH-Kontrolle unter einer Pegvisomant-Therapie hat.

Laborergebnisse: Glukose und HbA1c

Da bei Akromegalie eine Senkung von kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf die Mortalität eine wichtige Rolle spielt, ist der Effekt einer Pegvisomant-Therapie auf den Glukosestoffwechsel ein wichtiger Punkt.

Bei Akromegalie-Patienten kann eine gestörte Glucosetoleranz, aufgrund einer GH-bedingten Insulinresistenz gefunden werden. Unter einer erfolgreichen SA Therapie verbessert sich mit der GH-Senkung zwar die Insulinresistenz aber SA wirken ihrerseits durch eine Hemmung der Insulin-Sekretion diabetogen [61]. Patienten, bei denen unter SA-Therapie erhöhte Nüchtern glukose-Werte und ein erhöhtes HbA1c festgestellt wird und die nicht erfolgreich mit oralen Antidiabetika behandelt werden können, kommen für eine Umstellung auf den GH Rezeptor Antagonisten Pegvisomant in Frage. Der, durch die GH-Antagonisierung gesenkte IGF-I-Spiegel, wirkt sich positiv auf die Insulinresistenz aus, gleichzeitig bleibt die Insulin-Sekretion unbeeinflusst [22], [74].

Vor Therapieumstellung von Somatostatinagonisten (SA) auf Pegvisomant hatten fünf Patienten eine normale Glucosetoleranz und zwei Patienten einen diagnostizierten und mit oralen Antidiabetika behandelten, Diabetes mellitus mit HbA1c Werten über 7,8 %. Durch die Umstellung von SA auf Pegvisomant konnte bei diesen Patienten eine deutliche Verbesserung der Glukosetoleranz erreicht werden. Der Nüchtern glukose Wert wurde normalisiert (unter 120 mg/dl). Der HbA1c wurde nach 12-monatiger Therapie auf 6,6 % reduziert. Zusätzlich konnte die antidiabetische Medikation reduziert werden. In einigen anderen vorherigen Studien war über ähnlich günstige Auswirkungen der Pegvisomant-Therapie auf die Glukosetoleranz berichtet worden [21], [22], [48], [66]. Auch aktuelle Untersuchungen bestätigen diesen Effekt [10], [77].

Zur Klärung der Frage, ob durch eine Therapieumstellung auf Pegvisomant metabolisch bedingte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vermindert werden können, ist allerdings ein längerer Beobachtungszeitraum ebenso wie eine große Patientengruppe nötig. Hierbei kann eine multizentrische, deutschlandweite Datenerhebung wie das Akromegalie-Register ein sinnvolles Instrument sein [73].

Nebenwirkungen

Bei einem Teil unserer Patienten kam es zu folgenden Nebenwirkungen der Pegvisomant Therapie: Lipohypertrophie am Injektionsort, leichtes Erythem an der Injektionsstelle, Zunahme von Kopfschmerzen, Transaminasen-Anstieg und in einem Fall ein Adenomwachstum. Alle genannten Nebenwirkungen sind in anderen Studien zur Sicherheit von Pegvisomant beschrieben worden [82]. Zur Lipohypertrophie gab es 2006 eine aktuelle Veröffentlichung [50]. Hier wird zur Prophylaxe ein konsequenter Wechsel der Injektionsstellen empfohlen. Dasselbe sollte auch bei Erythem erfolgen. Bei zunehmenden Kopfschmerzen wurde in der Literatur ein Adenomwachstum als mögliche Ursache durch das MRT ausgeschlossen [77]. In der Pilotstudie wurde bei einem Patienten ein starker Transaminasen-Anstieg beschrieben, der bei Absetzen von Pegvisomant reversibel war und beim erneuten Therapieversuch wieder auftrat [82]. Eine aktuelle Untersuchung ergab, dass sich über das 3-fache erhöhte Transaminasen bei einem Teil der betroffenen Patienten unter fortgeführter Pegvisomant-Behandlung spontan wieder normalisierten [77].

Adenomwachstum:

Bei einem nicht bestrahlten Patienten kam es während der Pegvisomant-Therapie zu einer Größenzunahme des Hypophysenadenoms. Bei diesem Patienten war auch ein vergleichsweise starker Anstieg des endogenen GH festgestellt worden. In einer vorherigen Studie war bei fast allen Patienten unter Pegvisomant keine signifikante Änderung des Tumorumfanges beschrieben worden. Bei 2 von 131 Patienten wurde über ein Tumorumfangswachstum berichtet, das allerdings schon vor Therapieumstellung begonnen hatte [48]. Eine aktuelle Studie berichtet über 12 Fälle von Tumorumfangswachstum bei 229 Patienten, davon konnten bei Reevaluation 5 Fälle nicht bestätigt werden und bei drei Patienten wurde ein schon vor Therapieumstellung begonnenes Tumorumfangswachstum dokumentiert. Bei zwei Patienten wurde ein geringes Wachstum ohne klinische Relevanz und bei 2 ein Rebound der Tumorumfangsgröße nach SA-induzierter

Volumenminderung festgestellt. Diese 4 Patienten waren nicht vorbestrahlt worden [77].

Zurzeit wird unter Pegvisomant-Therapie eine regelmäßige MRT-Kontrolle etwa alle 6 Monate empfohlen [53]. Fraglich ist, inwieweit ein starker Anstieg des endogenen GH ein Indikator, nicht nur für eine verstärkte Aktivität des Adenoms, sondern eventuell auch für ein Größenwachstum sein könnte. Dies könnte in der Zukunft weiter untersucht werden, da eine engmaschige eGH-Bestimmung unter ökonomischen Gesichtspunkten und aufgrund der geringeren Belastung des Patienten einer engmaschigen MRT-Untersuchung vorzuziehen wäre.

Bei der Kontrolle des Tumorumens könnte in Zukunft auch eine Kombinationstherapie von Pegvisomant und SA eine Rolle spielen. Hierzu gab es in der Vergangenheit schon eine viel versprechende Untersuchung [47].

Profil-Studie

In der Vorstudie an gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Pegvisomant im Gegensatz zu Octreotid keinen Einfluss auf gastrointestinale Hormone und auf die Glukosetoleranz hat [66].

Die andere Studie zeigte, dass eine durch den GH-Exzess ausgelöste Insulinresistenz bei akromegalen Patienten unter Pegvisomant verbessert werden konnte [74].

Auch wurde in einer weiteren Studie festgestellt, dass durch den SA Lanreotide Autogel die Funktion der Betazellen des Pankreas und somit die Insulinfreisetzung signifikant gehemmt wird, ohne die Insulinresistenz zu beeinflussen [79].

