

---

# **Verträglichkeit und Wirksamkeit der medikamentösen Therapie der Akromegalie mit den Depot- Somatostatinanaloga Lanreotide Autogel<sup>®</sup> und Pasireotide LAR**

**Stephan Hoffmann**

---



2010

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

Verträglichkeit und Wirksamkeit der  
medikamentösen Therapie der Akromegalie mit den  
Depot-Somatostatinanaloga  
Lanreotide Autogel<sup>®</sup> und Pasireotide LAR

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

vorgelegt von  
Stephan Hoffmann

aus  
Tübingen  
2010

Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Priv.Doz. Dr. Susanna Berchtold-Dalla Pozza

Mitbetreuung durch

promovierte Mitarbeiter: Dr. Josefine Römmler, Dr. Birgit Steffin

Dekan: Prof. Dr. Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2010

## Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1 Klinik der Akromegalie	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie	7
1.4 Diagnose	8
1.5 Therapie	9
1.5.1 Operation	10
1.5.2 Medikamentöse Therapien	10
1.5.2.1 Dopaminagonisten	11
1.5.2.2 Wachstumshormonrezeptorblocker	11
1.5.2.3 Somatostatin und seine Analoga	12
1.5.3 Radiotherapeutische Bestrahlung	17
1.6 Ziel der Arbeit	18
2. PATIENTEN UND METHODEN	20
2.1 Patienten	20
2.1.1 Patienten der Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel	20
Patient E-H	20
Patient H-H	20
Patient I-U	21
Patientin A-H	21
Patient O-H	22
2.1.2. Patienten der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR	23
Patient T-A	23
Patient T-U	24
Patient E-O	24
2.2 Studienmedikation	25
2.3 Beobachtungsphase	26
2.3.1 Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel 120mg	26
2.3.2 Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR	30
2.4 Laborbestimmungen und Technische Untersuchungen	34
2.4.1 GH- und IGF-I Bestimmung	34
2.4.2 Parameter der Glukose-Toleranz-Bestimmung	34
2.4.3 Sonographie des Abdomens	35
2.5 verwendete Software	35

3. ERGEBNISSE	36
3.1 Studie mit Lanreotide Autogel®	36
3.1.1 Ergebnisse der einzelnen Patienten der Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel® 120mg	36
Patient E-H	36
Patient H-H	39
Patient I-U	42
Patientin A-H	45
Patient O-H	48
3.1.2 Zusammenschau der Ergebnisse der Studie mit Lanreotide Autogel®	52
3.2 Studie mit Pasireotide LAR	56
3.2.1 Ergebnisse der einzelnen Patienten	56
Patient T-A	56
Patient T-U	62
Patient E-O	67
3.2.2 Zusammenschau der Ergebnisse der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR	73
4. DISKUSSION	78
4.1 Diskussion der Ergebnisse der Studie mit Lanreotide Autogel®	78
4.2 Diskussion der Ergebnisse der Studie mit Pasireotide LAR	88
5. ZUSAMMENFASSUNG	92
LITERATURVERZEICHNIS	94
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	104
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	105
ANHANG	107
1. IGF-I alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte	107
2. Fragebogen zur Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel® 120 mg	109

## 1. Einleitung

Akromegalie ist eine seltene, aber schwere Erkrankung. Die erste Beschreibung, die das Krankheitsbild der Akromegalie aufzeigt, stammt aus dem Jahr 1886 und wurde von Philippe Marie [1853-1940] (57) verfasst. Er gab der Erkrankung den beschreibenden Namen: Akromegalie nach griech:  $\acute{\alpha}\kappa\rho\varsigma$ : Spitze, äußeres Ende, hier: Nase, Kinn, Extremitäten und  $\mu\acute{\epsilon}\gamma\alpha\varsigma$ ,  $-\lambda\omicron\varsigma$ : groß. Nach der Veröffentlichung der Krankheitsbeschreibung nahm das Interesse an dieser Erkrankung zu und nur ein Jahr später veröffentlichte Oskar Minkowski ebenfalls einen Fallbericht über Akromegalie (61) und brachte diesen mit der auch festgestellten Vergrößerung der Hypophyse in Zusammenhang, obwohl zu dieser Zeit die Funktion der Hypophyse noch weitestgehend unbekannt war.

### 1.1 Klinik der Akromegalie

Klinisch imponiert die Akromegalie äußerlich durch Wachstum des peripheren Skeletts und der ödematösen Anschwellung und Zunahme der Weichteile. Dabei kommt es besonders zum Wachstum der Schädelknochen, der Nase und des Unterkiefers mit dem daraus resultierenden Überbiss. Allgemein ist eine Vergrößerung der Gesichtszüge festzustellen, des Weiteren wachsen vor allem die Hände und die Füße. Vom Patienten bemerkt werden die Veränderungen oft durch nicht mehr passende Ringe und „zu klein gewordene“ Schuhe, auch eine schmerzhafteste Osteoarthropathie wird öfter beklagt. Ebenso kann das kardiovaskuläre System betroffen sein, wenn sich eine hypertrophe Kardiomyopathie ausbildet und Arrhythmien, Bluthochdruck und verstärkte Atherosklerose festgestellt werden. Im oberen Respirationstrakt treten Probleme auf, wenn sich durch das Wachstum der Zunge eine Makroglossie mit teilweiser Verlegung der Atemwege bildet. Die Zunahme der laryngealen Mukosa und die Verdickung der Stimmbänder können zu einer Veränderung der Stimme führen sowie zum Schlafapnoe-Syndrom. Periphere Parästhesien, ein Karpaltunnelsyndrom, Muskelschwäche und –schmerzen wie auch Muskelkrämpfe sind häufig. Oft sind metabolische Veränderungen beobachtbar: eine

erhöhte Insulinresistenz und Diabetes mellitus, Dyslipidämien und beschleunigter Knochenumbau. Außerdem bestehen auch häufig eine Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Hyperprolaktinämie, Hypogonadismus, Hypophyseninsuffizienz und Kolonpolypen. Sehr häufig sind Kopfschmerzen, vermehrte Schweißsekretion, leichte Ermüdbarkeit bis hin zur allgemeinen Erschöpfung, oft auch Hautveränderungen. Eine Zunahme von Malignomen wird noch kontrovers diskutiert. Je nach Größe und Lage des Hypophysenadenoms kommt es zu Gesichtsfeldeinschränkungen aufgrund der Kompression des Nervus opticus im Chiasma opticum. Führt man aufgrund dieser Symptomatik ein MRT oder ein hochauflösendes CT durch, so findet sich radiologisch fast immer eine Vergrößerung der Hypophyse. (43, 6, 47, 28, 29, 44, 70, 9, 48, 82, 60, 73)

## 1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von Akromegalie auf eine Million Einwohner liegt bei 50-70 Fälle. Es treten jährlich etwa 3-4 Fälle/ 1 000 000 Einwohner neu auf (82, 60, 47, 73). Die Krankheit bleibt oft mehrere Jahre unentdeckt, doch hat sich die Zeitspanne zwischen Erkrankung und Diagnose in den letzten Jahren deutlich verringert, sie liegt aber auch zur Zeit noch bei 7-8 Jahren (43, 82). Es gibt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf das Erkrankungsrisiko, Männer wie Frauen sind gleichermaßen betroffen. Dabei liegt der Gipfel der Erkrankung liegt in der 4. bis 5. Lebensdekade (82, 60). Tritt die Akromegalie bereits im Jugendalter auf, bevor die Wachstumsfugen verschlossen sind, bildet sich das Krankheitsbild des Gigantismus (62).