Das eGH aller durch uns untersuchten Patienten verlief in den Pegvisomant-Profilen (Profil P) bis zur Mahlzeit auf einem konstant hohen Niveau und wurde in den drei Stunden nach der Mahlzeit signifikant gesenkt. In den Profilen nach Pegvisomant und Octreotid (Profil P+O) wurde das endogene GH nach der

Medikamenten-Applikation innerhalb von 120 Minuten hochsignifikant auf ein konstant niedriges Niveau gesenkt. Die Nahrungsaufnahme führte zu keiner weiteren Reduktion des eGH. Im Vergleich der beiden Profile zeigt sich die Hemmung der eGH-Sekretion durch den SA Octreotid im Profil P+O und es wird deutlich, dass diese im Profil P durch die Nahrungsaufnahme ebenfalls reduziert wird. Somit zeigt sich also, dass das eGH auch unter Pegvisomant einer SA-Therapie zugänglich ist. Eine Kombinationstherapie ist damit grundsätzlich möglich und kann bei Adenomwachstum und zur Pegvisomant-Einsparung (hohe Kosten) bei sehr hohen Dosen Anwendung finden.

Der Vergleich der Insulin-Verläufe in beiden Profilen zeigt im nüchternen Zustand kaum Unterschiede, aber nach der Mahlzeit weist das Profil P+O einen deutlich verzögerten und geringeren Anstieg des Insulins auf. Dieser signifikante Unterschied in der Insulinverfügbarkeit wird auch am Verlauf der Blutglukose deutlich. Hier zeigt sich im Profil P eine BZ-Kurve mit kurzfristigem Anstieg auf 141 mg/dl innerhalb der ersten postprandialen Stunde und folgendem deutlichen Abfall innerhalb der zweiten und dritten Stunde nach der Mahlzeit. Dieser Verlauf entspricht eher einer physiologischen Reaktion, wohingegen im Profil P+O eine gestörte Glukosetoleranz mit höherem BZ und verzögertem Abfall offensichtlich wird.

5.3 Ausblick

Für Patienten, die mit herkömmlichen nichtmedikamentösen und medikamentösen Methoden nicht ausreichend therapiert werden konnten, hat diese Entwicklung große Bedeutung. In der Zukunft wird es dadurch gelingen, bei einem Großteil der Patienten eine Kontrolle der Akromegalie zu erreichen. Das Ziel, möglichst allen Patienten eine gute Heilungschance zu ermöglichen, wird in Zukunft noch besser erreichbar sein, wenn Pegvisomant als Teil einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Medikamenten zum Einsatz kommen wird.

Aufgrund der hohen direkten und indirekten Kosten einer Pegvisomant-Behandlung und aufgrund der fehlenden Unterdrückung des GH-Exzesses und des Adenomwachstums, wird eine Pegvisomant-Monotherapie hauptsächlich nur bei Patienten angewendet, die mit konventionellen Methoden nicht geheilt werden können.

Derzeit laufende Studien untersuchen die Möglichkeit, Pegvisomant mit herkömmlichen Medikamenten wie Dopaminagonisten oder Somatostatinanaloga zu kombinieren. So könnten die verschiedenen Wirkmechanismen auf beiden Ebenen - der GH-Freisetzung und -Wirkung - kombiniert werden. Kosten für die Medikation und Kontrolluntersuchungen (MRT) könnten eingespart werden und die Compliance der Patienten würde verbessert werden, da möglicherweise keine tägliche Applikation der Medikamente mehr nötig wäre.

6 Zusammenfassung

Die durch einen Wachstumshormon-Exzess ausgelöste, seltene Krankheit Akromegalie ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden. Im Krankheitsverlauf sind die Patienten von Entstellung sowie von einer Reihe stark beeinträchtigender Symptome betroffen. Nur ein Teil der Patienten kann durch die bisherigen Therapieoptionen - Operation, Bestrahlung und medikamentöse Behandlung - geheilt werden. Die zur Verfügung stehenden Medikamente wurden seit 2003 durch das rekombinante Pegvisomant, einem GH-Rezeptor-Antagonisten, ergänzt. In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pegvisomant bei Patienten untersucht, die nach Operation, Bestrahlung und medikamentöser Therapie mit Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga immer noch eine aktive Akromegalie aufwiesen.

Im Rahmen einer Multicenterstudie sowie einer Anwendungsbeobachtung behandelten wir insgesamt 7 Patienten über 12 bis 14 Monate mit Pegvisomant, um die Wirkung des Medikaments auf den Wachstumsfaktor IGF-I, auf das endogene Growth Hormone (eGH), auf die Adenomgröße sowie auf die klinischen Symptome zu prüfen.

Durch die Behandlung mit Pegvisomant wurde das IGF-I im Verlauf der Therapie bei allen Patienten signifikant gesenkt. Bezogen auf den individuell gültigen Normbereich (ULN) des IGF-I kam es zu einer hochsignifikanten Reduktion und Normalisierung des Medianen xULN unter Therapie mit Pegvisomant ($p = 0,0002$ nach 6 Monaten Therapie). Bei allen Patienten wurde das xULN durch die Pegvisomant-Behandlung hochsignifikant gesenkt. Nach Umstellung der medikamentösen Therapie von Somatostatinanaloga auf Pegvisomant kam es bei allen Patienten zu einem Anstieg des eGH. Der mediane Verlauf des eGH in den ersten 7 Monaten zeigte einen Anstieg bis auf einen Höchstwert von 16 ng/ml, um danach bis zum 14. Behandlungsmonat auf einen Bereich von 11,3 bis 13,7 ng/ml abzufachen. Bei einem der Patienten

kam es zu einem deutlich stärkeren Anstieg des eGH auf Werte bis über 70 ng/ml.

Bezüglich des Adenoms konnte im Therapieverlauf bei fünf von sieben Patienten keine Veränderung im Bereich der Hypophyse festgestellt werden. Bei einem Patienten, dessen Tumor nicht vorbestrahlt gewesen war, kam es zu einer Größenprogredienz im Durchmesser des Adenoms von 17 auf 19 mm. Ein anderer Patient wies im Verlauf der Therapie eine Größenregredienz des Adenom-Durchmessers von 7 auf 4 mm auf. Dieser Patient war 9 Jahre zuvor bestrahlt worden. Durch die Behandlung mit Pegvisomant kam es bei allen 7 Patienten zu subjektiven Verbesserungen und messbaren Veränderungen der klinischen Aktivität der Erkrankung. So konnte bei sechs von sieben Patienten eine Abnahme der Ringgröße als klinischer Parameter für die Weichteilschwellung festgestellt werden. Des Weiteren konnte nach Umstellung von Somatostatinanaloga auf Pegvisomant eine deutliche Verbesserung der Blutglukosestoffwechsellage nachgewiesen werden. Bei allen Patienten kam es 6 Monate nach Umstellung auf Pegvisomant zu einem Absinken der Nüchtern-Blutglukose. Bei zwei Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich dies auch an einer HbA1c-Reduktion im Therapieverlauf.

Bei einem Teil unserer Patienten kam es zu folgenden Nebenwirkungen der Pegvisomant-Therapie: Lipohypertrophie am Injektionsort, leichtes Erythem an der Injektionsstelle, Zunahme von Kopfschmerzen, Transaminasen-Anstieg und in einem Fall ein Adenomwachstum. Alle genannten Nebenwirkungen sind in anderen Studien zur Sicherheit von Pegvisomant beschrieben worden. Daher sind eine regelmäßige Bestimmung der Adenomgröße mittels MRT sowie eine Kontrolle der Transaminasen im Verlauf der Therapie sinnvoll. Bei zwei Patienten wurde einige Monate nach Umstellung von Somatostatinanaloga auf Pegvisomant eine Cholezystektomie aufgrund einer akuten Cholezystitis notwendig. Beide hatten eine seit Jahren bekannte asymptomatische Cholezystolithiasis gehabt. Im Rahmen der Therapie-Umstellung von Somatostatinanaloga auf Pegvisomant sollte daher eine sonografische

Gallenblasenuntersuchung erfolgen. Unter der Pegvisomant-Therapie wurden in unserer Studie keine ernststen Nebenwirkungen beobachtet.