Je nach Ausprägung der Akromegalie besteht unbehandelt ein 2- bis 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (43, 42, 76, 73, 82, 15, 28), die Lebenserwartung ist um 10 Jahre verkürzt (68). Wenn die Akromegalie zugleich mit einer Kardiomyopathie einhergeht, bedeutet dies eine drastische Verschlechterung der Prognose: die Überlebenszeit ab Diagnosestellung liegt dann unter 10 Jahren (82). Haupttodesursachen sind bei Akromegalie kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von malignen Tumorerkrankungen (42, 70).

Durch die adäquate Behandlung der Akromegalie stellt sich die Prognose signifikant besser dar. Wenn therapeutisch ein GH-Wert unter 2 ng/dl (42, 43, 34, 70) und ein

alters- und geschlechtsspezifisch normalisiertes IGF-I (Insulin-like Growth Faktor I) erreicht werden, sind bezüglich der Mortalität kaum noch Unterschiede zur Normalbevölkerung auszumachen. Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass selbst unter adäquater Therapie weiterhin eine erhöhte Sterblichkeit gegenüber der Gesamtbevölkerung besteht, wenn alle Todesursachen mit betrachtet werden (23). Erst die neueren Therapieansätze mit Somatostatinanaloga nach transssphenoidaler Operation lassen diese Differenz zur Gesamtbevölkerung kleiner werden.

### 1.3 Ätiologie

In den meisten Fällen entsteht die Akromegalie durch eine chronische Überproduktion von Wachstumshormon in der Hypophyse. Als Ursache dafür konnte in über 95% der Fälle ein benignes Adenom im Hypophysenvorderlappen nachgewiesen werden. (70, 44, 15, 73, 26). Die restlichen Fälle verteilen sich auf verschiedene ektope endokrine Tumore wie z.B. manche Lungentumore oder auch Dünndarmkarzinoide, sehr selten konnten auch GHRH-produzierende Tumoren als Ursache festgestellt werden. Physiologischerweise unterliegt die Freisetzung des Wachstumshormons einem Tag-Nacht-Rhythmus: tagsüber wird kaum Hormon freigesetzt, nachts -getriggert durch den „slow-wave“-Schlaf in den Schlafphasen III und IV- wird 2/3 der gesamten Tagessekretion freigesetzt. Dadurch bleiben 70-80% der 24 Stunden-Periode unterhalb der diagnostisch relevanten Grenzen. Beim akromegalen Patienten aber wird durchgehend Wachstumshormon pulsatil freigesetzt ohne erkennbare Wach-Schlaf-Steuerung (70). Normalerweise unterliegt dabei die Freisetzung hauptsächlich der Kontrolle durch GHRH (Growth-Hormone Releasing Hormone = Steuerhormon des Hypothalamus zur Freisetzung von Wachstumshormon) und Somatostatin als Inhibitor, hinzu kommen weitere Steuerkreise, die auf die Freisetzung von Wachstumshormon wirken wie cholinerge und adrenerge Stimuli, Östrogene, TRH (Thyreotropin-Releasing Hormone = Steuerhormon des Hypothalamus zur Freisetzung von TSH [Thyreoidea-Stimulierendes Hormon]), Glukocortikoide und Opioide. Sowohl IGF-I als auch das Wachstumshormon selbst wirken inhibitorisch durch negative Rückkopplung auf den Hypothalamus und die Hypophyse und damit auf die Sekretion von Wachstumshormon (47). Auch die Ernährung beeinflusst die Steuerung durch

Fettsäuren und Glukose (70). Durch diese Regelkreise wirken GH und IGF-I auch auf den Glukosestoffwechsel, wo sie antagonistisch bzw. sensibilisierend mit Insulin in Wechselwirkungen treten (84, 74, 25). Diese Kontrollmechanismen sind bei der Akromegalie gestört. Da die fehlende physiologische Hemmung der Freisetzung von Wachstumshormon durch Glukose gut nachgewiesen werden kann, wird dieser Effekt mit zur Diagnosestellung herangezogen.

Histologisch stellen sich die Hypophysenadenome in der Adenohypophyse als langsam expansiv wachsende azidophile Zellen dar, die aufgrund des begrenzten Raums in der Sella turcica und der Verdrängung der gesunden Zellen bald eine klar begrenzte Formation in einer Pseudokapsel bilden. Diese Tumore sind azidophil und zeigen immunhistochemisch eine starke Reaktion für Wachstumshormon, manchmal sind auch Prolactin- und TSH-positive Immunreaktionen nachweisbar, ohne dass durch diese plurihormonalen Phänomene eine klinische Relevanz hergeleitet werden kann (44).

#### 1.4 Diagnose

Besteht aufgrund der klinischen Symptome oder bekannter hereditärer Erkrankungen in der Familie wie beim Carney-Komplex, MEN I oder beim McCune Albright Syndrom der Verdacht, dass eine Akromegalie vorliegen könnte, muss diese Diagnose gesichert werden. Dazu stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die sich gegenseitig ergänzen:

Da die Akromegalie auf einer erhöhten Wachstumshormon-Freisetzung beruht, war bis vor einige Zeit als erstes die Messung des GH-Spiegels im Serum geboten (70, 11). Dabei sind zufällige Messung und Tagesprofile von mehreren Stunden Dauer zu unterscheiden: zufällige Messungen sind erst zur Kontrolle des Erfolgs einer Therapie sinnvoll, während zur Diagnosesicherung GH-Profile angezeigt sind. Hier waren Werte von unter 5 bis 2,5 ng/ml nadir im Serum allgemein als negativer Befund anerkannt (34, 70, 36). Diese Grenzwerte sind aber inzwischen kritisch zu hinterfragen, denn abhängig vom verwendeten GH-Assay sind unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten (11). Hier ist ein Prozess zur Standardisierung des Standards im Gange.