Bei 6 Patienten wurde des Weiteren eine Profil-Studie über je zweimal 6 Stunden durchgeführt, um kurzfristige Einflüsse von Pegvisomant, mit und ohne das Somatostatinanalogon Octreotid, auf das eGH und auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu ermitteln. Hierzu wurden den nüchternen Patienten nach einer basalen Blutabnahme die entsprechenden Medikamente injiziert und im weiteren Verlauf alle 60 Minuten Blut abgenommen. Nach 180 Minuten nahmen die Patienten eine standardisierte Mahlzeit zu sich.

Die basalen Werte des eGH unterschieden sich in beiden Profilen nicht signifikant voneinander. In den Pegvisomant-Profilen blieb das eGH aller 6 Patienten in den ersten 180 Minuten konstant bei mittleren 13,9 ng/ml und wurde in den drei Stunden nach der Mahlzeit signifikant ($p < 0,05$) auf einen Tiefpunkt von medianen 8,2 ng/ml gesenkt. In den Profilen nach Pegvisomant und Octreotid wurde bei allen 6 Patienten das endogene GH nach 120 Minuten hochsignifikant ($p < 0,01$) auf einen Tiefpunkt von medianen 4,2 ng/ml gesenkt. Danach blieben die Spiegel des endogenen Wachstumshormons stabil auf diesem niedrigen Niveau. Es kam zu keiner weiteren Absenkung des eGH durch die Nahrungsaufnahme. Die basalen Werte der Blutglukose unterschieden sich nicht signifikant voneinander: In den alleinigen Pegvisomant-Profilen blieb der BZ aller 6 Patienten in den ersten 180 Minuten konstant und stieg nach der Mahlzeit kurzfristig an. Danach kam es zu einem kontinuierlichen Absinken des BZ. Demgegenüber kam es bei den Profilen nach Pegvisomant und Octreotid zu einem deutlich höheren Blutglukoseanstieg sowie einem verzögerten postprandialen Abfall. Die Ergebnisse der Insulin-Bestimmung in beiden Profilen zeigten einen deutlichen Unterschied in der kurzfristigen Insulinverfügbarkeit nach der Mahlzeit. Postprandial wurde nach Pegvisomant und Octreotid ein signifikant geringerer Insulinspiegel nachgewiesen.

7 Anhang

7.1 Diagnose der Akromegalie

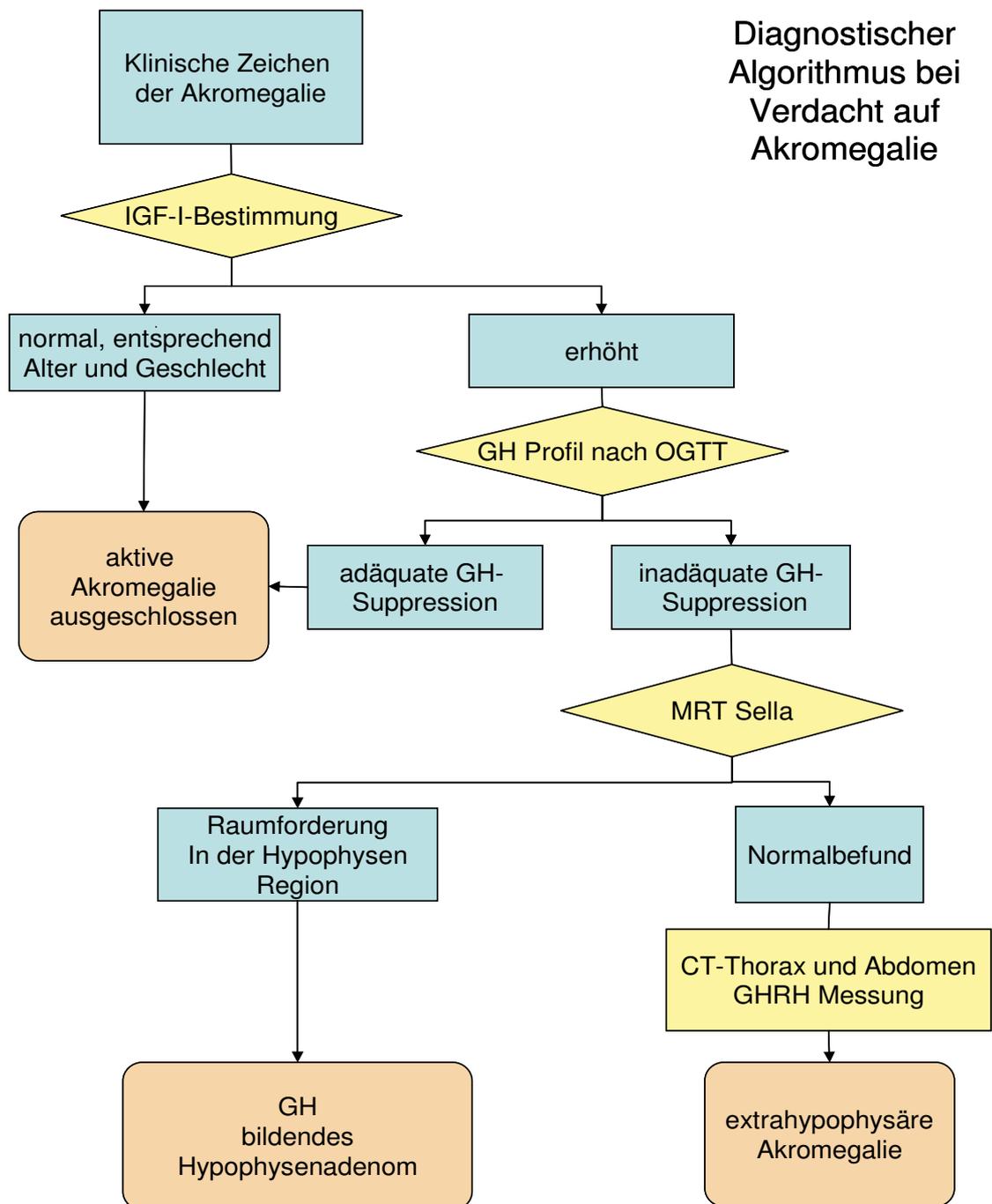


Abbildung 30: Diagnostischer Algorithmus [53].