Für das primäre Vorgehen hat sich aufgrund der physiologischen Unterdrückung des Wachstumshormons durch Glukosebelastung der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT) als Initialtest durchgesetzt. Bei Nüchternheit wird durch die Einnahme von einer definierten Menge Glukose (meist 75g oder 100g) gemessen, wie sich im Verlauf der GH-Spiegel im Serum verändert. Sinkt er dabei unter 1 ng/ml, liegt wahrscheinlich keine autonome GH-Sekretion vor, es werden aber auch Werte unter 5 ng/ml bis zu unter 0,2 ng/ml diskutiert (36, 34, 70). Können Störfaktoren wie Zwergenwuchs, Pubertät, Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Leber- oder Nierenerkrankung und Malnutrition ausgeschlossen werden und lässt sich im OGTT der GH-Spiegel nicht supprimieren, muss von einer gestörten Sekretionskontrolle ausgegangen werden (70).

Die Wirkung von Wachstumshormon im Körper führt unter anderem auch zu einer Produktion von IGF-I durch die Leber und andere Organe, wobei IGF-I im Gegensatz zum GH auch länger im Serum nachgewiesen werden kann. Dabei steht der IGF-I-Serumspiegel in direkt proportionalem Verhältnis zur 24 Stunden-GH-Sekretion (70, 15, 34, 47). Abhängig vom jeweils verwendeten Assay zur Bestimmung des IGF-I werden die Serumwerte alters- und ggf. geschlechtsspezifisch aufgeschlüsselt, auf diese Weise wird so indirekt ebenfalls die GH-Sekretion gemessen. Liegt hier ein überhöhter Wert vor, muss auch hier von einer Übersekretion ausgegangen werden. Zu 98% liegt dann ein Hypophysenadenom vor, das radiologisch durch eine MRT oder - wenn nicht verfügbar- über eine hochauflösende CT mit Kontrastmittel gesichert werden muss. Ist so kein Nachweis möglich, muss ein ektopter Tumor diagnostisch ausgeschlossen werden (37). Da sich die Akromegalie langsam entwickelt, finden sich bei Diagnosestellung bereits zu 70-80% Makroadenome (mit einem Durchmesser > 1 cm) (47, 34), was die Therapie deutlich erschwert.

## 1.5 Therapie

Grundsätzlich stehen der Therapie der Akromegalie drei verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die oft ergänzend zueinander eingesetzt werden: die operative Entfernung des Hypophysenadenoms, die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten, Hormonrezeptorblockern oder Somatostatinanaloga und die radiotherapeutische Bestrahlung.

### 1.5.1 Operation

Die neurochirurgische Entfernung des Hypophysenadenoms ist als einziger potentiell kurativer Ansatz die Therapie der Wahl zur Behandlung einer gesicherten Akromegalie. Dabei wird normalerweise mikrochirurgisch über den transsphenoidalen Zugang das Adenom entfernt. Bei Mikroadenomen besteht bei einem erfahrenen Neurochirurgen dadurch eine Heilungschance von bis zu 88% und mehr, bei Makroadenomen, die ja zumeist bei Diagnosestellung vorliegen, liegt sie bei 40-53%, bei invasivem Wachstum darunter (34, 73, 60, 3, 55). Dabei werden hier als Heilung die gleichen Grenzwerte diskutiert, die auch bei der Diagnosestellung relevant sind. Insgesamt liegt die operative Heilungsrate um 50% (34, 75, 76, 33). Wenn aber keine Heilung durch die Operation herbeigeführt werden kann, so ist doch in den meisten Fällen eine teilweise Remission feststellbar, wodurch sich dann auch die Wirkung weiterer therapeutischer Maßnahmen deutlich erhöht (33). Das Mortalitätsrisiko der Operation liegt unter 1%, ebenso selten sind Verletzungen des Sinus cavernosus oder Lecks des Liquorraumes. Postoperatives Nasenbluten und Diabetes insipidus sind seltene Komplikationen und meist vorübergehend, es wird aber auch über Meningitiden und neu aufgetretenen Hypophyseninsuffizienzen berichtet. (55, 2). Liegt bei der Diagnosestellung der Akromegalie bereits ein Makroadenom vor, das dann operativ angegangen wird, kann es häufig zu einem Rezidiv im Sinne eines erneuten Wachstums des Restadenomgewebes und damit einhergehender zunehmender GH-Sekretion kommen (75).

### 1.5.2 Medikamentöse Therapien

Wie oben bereits dargestellt können nur ungefähr 50% der Patienten mit Akromegalie durch eine Operation geheilt werden. Die andere Hälfte und alle Patienten, die nicht für eine Operation in Frage kommen, weil sie aufgrund von Comorbidität, Lage des Tumors oder anderer medizinischer Gründe nicht davon profitieren würden oder weil sie eine Operation ablehnen, benötigen eine weitere, andere Behandlung der

exzessiven Wachstumshormon-Sekretion. Hierzu sind als Therapie der 2. Wahl inzwischen verschiedene Medikamente verfügbar.

#### *1.5.2.1 Dopaminagonisten*

Dopaminagonisten sind zu unterscheiden in zwei Gruppen, zum einen in Dopaminagonisten, die sich vom Ergotamin herleiten und direkt die postsynaptischen Neurone stimulieren, und andererseits in Dopaminagonisten der 2. Generation, die sich nicht von Ergotamin-Derivaten herleiten. Sie finden hauptsächlich in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung ihre Anwendung. Dennoch wirken die Dopaminagonisten vom Ergotermin-Typ auch auf die Prolaktin- und Wachstumshormon-Synthese und gelten als Medikamente der Wahl bei Prolaktinomen mit einer suppressiven Wirkung auf GH-produzierende Adenome. Das Dopaminrezeptor-2-spezifische Cabergoline ist zur Zeit der wichtigste Vertreter dieser Gruppe. Bei Tumoren, die ausschließlich Wachstumshormon produzieren, spielen sie allerdings eine untergeordnete Rolle, weil sie nur bei 10-30% der Patienten und nur bei mäßig erhöhten Wachstumshormon-Serumspiegeln eine effektive Senkung herbeiführen und über die Zeit ihre Wirkung verlieren (75, 17, 33, 73). Diese Wirkung ist besonders bei Tumoren gegeben, deren Zellen plurihormonal acidophil sind und sowohl Prolaktin als auch Wachstumshormon produzieren (6, 44).