7.2 Therapie der Akromegalie

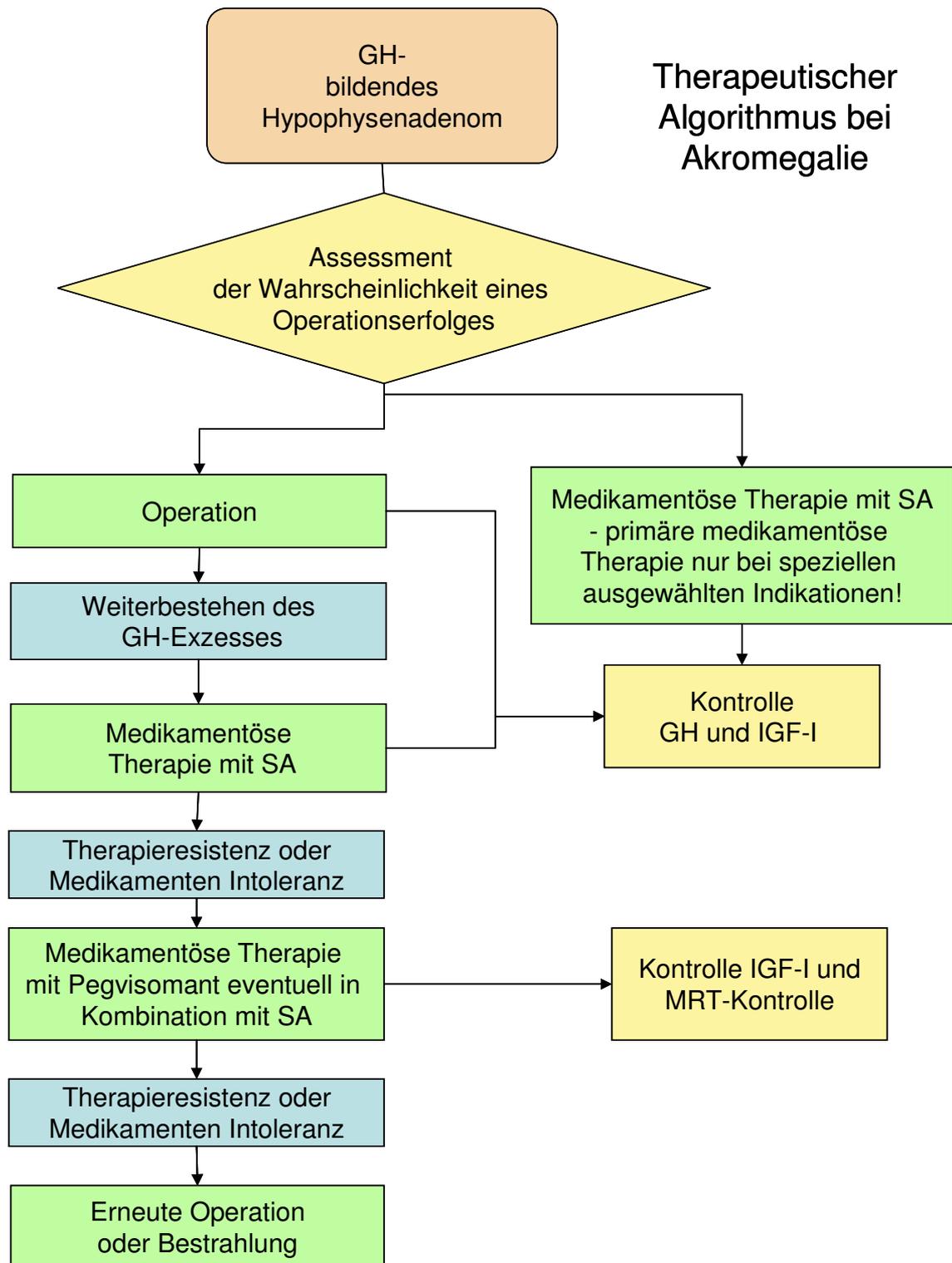


Abbildung 31: Therapeutischer Algorithmus [53].

7.3 Medikamentöse Behandlung der Akromegalie

Tabelle 10: Wirkstoffe mit Applikationsart (s.c. = subkutan, i.m. = intramuskulär, p.o. = per os), Dosierung sowie Tagestherapiekosten des jeweiligen Präparates „Rote Liste“ Stand 2009

Substanz (Präparat)	Appl.	Übliche Dosierungen	Tagestherapiekosten
Dopaminagonisten			
Bromocriptin (Pravidel®)	p.o.	täglich 10 – 30 mg	2,55 – 7,65 €
Quinagolid (Norprolac®)	p.o.	täglich 75 – 300 µg	2,03 – 7,47 €
Cabergolin (Dostinex®)	p.o.	wöchentlich 1 mg – 4,5 mg	2,53 – 11,58 €
Somatostatinanaloga			
Octreotid (Sandostatin®)	s.c.	täglich 300 – 1.500 µg	47,77 – 231,98 €
Octreotid LAR (Sandostatin LAR®)	i.m.	monatlich 10 – 30 mg	41,91 – 88,75 €
Lanreotid Autogel (Somatuline Autogel®)	s.c.	monatlich 60 – 120 mg	41,78 – 88,77 €
GH-Rezeptorantagonist			
Pegvisomant (Somavert®)	s.c.	täglich 10 – 20 mg	100,45 – 197,98 €

7.4 Patientenmonographien

7.4.1 Patient GK, 56 Jahre

Beim Patienten GK wurde 1972 eine Akromegalie diagnostiziert. Die transsphenoidale Operation des Makroadenoms erfolgte 1972, ein zweiter Eingriff zur Entfernung des Tumorrestgewebes wurde 1974 vorgenommen. Aufgrund der weiterhin stark erhöhten Wachstumshormonwerte wurde der Patient 1976 konventionell bestrahlt. Die medikamentöse Behandlung erfolgte bis 1992 mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin. Dann wurde der Patient auf Somatostatinanaloga umgestellt: Sowohl Lanreotid als auch Octreotid wurden in verschiedenen Darreichungsformen angewendet. Unter keiner medikamentösen Therapie konnte das Wachstumshormon normalisiert werden: Vor der Therapie-Umstellung auf Pegvisomant im April 2003 lag das mittlere GH bei 6,7 ng/ml und das IGF-I bei 636 ng/ml (xULN: 2,35).

Weitere Diagnosen des Patienten:

Komplette Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus, Schlafapnoe, schwere Arthropathie, beidseitige Coxarthrose mit Z.n. beidseitiger Hüftgelenks-TEP 1996, Cholezystolithiasis, Struma nodosa Grad I mit Autonomie, beidseitige Schwerhörigkeit.

Substitutionstherapie bei Hypophyseninsuffizienz:

Desmopressin 2 Hübe / Tag

L-T4 150 µg / Tag

Hydrocortison 40 mg / Tag

Testosteron depot 250 mg i.m. alle 3 Wochen

7.4.2 Patientin SM, 44 Jahre

Bei der Patientin SM wurde 1985 eine Akromegalie diagnostiziert. 1985 und 1986 erfolgten drei transsphenoidale Hypophysenoperationen mit anschließender Bestrahlung 1986. Medikamentös wurde die Patientin bis 2001 mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin in Kombination mit dem Somatostatinanalogon Octreotid behandelt, danach mit Octreotid alleine. 2002 erfolgte die Umstellung auf Lanreotid. Unter keiner medikamentösen Therapie konnte das Wachstumshormon normalisiert werden: Vor der Therapie-Umstellung auf Pegvisomant im März 2003 lag das mittlere GH bei 5,8 ng/ml und das IGF-I bei 493 ng/ml (xULN: 1,61).

Weiter Diagnosen der Patientin:

partielle Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz bezüglich der corticotropen und thyreotropen Achse, Uterusmyom 2002, 2 Hämangiome in der Leber.

Substitutionstherapie bei Hypophyseninsuffizienz:

L-T4 100 µg / Tag

Hydrocortison 15 mg / Tag

7.4.3 Patient GT, 27 Jahre

Beim Patienten GT wurde im Juni 2000 eine Akromegalie diagnostiziert. Der Patient hatte zuvor über ein Jahr ein Akrenwachstum besonders an Händen und Füßen bemerkt, auch traten Lücken zwischen den Zähnen auf. Weitere Symptome waren: verstärkte Müdigkeit, Kopfschmerzen sowie ein Libido- und Potenzverlust. Die transssphenoidale Operation des Makroadenoms erfolgte 2000. Postoperativ wurde im MRT Tumorrestgewebe um die A. Carotis interna und weiterhin stark erhöhte Wachstumshormonwerte festgestellt. Deshalb wurde der Patient zuerst mit dem Dopaminagonisten Cabergolin behandelt. Nach initial gutem Ansprechen auf diese Therapie wurde im November 2000 wieder erhöhte Werte beim Wachstumshormon festgestellt. Der Patient wurde auf Somatostatinanaloga umgestellt: Zuerst Lanreotid in steigender Dosierung, ab 2001 dann Octreotid. Ein Therapieversuch mit dem zusätzlich verordneten Dopaminagonisten Quinagolid scheiterte aufgrund von Vasospasmen. Unter keiner medikamentöser Therapie konnte das Wachstumshormon normalisiert werden: vor Therapie-Umstellung auf Pegvisomant im März 2003 lag das mittlere GH bei 4,3 ng/ml und das IGF-I bei 642 ng/ml (xULN: 1,83).

Weitere Diagnosen des Patienten:

Alimentärer Eisenmangel

Weitere Medikation:

Jodid 200 µg / Tag

7.4.4 Patientin EA, 50 Jahre

Bei der Patientin EA wurde Anfang 1998 eine Akromegalie diagnostiziert. Die Patientin litt zuvor über 6 Monate an massiven Kopfschmerzen. Die transssphenoidale Operation des Makroadenoms erfolgte 1998 im Klinikum Ingolstadt. 1999 wurde aufgrund eines GH-Anstiegs ein Rezidiv festgestellt und Anfang 2000 eine konventionelle Bestrahlung durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die medikamentöse Therapie mit dem Somatostatinanalogon Octreotid. 2002 wurde die Behandlung auf Lanreotid umgestellt. Die Therapie mit Somatostatinanaloga konnte eine weitgehende Normalisierung der biochemischen Aktivität der Akromegalie erreichen: so lag im Dezember 2003 das GH bei 1,9 ng/ml und das IGF-I bei 266 ng/ml (xULN: 0,91). Allerdings klagte die Patientin weiterhin über starke Kopfschmerzen unklarer Genese und Erschöpfung. Auch konnte der Diabetes mellitus Typ II unter der Behandlung mit Somatostatinanaloga nicht ausreichend eingestellt werden: So lag der HbA1c vor Therapie-Umstellung auf Pegvisomant im Dezember 2003 bei 7,8 %, der Nüchternblutzucker war mit 169 mg/dl erhöht.

Weitere Diagnosen der Patientin:

Partielle Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz bezüglich der corticotropen und gonadotropen Achse, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ II, Struma diffusa Grad I, Schlafapnoe in Rückenlage, Depression.

Substitutionstherapie bei Hypophyseninsuffizienz:

Hydrocortison 20 mg / Tag

Estradiolvalerat, Medroxyprogesteronacetat (Indivina)¹

Weitere Medikation:

Enalapril 40 mg / Tag

HCT 12,5 mg / Tag

Atorvastain 10 mg / Tag

Metformin 850 mg / Tag

Amitriptylin 75 mg / Tag

Zopiclon 7,5 mg zur Nacht

7.4.5 Patient RC, 42 Jahre

Beim Patienten RC wurde im September 1992 eine Akromegalie diagnostiziert. Ein Röntgenbild des Schädels, wegen eines Fahrradunfalls gemacht, zeigte Auffälligkeiten, die in weiteren Untersuchungen abgeklärt wurden. Die transsphenoidale Operation des Makroadenoms wurde im November 1992 durchgeführt. Ein Wiederauftreten der klinischen Symptome wie Schwitzen, Kopfschmerzen, Erschöpfung und Weichteilschwellung 1993, sowie ein erneuter Anstieg von GH, IGF-I und Prolaktin im März 1994 führten zur Diagnose eines Tumorrezidivs, das auch im MRT nachgewiesen werden konnte. 2002 wurde der Patient bestrahlt. Die medikamentöse Therapie erfolgte von 1995 bis 1998 mit dem Somatostatinanalogon Lanreotid, danach bis 2003 mit Octreotid, von 1998 bis 2002 in Kombination mit dem Dopaminagonisten Quinagolid. Unter keiner medikamentösen Therapie konnte das Wachstumshormon normalisiert werden: Vor der Therapie-Umstellung auf Pegvisomant im Dezember 2003 lag das mittlere GH bei 6,8 ng/ml und das IGF-I bei 570 ng/ml (xULN: 1,86).

Weitere Diagnosen des Patienten:

Partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bezüglich der corticotropen und gonadotropen Achse, Leberhämangiome, Struma diffusa.

Substitutionstherapie bei Hypophyseninsuffizienz:

Hydrocortison 30 mg / Tag

Testosteron Gel 50 mg / Tag

7.4.6 Patient BZ, 53 Jahre

Beim Patienten BZ wurde 1983 eine Akromegalie diagnostiziert. Zuvor wies der Patient über 7 Jahre Symptome auf. Die transsphenoidale Hypophysenoperation zur Adenektomie erfolgte im Dezember 1983. Danach blieben die Wachstumshormonwerte weiterhin erhöht. Eine Bestrahlung wurde seitens des Patienten abgelehnt. Die medikamentöse Behandlung erfolgte bis 2003 mit Lanreotid, von 1996 bis 1998 in Kombination mit dem

Dopaminagonisten Bromocriptin. Unter keiner medikamentösen Therapie konnte das Wachstumshormon normalisiert werden: Vor der Therapie-Umstellung auf Pegvisomant im Mai 2004 lag das mittlere GH bei 6,0 ng/ml und das IGF-I bei 365 ng/ml (xULN: 1,35)

Weitere Diagnosen des Patienten:

Partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bezüglich der gonadotropen Achse, Cholezystolithiasis, Nierenzysten beidseits, benigne Prostatahyperplasie, Hämorrhoiden Grad I-II, rezidivierende depressive Störung.