#### *1.5.2.2 Wachstumshormonrezeptorblocker*

Der momentan einzig verfügbare Wirkstoff, der den Rezeptor für Wachstumshormon und somit die Wirkung des Wachstumshormons blockt, heißt Pegvisomant. Es scheint gute Resultate bei der Reduktion der Serum-IGF-I-Werte zu haben, ohne aber den GH-Spiegel zu senken. Die bei den Somatostatinanaloga diskutierte Wirkung, beim Tumor eine Schrumpfung herbeizuführen, ist hier nicht beobachtbar. Über 90% der Patienten erreichen durch Pegvisomant ein reguläres IGF-I, lediglich die sehr hohen Kosten und eine gewisse Hepatotoxizität, wie auch die mangelnde Wirkung auf den Tumor selbst sprechen gegen diesen hochpotenten Wirkstoff (17, 6, 75).

### 1.5.2.3 Somatostatin und seine Analoga

Aufgrund der physiologischen Hemmung der Sekretion von Wachstumshormon durch Somatostatin ist es naheliegend, dieses körpereigene Hormon nachzubilden. Somatostatin selbst wird im zentralen Nervensystem, im Hypothalamus, in Zellen des Gastrointestinaltraktes sowie im Pankreas in den D-Zellen als 14 Aminosäuren (AS) großes Molekül exprimiert, (siehe dazu auch die unten abgebildete Grafik), es wird auch als 28 AS großes Molekül gebildet, das in seiner Funktion Überschneidungen mit dem 14 AS-Molekül hat. Es bindet dann an die Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), von denen 5 verschiedene Untertypen identifiziert wurden. Sie sind alle Teil der G-Protein gekoppelten transmembranösen heptahelikalen Rezeptorfamilie. Durch Aktivierung wirken sie inhibitorisch auf die endokrine und exokrine Sekretion, je nach Wirkort also auf die Freisetzung von Wachstumshormon, ACTH, TSH, Glucagon, Insulin, Gastrin, Sekretin etc.. Außerdem wirkt Somatostatin immunmodulatorisch, verändert die intestinale Aufnahme von Ionen und Nahrungsstoffen und verringert den Tonus der glatten Muskulatur des Darmes und der Gallenwege und damit deren Motilität. Somatostatin hat wie erwähnt eine direkte Wirkung auf den Glukosestoffwechsel (25). Es hemmt die Freisetzung von Insulin und Glucagon. Über die Hemmung der GH-Freisetzung wirkt es über GH und IGF-I indirekt ebenfalls auf den Glukosestoffwechsel ein. Wachstumshormon hat u.a. einen Insulin antagonisierenden Effekt, IGF-I dagegen auch einen Insulin-Sensitizer-Effekt (84). Diese Wirkungen betreffen auch die Somatostatinanaloga und bedürfen therapeutisch der Kontrolle sowohl des Gallen- als auch des Glukosestoffwechsels. Letztendlich ist Somatostatin auch ein Neurotransmitter mit unterschiedlichen Funktionen im Gehirn.

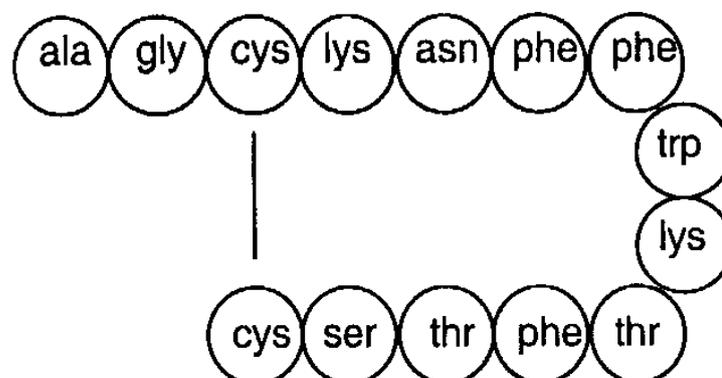


Abb. 1: Aminosäure-Struktur von Somatostatin (nach 64, 53)

Somatostatin hat allerdings nur eine sehr kurze Halbwertszeit von unter 3 Minuten, so dass Analoga entwickelt wurden, die deutlich länger haltbar und im Körper länger verfügbar sind (78, 35, 37, 64, 51).

#### 1.5.2.3.1 Octreotide

Octreotide war das erste Somatostatinanalogon, das 1980 entwickelt wurde. Es ist ein synthetisches Oktapeptid, das an der Bindungsstelle dem Somatostatin gleicht (siehe dazu auch die unten abgebildete Grafik). Es hat eine hohe Bindungseigenschaft zu den SSTR 2 und 5, die die Hemmung der GH-Sekretion bewirken. 60-75% der behandelten Patienten erreichen durch die Therapie mit Octreotide eine relevante Senkung der GH-Sekretion. (33, 17, 47, 3, 52, 39) und zugleich eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzen, Müdigkeit und Parästhesien (73). Es konnte auch eine Reduktion der Tumorgröße bei 30% der Patienten nachgewiesen werden (17, 47). Octreotide supprimiert 2-6 Stunden effektiv die GH-Sekretion und muss nach 8 Stunden erneut subcutan (s.c.) appliziert werden. Inzwischen wurde eine long-acting release (LAR)- Form entwickelt, in der das Octreotide in Polymer-Mikropartikel eingebunden ist, die langsam bio-physiologisch abgebaut werden und der Wirkstoff dadurch nach und nach freigesetzt wird. So sind nun einmal monatliche\* Applikationen intramuskulär (i.m.) möglich und steigern die Compliance der Patienten deutlich (35).

Als Nebenwirkungen werden Gallensteine, Sludge und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Krämpfe und Durchfall beobachtet (47).

Die Bildung von Sludge und Steinen in der Gallenblase wird auf die Wirkung des Somatostatinanalogons insofern zurückgeführt, als dass durch Octreotide die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit und die Passagezeit des Darms zunimmt. Beides stellen für sich genommen Risiken dar, Gallensteine zu entwickeln (24). Zusätzlich wird durch die Somatostatin-ähnliche Wirkung auch die Motilität der Gallenblase und -gänge reduziert (78). Außerdem wurden bei Octreotide gelegentlich negative Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel beobachtet (35, 25).

---

\* „Monat“ und „monatlich“ bezeichnet in dieser Arbeit einen Zeitraum von 28 Tagen und ist gleichbedeutend mit „4-wöchentlich“, etc..

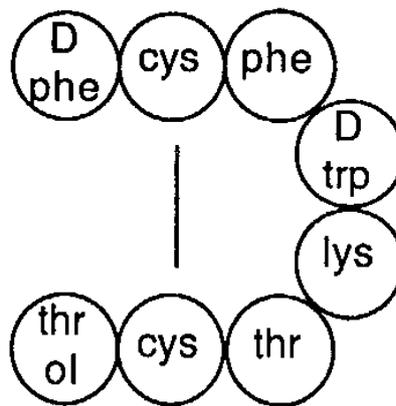


Abb. 2: Aminosäure-Struktur von Octreotide (nach 64, 53)

#### 1.5.2.3.2 Lanreotide

Lanreotide ist ein neueres Somatostatinanalogon mit Eigenschaften, die denen von Octreotide ähneln. Es ist ein Oktapeptid und hat eine dem Somatostatin ähnliche Bindungseinheit in der Aminosäure-Struktur, die sich aber doch in einigen Aminosäuren unterscheidet (siehe dazu auch die unten abgebildete Grafik). Es bindet ebenfalls an die SSSTR 2 und 5, wenn auch schwächer als Octreotide, und bewirkt bei 63-68% der behandelten Patienten eine effektive Unterdrückung der GH-Sekretion und in 50% eine Normalisierung der IGF-I-Serum-Werte (18, 35, 17). Die Wirkung der Verkleinerung des Hypophysentumors ist beobachtbar, scheint aber etwas geringer zu sein als bei Octreotide (33).

Lanreotide wird inzwischen als Depot-Präparat in einer zähflüssigen Form in abgefüllten kleinen Spritzen als Autogel<sup>®</sup> (Eingetragener Markenname der Firma IPSEN, Frankreich) angeboten und muss so nur einmal monatlich s.c. appliziert werden. Die Glukose-Toleranz kann durch die Therapie mit Lanreotide beeinträchtigt werden, wenn dies auch viel seltener als bei der Behandlung mit Octreotide der Fall zu sein scheint (74, 18, 3).

10-40% der behandelten Patienten geben leichte Symptome der Akromegalie wie Schwitzen und Kopfschmerzen an, die eher seltenen gastrointestinalen und biliären Beschwerden treten unter Lanreotide-Therapie ebenso auf wie unter Octreotide (17, 3).

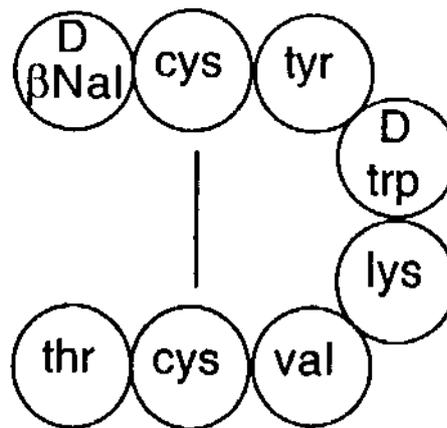


Abb. 3: Aminosäure-Struktur von Lanreotide (nach 64, 53)

#### 1.5.2.3.3 Pasireotide

Pasireotide ist die neueste Entwicklung der therapeutisch einsetzbaren Somatostatinanaloga. Es hat noch keine Zulassung und wird bisher nur in Studien eingesetzt. Es ist ein Cyclohexapeptid, das sich besonders in seiner Rezeptorbindungseigenschaften deutlich von den anderen Analoga unterscheidet: Es bindet nicht nur an SSTR 2 und 5, sondern auch an SSTR 1 und 3. Auf diese Weise ähnelt es funktional deutlich mehr Somatostatin, wenn auch die Aminosäure-Struktur anders ist (siehe dazu auch die Tabellen 1 und 2) (52, 10). Es hat eine deutlich verlängerte Halbwertszeit und zeigt in ersten Studien eine hemmende Wirkung auf die GH-Sekretion auch noch nach 48 Stunden. Auch wenn Pasireotide durch die verschiedenen Rezeptoren anders auf die Glukose-Toleranz wirkt, so ist doch bisher kein relevanter Unterschied zu Octreotide feststellbar (38), weitere Studien sind hier aber abzuwarten. Zur Insulinsekretionshemmung wird eine 15-fach höhere Dosis Pasireotide als zur Hemmung der GH-Sekretion benötigt (16). Im Gegensatz zu Octreotide stellt sich bei Pasireotide vermutlich keine Desensibilisierung ein, denn es bindet nicht nur an den schnell internalisierten SSTR 2, sondern auch an den SSTR 5, der sehr viel schneller wieder re-rekrutiert wird (51), und hat auf diese Weise einen stärkeren Effekt auf die GH-sekretierenden Zellen (71). Durch die Bindung an SSTR

3 zusätzlich zur SSTR 2-Bindung wird die Größe des Tumors stärker beeinflusst, es kommt zur Apoptose von Tumorzellen (64).

Pasireotide wird zweimal täglich s.c. appliziert, doch auch hier wurde eine LAR-Depotform entwickelt, die in bio-physiologisch abbaubaren Polymer-Mikropartikeln eine gleichmäßige Freisetzung ermöglicht und so eine nur monatliche Applikation i.m. erlaubt. Es wurden bisher keine über die von Octreotide her bekannten Nebenwirkungen hinaus beschrieben. Um negative Auswirkungen auf die corticotrope Achse auszuschließen, bedarf es therapeutisch regelmäßiger Kontrollen der Cortisol-Stimulierbarkeit.

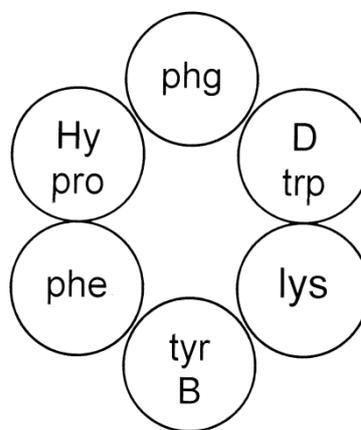


Abb. 4: Aminosäure-Struktur von Pasireotide (53)

#### 1.5.2.3.4 Rezeptorbindungseigenschaften im Vergleich

Gerade im Vergleich der verfügbaren Somatostatinanaloga rücken die SSTR-Bindungseigenschaften immer mehr in den Mittelpunkt. Um Rückschlüsse auf die Funktion der verschiedenen SSTRs zu ermöglichen, ist es sinnvoll, die klinischen Wirkungen der Analoga mit den Bindungseigenschaften in Verbindung zu setzen (53, 72, 40, 16, 64, 77, 66).