Substitutionstherapie bei Hypophyseninsuffizienz:

Testosteron-Depot 250 mg i.m. alle 3 Wochen

7.4.7 Patient SN, 64 Jahre

Beim Patienten SN wurde 1978 eine Akromegalie diagnostiziert, nachdem einem Vertreter des Hausarztes die akromegale Physiognomie des Patienten aufgefallen war. Rückblickend hatte der Patient seit 10 Jahren eine Vergrößerung der Hände, eine Vergrößerung der Gesichtszüge und eine Zunahme der Schuhgröße von 41 auf 43 bemerkt. 1978 erfolgten zwei Operationen des Makroadenoms. Eine konventionelle Bestrahlung wurde 1995 durchgeführt. Der Patient wurde 1980 bis 1990 mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin behandelt. Danach wurde er auf das Somatostatinanalogon Lanreotid umgestellt. 2004 wurde ein Therapiversuch mit Octreotid und, im Rahmen einer Studie, mit SOM 230 gemacht. Unter keiner medikamentösen Therapie konnte das Wachstumshormon normalisiert werden: Vor der Therapie-Umstellung auf Pegvisomant im Oktober 2004 lag das GH bei 2,6 ng/ml und das IGF-I bei 343 ng/ml (xULN: 1,44). Auch konnte der Diabetes mellitus Typ II unter der Behandlung mit Somatostatinanaloga nicht ausreichend eingestellt werden: So lag der HbA1c im September 2004 bei 9,2 %, der Nüchtern-Blutzucker war mit 332 mg/dl stark erhöht.

Weitere Diagnosen des Patienten:

Partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bezüglich der gonadotropen Achse, Diabetes mellitus Typ II b, 1994: chronisch aggressive Hepatitis unklarer Genese, Zustand nach endoskopischer Papillotomie bei Cholezystolithiasis. 2000: Cholezystektomie bei perforierter Cholezystitis mit eitriger Peritonitis.

Substitutionstherapie bei Hypophyseninsuffizienz:

Testoviron-Depot 250 mg i.m. alle 3 Wochen

Weitere Medikation:

Metformin 850 mg 1 - ½ - ½

7.5 IGF-I-Normwerte nach Brabant

Tabelle 11: alters- und geschlechts-entsprechende Referenzwerte für IGF-I (Bestimmung mit Nichols-Advantage) Brabant 2003 [7].

Table 4. S-IGF-I ($\mu\text{g/l}$) reference ranges for the Nichols Advantage[®] at ages 1–19 years (A) and 20 to 75–80 years (B). Values were calculated from the fitted polynomial models (see Results section, fig. 1 and table 3)

A	Age, years																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Total (fig. 1a)																			
+2 SD	154	151	159	176	203	239	284	336	395	457	518	572	614	638	639	615	581	548	519
+1 SD	101	98	104	118	139	168	204	248	297	349	401	448	485	506	506	486	456	427	402
Mean	60	58	63	73	89	111	140	175	215	259	302	342	373	391	391	374	348	324	303
-1 SD	31	30	33	40	51	68	90	117	149	184	220	252	278	294	294	279	258	238	220
-2 SD	13	12	14	18	26	37	52	72	96	124	152	179	200	212	213	201	183	167	153
Males (fig. 1b)																			
+2 SD	136	133	138	152	173	203	240	285	336	392	449	504	552	588	608	608	586	554	524
+1 SD	90	87	91	102	119	143	173	210	253	300	349	396	438	470	487	487	468	440	414
Mean	54	53	55	63	76	95	119	149	184	223	264	304	340	367	382	382	365	341	319
-1 SD	29	28	30	35	44	58	76	99	127	159	193	226	256	279	292	292	278	257	239
-2 SD	13	12	13	16	22	31	44	62	83	107	134	162	186	205	216	216	204	187	172
Females (fig. 1c)																			
+2 SD	178	175	184	205	235	276	327	386	450	515	577	629	665	678	663	622	582	546	515
+1 SD	117	115	122	137	162	195	236	285	339	394	447	492	523	534	521	486	451	421	394
Mean	70	69	74	86	104	130	163	202	246	292	336	374	401	410	399	369	340	314	292
-1 SD	37	36	40	48	61	80	105	135	170	208	244	276	297	305	296	271	247	226	208
-2 SD	16	15	17	22	31	44	62	84	111	140	169	194	212	219	211	191	171	154	140
B	Age in years																		
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75–80							
Total (fig. 1a)																			
+2 SD	493	402	354	329	315	304	292	276	257	237	220	209							
+1 SD	380	303	263	242	230	221	211	198	183	167	153	144							
Mean	284	220	187	170	161	153	145	135	123	110	99	92							
-1 SD	205	153	127	113	106	100	94	86	77	67	59	54							
-2 SD	140	100	79	69	64	60	55	49	43	36	31	27							
Males (fig. 1b)																			
+2 SD	497	402	350	323	307	296	285	271	255	238	223	213							
+1 SD	391	309	265	242	228	219	210	199	186	172	159	151							
Mean	299	230	194	174	163	156	148	139	129	118	108	101							
-1 SD	222	165	135	120	111	105	99	92	84	75	68	63							
-2 SD	158	112	89	77	70	66	61	56	50	44	38	35							
Females (fig. 1c)																			
+2 SD	488	397	352	330	318	307	292	272	248	223	204	199							
+1 SD	371	294	257	239	229	220	208	192	172	152	137	133							
Mean	273	209	179	165	157	150	140	127	112	97	85	82							
-1 SD	192	141	117	106	100	95	88	78	67	56	48	45							
-2 SD	128	89	71	63	58	54	49	42	35	27	22	21							

7.6 Fragebogen zur Symptomatik

SIGNS AND SYMPTOMS OF ACROMEGALY

Listed below are symptoms that some patients experience. Read each one carefully. Please let us know how severe each symptom was during the past week including today.

	Absent		Mild		Moderate		Severe, not Incapacitating		Severe, Incapacitating
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
2. Perspiration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
3. Joint Pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
4. Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
5. Soft Tissue Swelling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

6. How would you rate your overall health status based on your problems with the above-mentioned symptoms?

0 = Worst Possible						10 = Best Possible				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>										

Abbildung 32: Fragebogen (Signs and Symptoms Questionnaire) des Studienprotokolls SOMAV 9119-001

8 Literaturangaben

- [1] Ayuk J, Clayton R.N. et al. (2004)
Growth Hormone and Pituitary Radiotherapy, But Not Serum Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations, Predict Excess Mortality in Patients with Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 89(4): 1613-17

- [2] Bates AS, Van't Hoff W et al. (1995)
Does treatment of acromegaly affect life expectancy?
Metabolism 44(suppl 1):1-5

- [3] Baumann G. (2001)
Growth hormone binding protein. Review
J Pediatr Endocrinol Metab. 14(4):355-75

- [4] Ben-Shlomo A, Melmed S (2003)
The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 88(3):963-8

- [5] Bibliotheka augustana / Mueum virtuale (2007)
Amenophis IV (Echnaton): ca. 1360 v. Chr. Museum: Berlin, Ägyptisches Museum
www.fh-augsburg.de Bibliotheka augustana / Mueum virtuale
Stand am 14.03.07

- [6] Bidlingmaier M, Wu Z, Strasburger CJ (2001)
Pegvisomant: erster Wachstumshormon-Rezeptorantagonist
Deutsches Ärzteblatt Jg. 98 Heft 9

- [7] Brabant (2003)
Serum IGF-I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay
Hormone Research;60(2);53-60

- [8] Brevetti et al. (2002)
Early vascular alterations in acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 87(7):3174-9.

- [9] Clemmons DR et al (2003)
Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm.
J Clin Endocrinol Metab.88(10):4759-67
- [10] Colao A et al (2006)
Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance.
Eur J Endocrinol. 154(3):467-77.
- [11] Colao A, Ferone D et al. (2004)
Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management
Endocr Rev. 25(1):102-152
- [12] Colao A, Lombardi G (1998)
Growth-hormone and prolactin excess
Lancet 352(9138):1455-61
- [13] Corpas E, Harman SM, Blackman MR (1993)
Human GH and Human Aging
Endocr Rev.14(1):20-39
- [14] Cozzi R et al (2006)
Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage
J Clin Endocrinol Metab 91(4):1397-403
- [15] Cunningham BC, Ultsch M et al. (1991)
Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule
Science 254:821-825
- [16] Cushing (1909)
Partial hypophysectomy for acromegaly
Ann surg

- [17] Daly AF, Petrossians P, Beckers A (2005)
An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly
J Endocrinol Invest. 28(11 Suppl):67-9
- [18] De Gruyter (2002)
Pschyrembel Wörterbuch 259. Auflage Hypophyse
Pschyrembel Wörterbuch De Gruyter Verlag S. 759
- [19] De Gruyter (2002)
Pschyrembel Wörterbuch 259. Auflage somatotropes Hormon S. 1588
Pschyrembel Wörterbuch
- [20] de Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA (1992)
Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal
structure of the complex
Science. 255:306-312
- [21] Drake WM et al. (2001)
Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone
receptor antagonist
Eur J Endocrinol 145(4):451-6.
- [22] Drake WM et al. (2003)
Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with
acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant.
Eur J Endocrinol. 149(6):521-7.
- [23] Duncan E, Wass JA (1999)
Investigation protocol: acromegaly and its investigation
Clin Endocrinol (Oxf) 50(3):285-93
- [24] Faglia G, Arosio M, Bazzoni N (1992)
Ectopic acromegaly.
Endocrinol Metab Clin North Am.21(3):575-95
- [25] Ferone D et al. (2000)
Pharmacotherapy or surgery as primary treatment for acromegaly?
Drugs Aging. 17(2):81-92

- [26] Freda PU (2002)
Somatostatin analogs in acromegaly. Review
J Clin Endocrinol Metab. 87(7):3013-8.
- [27] Freda PU (2003)
Current concepts in the biochemical assessment of the patient with
acromegaly
Growth Horm IGF Res 13(4):171-84
- [28] Freda Pu et al (2004)
Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral
glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with
normal insulin-like growth factor-I levels
J Clin Endocrinol Metab 89(2):495-500.
- [29] Fuh G, Cunningham BC et al. (1992)
Rational Design of potent antagonists to the human GH Receptor
Science. 256:1677-1680
- [30] Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE (1991)
Sleep apnea in acromegaly
Ann Intern Med 115(7):527-32
- [31] Gutt B, Hatzack C, Morrison K, Pollinger B, Schopohl J (2001)
Conventional pituitary irradiation is effective in normalising plasma IGF-I
in patients with acromegaly
Eur J Endocrinol 144(2):109-16
- [32] Gutt B, Steffin B, Schopohl J (2005)
Pharmacotherapy of pituitary diseases
Internist (Berl) 46(10):1158-65
- [33] Gutt B, Wowra B, Alexandrov R, Uhl E, Schaaf L, Stalla GK, Schopohl J.
(2005)
Gamma-knife surgery is effective in normalising plasma insulin-like
growth factor I in patients with acromegaly.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 113(4):219-24

- [34] Hartmann ML et al. (1990)
Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy
J Clin Endocrinol Metab 70(5):1375-84
- [35] 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(8):2958-61
- [36] Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD (2004)
Factors Influencing Mortality in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab. 89(2):667-74
- [37] Hunziker UA, Wagner J, Zapf J (1994)
Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo
J Clin Invest 93(3):1078-86
- [38] 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(3):526-35.
- [39] Jaffe CA, Barkan AL (1994)
Acromegaly: recognition and treatment
Drugs 47:425-445
- [40] Jenkins PJ et al. (2000)
The pathology of median neuropathy in acromegaly
Ann Intern Med 133(3):197-201
- [41] Katznelson L et al. (2001)
Hypogonadism in patients with acromegaly. Data from the multi-centre acromegaly registry pilot study.
Clin Endocrinol (Oxf) 54(2):183-8
- [42] Lamberts SW et al. (1996)
Octreotide
N Engl J Med. 25;334(4):246-54.

- [43] Lamberts SWJ, van der Lely AJ et al. (1995)
Clinical and Medical Diagnosis of Acromegaly
Metabolism 44(suppl 1):15-17
- [44] Landis et al. (1989)
GTPase inhib. Mutations activate the alpha chain of Gs and stimulat.
Adenylcyclase in human pit. Tumors
Nature 340(6236):692-6
- [45] Lanzi R et al. (1999)
The control on growth hormone release by free fatty acids is maintained
in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 84(4):1234-8
- [46] Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung/der Magnet-
Resonanz-Tomographie (2000)
Gemäß Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer
Deutsches Ärzteblatt 39:2557-2568
- [47] Lely, Muller et al. (2001)
Control of tumor size and disease activity during co treatment with oct...
and pegvisomant
J Clin Endocrinol Metab
- [48] Lely, Trainer et al. (2001)
Long Term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth
hormone antagonist
Lancet
- [49] Li CH, Dixon JS (1971)
Human pituitary growth hormone. The primary structure of the hormone:
revision
Arch Biochem Biophys;146(1):233-6.
- [50] Maffei P et al (2006)
Lipohypertrophy in acromegaly induced by the new growth hormone
receptor antagonist pegvisomant.
Ann Intern Med. 15;145(4):310-2

- [51] Marie P (1886)
Sur deux cas d'acromegalie
Revue de Médecine
- [52] Melmed S (1995)
Growth Hormone
The Pituitary Blackwell Science pp.98-135
- [53] Melmed S (2006)
Medical Progress: Acromegaly
N Engl J Med 355(24):2558-73
- [54] Melmed S, Ho K et al. (1995)
Recent Advances in Pathogenesis, Diagnosis and Management of
Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab. 80(12):3395-402
- [55] Melmed S, Jackson I (1998)
Current Treatment Guidelines for Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab. 83(8):2646-52.
- [56] Minkowski O (1887)
Über einen Fall von Akromegalie
Berliner Klinische Wochenschrift 24:371-374
- [57] Minniti et al. (1998)
Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical
measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring
Clin Endocrinol (Oxf) 48(2):149-52
- [58] Molitch ME (1992)
Clinical Manifestations of acromegaly
Endocrinol Metab Clin North Am 21(3):597-614
- [59] Moschetta A et al. (2001)
Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-
bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic
patients during Sandostatin LAR.
Aliment Pharmacol Ther 15(2):181-5