Bisher weiß man, dass SSTR 1 mit mittleren antiproliferativen Effekten in Verbindung gebracht werden kann, SSTR 2 wirkt ebenfalls antiproliferativ, aber auch antisekretorisch auf die Freisetzung von Wachstumshormon, Glucagon, Gastrin und Magensäure und verhindert die Freisetzung von Ionen ins Kolon. SSTR 3 werden

antiproliferative und proapoptotische Wirkungen zugesprochen. Während man über die Funktion von SSTR 4 bisher kaum etwas weiß, hat sich gezeigt, dass SSTR 5 die Bildung von Wachstumshormon verhindert und ebenfalls die Zellproliferation hemmt (53). Dabei ist anzumerken, dass es auch innerhalb der SSTR-Untergruppen noch einmal Unterschiede gibt durch verschiedene individuelle Expression und genetische Variation. Dennoch lässt sich bisher aus den Rezeptor-Polymorphismen keine eindeutige Erklärung für das unterschiedliche Ansprechen der verschiedenen Patienten auf die Somatostatinanaloga herleiten (31).

Die oben jeweils beschriebenen Bindungseigenschaften sind hier noch einmal tabellarisch nebeneinander dargestellt.

Tabelle 1: Bindung von Somatostatin und dessen Analoga an die SSTR-Untertypen (pKi) (aus 53)

pKi	SSTR 1	SSTR 2	SSTR 3	SSTR 4	SSTR 5
Somatostatin	9,2	9,7	9,6	8,9	9,4
Octreotide	6,6	9,5	8,3	≤ 6,0	8,3
Lanreotide	6,3	9,3	7,2	< 6,0	8,4
Pasireotide	8,2	9,0	9,1	< 7,0	9,9

Tabelle 2: Bindungsaffinität: Mittelwerte ± Standardfehler IC50 in nmol/l (aus 16)

	SSTR 1	SSTR 2	SSTR 3	SSTR 4	SSTR 5
Somatostatin	0,93 ± 0,12	0,15 ± 0,02	0,56 ± 0,17	1,5 ± 0,4	0,29 ± 0,04
Octreotide	280 ± 80	0,38 ± 0,08	7,1 ± 1,4	>1000	6,3 ± 1,0
Lanreotide	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5
Pasireotide	9,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,3	>100	0,16 ± 0,01

### 1.5.3 Radiotherapeutische Bestrahlung

Als dritte Behandlungsoption steht die Bestrahlung mit konventioneller Bestrahlungstechnik oder mit dem Gamma-Knife zur Verfügung. Bei 90% der Patienten kann durch konventionelle Bestrahlung das Tumorstadium gestoppt

werden, eine effektive Senkung des IGF-I auf Normalwerte erreichen jedoch nur 36% nach 5 bis 14 Jahren nach der Bestrahlung (17). Deshalb muss die Radiotherapie immer mit medikamentöser Therapie kombiniert werden. Zugleich ist diese Therapie mit signifikanter Comorbidität verbunden: Hypophyseninsuffizienzen treten bei 30 bis zu 100% (29) der Patienten 5 Jahre nach Bestrahlung auf, Beschädigungen des Sehnervs, neuropsychologische Veränderungen und sich entwickelnde Meningiome und Gliome sind festgestellt worden (17, 33). Bei stereotaktischer Bestrahlung in nur einer Sitzung treten weniger Nebenwirkungen auf, die angestrebte Wirkung tritt hier auch früher ein (Gamma-Knife versus konventioneller Bestrahlung: 1,4 Jahre versus 7,1 Jahre im Mittelwert) (29, 47). Dennoch wurde in einer Studie (49) unabhängig vom Erfolg der Therapie eine erhöhte Mortalität festgestellt.

Somit sollte die Radiotherapie für die Patienten reserviert bleiben, bei denen eine zufriedenstellende Kontrolle des Tumorwachstums nicht durch Operation und/oder medikamentöse Therapie erzielt werden kann (6, 46).

## 1.6 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll über 8 Patienten des Studienzentrums München Innenstadt mit Akromegalie berichtet werden, die mit Somatostatinanaloga im Rahmen von multizentrischen Studien behandelt wurden.

Dabei soll die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie kritisch betrachtet werden; 5 Patienten wurden in einer Dosisintervall-Studie für mindestens ein halbes Jahr mit Lanreotide Autogel behandelt. Sie waren mit Octreotide LAR für mindestens 6 Monate vorbehandelt. Hier soll die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Applikation von Lanreotide Autogel 120 mg in individuell unterschiedlichen Zeitintervallen geprüft werden. Die unter der Vorbehandlung mit Octreotide LAR erhobenen Messwerte sollen zum Vergleich mit der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> herangezogen werden.

Es soll gezeigt werden, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> besser verträglich ist als Octreotide LAR. Desweiteren soll gezeigt werden, dass eine effektive Therapie der Akromegalie bei gut eingestellten Patienten auch mit größeren Behandlungsintervallen bei

gleichbleibender Applikationsdosis gut möglich ist und dadurch eine höhere Akzeptanz der Therapie bei den Patienten bei gleichzeitiger Reduktion der Behandlungskosten erreicht werden kann.

Weitere 3 Patienten wurden über ein Jahr mit Pasireotide LAR behandelt. Hier soll die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Depot-Form abhängig zur Dosishöhe betrachtet werden. Alle waren vorher 2 Jahre mit Pasireotide s.c. vorbehandelt, so dass ein intraindividuelle Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Applikationsformen von Pasireotide mit eingeschlossen werden kann.

Es soll gezeigt werden, dass Pasireotide LAR einmal im Monat im Vergleich zu Pasireotide s.c. 2-mal täglich besser verträglich ist und die Compliance und Zufriedenheit der Patienten bei besserer Kontrolle der Akromegalieaktivität deutlich erhöht werden kann.

Insgesamt soll gezeigt werden, dass mit den Depot-Somatostatinanaloga Lanreotide Autogel<sup>®</sup> und Pasireotide LAR zwei potente Arzneimittel zur Verfügung stehen, die es vielen Akromegalie-Patienten ermöglichen, ein weitgehend beschwerdefreies Leben zu führen.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Insgesamt wurden in zwei verschiedenen multizentrischen Studien 8 Patienten mit Akromegalie am Studienzentrum in München mit Somatostatinanaloga behandelt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten herzustellen, sind alle Jahres- und Zeitbezüge, sowie die Altersangaben relativ zum jeweiligen Studieneinschluss angegeben. Die hier verwendeten Buchstaben-Codes sind nicht die Initialen der Patienten und lassen somit auch keinen direkten Rückschluss auf den Namen und die Identität der Patienten zu.

#### 2.1.1 Patienten der Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel

##### *Patient E-H*

Der Patient E-H war 35 Jahre alt, vor 17 Jahren erfolgte die Diagnosestellung der Akromegalie, vor 15 Jahren wurde dann eine transsphenoidale Hypophysenoperation vorgenommen. Der Patient wurde vor Studieneinschluss 5 Jahre und 6 Monate lang mit Octreotide LAR 30 mg i.m. einmal monatlich behandelt. Ansonsten lagen keine weiteren klinischen Beschwerden vor, keine weiteren Medikamente.