- [60] Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, van der Lely AJ. (2004)
Growth hormone receptor antagonists
J Clin Endocrinol Metab.89(4):1503-11
- [61] Müller O.-A., Emons G, Fahlbusch R, Hensen J, Ranke MB, Stalla GK, Strasburger Ch J (2003)
Hypothalamus und Hypophyse, Akromegalie
Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, DGE (Hrsg) Thieme Verlag (S.13)
- [62] Newman et al. (1998)
Octreotide as primary therapy for acromegaly
J Clin Endocrinol Metab.83(9):3034-40
- [63] 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(3):379-87
- [64] Novonordisk (2007)
Humanes GH aus E-Coli
www.novonordisk.de/media Stand 14.03.07
- [65] Orme et al. (1998)
Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study
J Clin Endocrinol Metab. 83(8):2730-4
- [66] Parkinson C et al. (2002)
A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide responses to oral glucose and a standard mixed meal.
J Clin Endocrinol Metab. 87(4):1797-804.
- [67] 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(3):303-11

- [68] Pfitzer (2003)
Basisbroschüre Somavert
Produktinformation Somavert November 2003
- [69] Pfitzer (2007)
IGF-1: für die Wachstumshormon-Wirkung entscheidend
www.akromegalie.de (Pfitzer) Stand 15.03.07
- [70] Protein Data Bank (2007)
Humanes GH
www.rcsb.org/pdb Stand am 15.03.07
- [71] Quabbe HJ, Schilling E, Helge H. (1966)
Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults
J Clin Endocrinol Metab. 26(10):1173-7
- [72] Rajasoorya C, Holdaway IM et al. (1994)
Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly
Clin Endocrinol (Oxf). 41(1):95-102.
- [73] Reincke M, Petersenn S et al. (2006)
The German Acromegaly Registry: Description of the Database and Initial Results
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 114(9):498-505.
- [74] Rose, Clemmons (2002)
GHRA improves insulin resistance in acromegaly
GH&IGF-I research
- [75] Schmidt H (2007)
Pharmakologie und Toxikologie
Schattauer Verlag
- [76] Schopohl J, Gutt B (2001)
Therapy of pituitary diseases. What can be achieved with medication and hormones?
MMW Fortschr Med. 143(44):34-9

- [77] Schreiber I et al (2007)
Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study.
Eur J Endocrinol. 156(1):75-82
- [78] Sheppard MC (2003)
Primary medical therapy for acromegaly
Clin Endocrinol (Oxf) 58(4):387-99
- [79] Steffin B, Gutt B et al (2006)
Effects of the long-acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly
Eur J Endocrinol. 155:73-78
- [80] Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY (2003)
Interrelationship between the novel peptide Ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion
Endocrinolog 144(3):967-74
- [81] Thorner MO, Strasburger CJ, Wu Z, Straume M, Bidlingmaier M, Pezzoli SS, Zib K, Scarlett JC, Bennett WF (1999)
Growth hormone (GH) receptor blockade with a PEG-modified GH (B2036-PEG) lowers serum insulin-like growth factor-I but does not acutely stimulate serum GH.
J Clin Endocrinol Metab. 84(6):2098-103.
- [82] Trainer PJ, Drake WM et al. (2000)
Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant
N Engl J Med. 342:1171-1177
- [83] Wass JA (1997)
Evidence for the effectiveness of radiotherapy in the treatment of acromegaly
J Endocrinol. 155 Suppl 1:S57-8; discussion S67-71
- [84] Wikipedia (2007)
Rondo Hatton, From Wikipedia, the free encyclopedia
http://en.wikipedia.org/wiki/Rondo_Hatton Stand 03.2007

9 Curriculum Vitae

Name:	Luise Margaretha Goodwin
Geburtsdatum:	13. Mai 1975
Geburtsort:	Stuttgart
Ausbildung:	
1985 - 1995	Evangelisches Heidehof Gymnasium Stuttgart, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1995 - 1998	Ausbildung zur Pharmazeutisch-Technischen- Assistentin am Berufskolleg der Chemieschule Dr. Binder und in der Forum Apotheke, Stuttgart
2001	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig- Maximilians-Universität, München
2003	Physikum
2008	Staatsexamen
Krankenpflegepraktikum	
03 – 04 / 2002	Klinikum Dritter Orden, München-Nymphenburg, Abteilung für Innere Medizin
Famulaturen	
08/2003	Innere Medizin, Endokrinologie, Medizinische Klinik Innenstadt Klinikum der Ludwig-Maximilians- Universität, München
09/2005	Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern
08/2006	Allgemeinmedizinische Gemeinschafts-Praxis Dr. med. Grassl, München
03/2007	Anästhesie, Krankenhaus des Roten Kreuzes, München

Praktisches Jahr 08/2007 – 07/2008	
I Allgemeine Chirurgie	Maria-Theresia-Klinik, München
II Wahlfach: Neurologie	Städt. Klinikum München-Harlaching
III Innere Medizin	Klinikum Dritter Orden, München-Nymphenburg
Berufliche Tätigkeiten:	
1991 - 1994	Pflegehelferin in der Wohngruppenbetreuung körperlich und geistig schwer- und mehrfach behinderter Erwachsener. Anstalt Stetten im Remstal
1994 - 1997	Pflegehelferin in der häuslichen Alten- und Krankenpflege, Diakoniestation Stuttgart-Riedenberg
1998	Pharmazeutisch-Technische-Assistentin in der Forum Apotheke, Stuttgart
1998 - 2000	Pharmazeutisch-Technische-Assistentin in der Landwehr Apotheke, München
2000 - 2003	Pharmazeutisch-Technische-Assistentin in der Balde Apotheke München
Familie	
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder mit 10 und 5 Jahren

10 Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Jochen Schopohl danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche, kollegiale Betreuung und Unterstützung bei der Fertigstellung sowie für die Korrektur dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Bodo Gutt für die Einarbeitung in die Thematik und die Betreuung während meiner Tätigkeit, der gesamten Arbeitsgruppe Endokrinologie für die Hilfsbereitschaft und insbesondere den medizinisch-technischen Assistentinnen des endokrinologischen Labors in der Medizinischen Klinik für die stets freundliche Unterstützung.

Frau Dr. med. Birgit Steffin danke ich für die hervorragende freundschaftliche Betreuung bei der Fertigstellung dieser Arbeit, für viele Ermutigungen, für das wiederholte und geduldige Korrekturlesen und für die nötige moralische Unterstützung auch über die Landesgrenze hinweg.

Frau Baumann danke ich für ihre wertvolle Hilfsbereitschaft bei der Patientenbetreuung im endokrinologischen Funktionsraum.

Meinen Eltern und Brüdern gilt ein besonderer Dank für vielseitige Unterstützungen und Aufmunterungen zur Fertigstellung dieser Arbeit. Von ganzem Herzen danke ich meinem Ehemann Jürgen für seine liebevolle und geduldige Hilfe, vor allem bei der Kinderbetreuung. Ohne seine Unterstützung und sein „Rückenfreihalten“ das gesamte Studium hindurch wäre ich niemals so weit gekommen.