##### *Patient H-H*

Bei dem 23-jährigen Patienten H-H wurde vor 6 Jahren die Diagnose der Akromegalie gestellt, vor 5 Jahren erfolgte dann die transsphenoidale Hypophysenoperation. Vor Studieneinschluss wurde er 6 Monate lang mit Octreotide LAR 30 mg i.m. einmal monatlich behandelt. Obwohl der Patient erst 23 Jahre alt war, das Studienprotokoll aber ein Mindestalter von 25 Jahren vorsieht, wurde er auf ärztliche Verantwortung unseres Zentrums dennoch in Studie eingeschlossen, da bis

auf das Alter nichts gegen einen Einschluss sprach. Ansonsten lagen keine weiteren klinischen Beschwerden vor, keine weiteren Medikamente.

#### *Patient I-U*

Der Patient I-U war 68 Jahre alt, er leidet seit 38 Jahren an einer Nebennierenrindeninsuffizienz. Vor 37 Jahren wurde Akromegalie diagnostiziert und durch eine transsphenoidale Hypophysenoperation initial therapeutisch angegangen. Vor 31 Jahren erneute transsphenoidale Hypophysenoperation, vor 21 Jahren radiotherapeutische Bestrahlung der Hypophyse, seit 16 Jahren paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, seit 10 Jahren Hypophysen-Insuffizienz, seit 3 Jahren koronare Herzerkrankung und seit 2 Jahren Bluthochdruck und Osteoporose.

Der Patient wurde vor Studieneinschluss 5 Jahre und 10 Monate lang mit Octreotide LAR 20 mg i.m. einmal monatlich behandelt.

weitere Medikamente:

- Hydrocortison 10-5-5-5 mg aufgrund der Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Testosteron (Gel) 50 mg 1-0-0 und
- Levothyroxin 175 µg 1-0-0 zur Substitution bei Hypophysen-Insuffizienz,
- Enalapril 2,5 mg 1-0-1 und
- Felodipin 5 mg 1-0-0 zur Behandlung des Bluthochdrucks,
- Alendronat 70 mg einmal wöchentlich und
- Vitamin D3 mit Calcium 1-0-0 zur Prophylaxe von Osteoporose,
- Cyanocobalamin (Vit.B12) 1000 mg einmal monatlich

#### *Patientin A-H*

Bei der 80 Jahre alten Patientin A-H wurde vor 1,5 Jahren Akromegalie diagnostiziert, bei ihr wurde keine operative Sanierung oder radiotherapeutische Bestrahlung angestrebt. Die Patientin leidet seit 26 Jahren unter Diabetes mellitus

Typ II, inzwischen mit diabetischer Polyneuropathie und renaler Insuffizienz. Vor 2 Jahren trat Vorhofflimmern auf, das durch Kardioversion behoben wurde, jetzt mit Bluthochdruck, Cholezystolithiasis und Schlaf-Apnoe-Syndrom. Zudem besteht eine Hypophyseninsuffizienz, außerdem erlitt die Patientin multiple Hirninfarkte. Vor einem Jahr wurde eine Aortenstenose durch einen Aortenbogen-Ersatz behoben. Die Patientin wurde 14 Monate lang bis Studieneinschluss mit Octreotide LAR 30 mg i.m. einmal monatlich behandelt.

weitere Medikamente:

- Levothyroxin 150µg 1-0-0 und
- Hydrocortison 10-5-5-5 mg zur Substitution der Hypophyseninsuffizienz der thyreo- und corticotropen Achse;
- Acetylsalicylsäure 100 mg 1-0-0 zur Sekundärprophylaxe von Infarkten,
- Torasemid 50mg zur Behandlung des Bluthochdrucks,
- Kalium (Brausetabletten) 2g 1-0-0 zur Prophylaxe von Hypokaliämie,
- Intermediärinsulin 56 I.E. wegen Diabetes mellitus Typ II

### *Patient O-H*

Der 35-jährige Patient O-H hatte seit 2 Jahren eine klinisch gesicherte Akromegalie. Ein operativer Sanierungsversuch wurde vorerst nicht unternommen, auch keine Bestrahlung. Vor Studieneinschluss wurde der Patient 11 Monate lang mit Octreotide LAR 30 mg i.m. einmal monatlich vorbehandelt. Es lag ein Bluthochdruck vor, der mit Enalapril 5 mg 1-0-0 und Hydrochlorothiazid 25 mg 1-0-0 behandelt wurde.

Tabelle 3: Patientencharakteristik der Dosisintervallstudie mit Lanreotide LAR

Patient	E-H	H-H	I-U	A-H	O-H	Min.	Max.	Median
Alter	35	23	68	80	35	23	80	48,2
Geschlecht	m	m	m	w	m	-	-	-
letzte Dosis der Behandlung mit Octreotide LAR in mg/Monat	30	30	20	30	30	20	30	-
Behandlung mit Octreotide LAR seit (Jahre)	5,5	0,5	5,8	1,2	0,9	0,5	5,8	2,8
IGF-I zu Studienbeginn (in xULN*)	0,35	1,00	1,16	1,38	1,67	0,35	1,67	1,11

### 2.1.2. Patienten der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR

#### *Patient T-A*

Bei dem 28-jährigen Patienten T-A erfolgte vor 11 Jahren die Diagnosestellung der Akromegalie mit anschließender transphenoidaler Operation zur Entfernung des Makroadenoms. Vor 8 Jahren dann radiotherapeutische Bestrahlung mit dem Gamma-Knife, sowie zur Therapie der (Rest-)Aktivität der Akromegalie Behandlung mit dem Somatostatinanalogon Octreotide 30mg einmal monatlich i.m. für 5 Jahre. Vor 3 Jahren dann Umstellung auf SOM230 s.c. 600 µg 2x täglich 2 Jahre lang bis 5 Tage vor Studieneinschluss, dabei traten intermittierend postprandiale Bauchschmerzen mit leichten Krämpfen und Durchfall auf. Seit einem Jahr liegt ein Eisenmangel vor, der mit Eisen (Eisen-II-Ion) 50 mg 1-0-1 behandelt wird, sowie eine urologisch/nephrologisch abgeklärte schmerzlose Mikrohämaturie.

weitere Medikamente:

- Jodid 200 µg seit 6 Jahren zur Struma-Prophylaxe
- Sveatosan zum Auftragen bei Bedarf gegen übermäßiges Schwitzen

\* xULN: der individuelle IGF-I Wert wird durch den individuellen alters- und geschlechtsspezifischen oberen Grenzwert (Upper Limit of Normal) dividiert, um die je individuellen Werte vergleichen zu können.

*Patient T-U*

Bei dem 33-jährigen Patienten T-U wurde vor 7 Jahren eine Akromegalie diagnostiziert, operative Entfernung des Hypophysenadenoms, danach partielle Hypophysen-Insuffizienz. Vor 6 Jahren für 3 Jahre Lanreotide LAR 120 mg s.c. einmal monatlich. Dann 3 Jahre SOM230 s.c. 600 µg 2x täglich 2 Jahre lang bis 5 Tage vor Studieneinschluss, seitdem rezidivierende Kopfschmerzen, sowie seit einigen Jahren gutartige Hautwucherungen am Körper und am Ohrläppchen.

weitere Medikamente:

- Hydrocortison 10-5-5-5 mg und
- Testosteron (Depot) i.m. 1000 mg alle 3 Monate zur Substitution der partiellen Hypophysen-Insuffizienz der corticotropen Achse
- Paracetamol 500 mg bei Bedarf

*Patient E-O*

Der Patient E-O war 25 Jahre alt, bei der Mutter und dem älterem Bruder wurde ein Carney-Syndrom diagnostiziert. Der Patient weist seit 13 Jahren Hautmyxome auf, vor 12 Jahren wurde bei ihm ebenfalls das Carney-Syndrom diagnostiziert, mit einer Akromegalie und Sertolizelltumoren. Vor 11,5 Jahren vor der transsphenoidalen Operation des Hypophysenadenoms wurde er 4 Monate lang vorbehandelt mit Norprolac 75 µg 2x täglich und 100 µg Octreotide 3x täglich, nach der Operation zunächst keine weitere Medikation. Vor 2 Jahren wurde wegen der wieder neu aktiven Akromegalie eine Behandlung mit Pasireotide s.c. 600 µg 2x täglich 2 Jahre lang bis 5 Tage vor Studieneinschluss durchgeführt. Außerdem besteht aufgrund der Hypophyseninsuffizienz seit 3 Jahren ein Hypogonadismus und eine Anämie, die mit Testosteron (Depot) i.m. 1000 mg alle 4 Monate und Eisen (Eisen-II-Ion) 50 mg 1-0-1 behandelt wurden. Ansonsten lagen keine weiteren klinischen Beschwerden vor.

Tabelle 4: Patientencharakteristik der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR

Patient	T-A	T-U	E-O	Min.	Max.	Median
Alter	28	32	25	25	32	28,3
Geschlecht	m	m	m	-	-	-
Hypophysen-OP vor (Jahren)	11	7	11,5	7	11,5	9,8
Vorbehandlung mit Pasireotide s.c. 600µg/2x tägl. seit (Jahren)	2	2	2	2	2	2
max. IGF-I bei Studienbeginn (nach Wash-out, in xULN)	1,70	1,87	1,15	1,15	1,87	1,57

## 2.2 Studienmedikation

Die Teilnehmer der Dosisintervallstudie wurden mit Lanreotide Autogel 120 mg mit den bereits vom Hersteller IPSEN vorbereiteten und bereitgestellten Spritzen behandelt, die Applikation war s.c..

Die Teilnehmer der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR wurden mit einer Suspension aus je nach Dosishöhe kombinierten 10 und/oder 40 mg Suspensionspulver enthaltenden Durchstechfläschchen, das mit einer 2 ml Ampulle Vehikellösung aufgeschwemmt werden musste, i.m. behandelt. Das Pasireotide wurde von der Firma NOVARTIS zur Verfügung gestellt.

Die pharmakologischen Besonderheiten der verwendeten Medikamente sind unter 1.5.2.3.2 und 1.5.2.3.3 dargestellt.

## 2.3 Beobachtungsphase

Die im Folgenden vorgestellten Studien entsprechen in ihrem Aufbau und Ablauf der Erklärung von Helsinki (Declaration of Helsinki) in der aktuellsten Fassung. Außerdem wurde vor Beginn der Studien jeweils die ethische Unbedenklichkeit der Durchführung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München festgestellt.

### 2.3.1 Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel 120mg

Im Rahmen einer multizentrischen Studie der Firma IPSEN sollte die Effektivität und Sicherheit der Dosis-Intervall-Titration von 6 s.c. applizierten Lanreotide Autogel Spritzen geprüft werden. Dabei sollten bei den ersten 4 Studienbesuchen\* („Visits“) drei verschiedene Intervalle abhängig zur Dosis der mindestens 6-monatigen Vorbehandlung mit Octreotide LAR miteinander verglichen werden:

- 28 Tage, wenn zuvor mit 30mg Octreotide LAR behandelt wurde,
- 42 Tage, wenn zuvor mit 20mg Octreotide LAR behandelt wurde und
- 56 Tage, wenn zuvor mit 10mg Octreotide LAR behandelt wurde.

Nach dem vierten Visit wurden erneut anhand des gemessenen IGF-I folgende Intervalle festgelegt:

- gleichbleibend, wenn das IGF-I innerhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Normgrenzen ist,
- kürzer, aber nicht kürzer als 28 Tage, wenn das IGF-I bezüglich der alters- und geschlechtsspezifischen Normbereiche erhöht ist und
- länger, aber nicht länger als 56 Tage, wenn das IGF-I bezüglich der alters- und geschlechtsspezifischen Normbereiche erniedrigt ist.

Insgesamt war die Studie auf sieben Visits mit insgesamt sechs Lanreotide-Applikationen ausgelegt.

Beim 1. Visit wurde neben der allgemeinen Untersuchung, Aufklärung des Patienten und der Zustimmung mittels eines Informed Consent, die Krankengeschichte und die

---

\* Die einzelnen Studienbesuche mit den hier dargestellten Untersuchungen und Medikamentenapplikationen werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit mit dem im Englischen gebräuchlichen „Visit“ bezeichnet.

aktuelle Medikation festgehalten. Außerdem wurde ein Fragebogen zur Lebensqualität bei/mit Akromegalie (AcroQoL) und deren Behandlung vom Patienten ausgefüllt und eine Abdomen-Sonographie durchgeführt. Desweiteren wurden allgemeine Laborparameter sowie IGF-I, GH und HbA<sub>1c</sub> bestimmt. Ein 2 Stunden GH-Profil wurde initial ebenfalls durchgeführt.

Bei den Visits 2 und 3, sowie 5 und 6 wurden neben der Lanreotide-Applikation allgemeine klinische Untersuchungen durchgeführt, zumeist auch eine IGF-I und basale GH- Bestimmung.

Beim 4. Visit wurde anhand des IGF-I eine erneute Intervallbestimmung vorgenommen, sowie allgemeine klinische Untersuchungen durchgeführt. Es wurden außer dem IGF-I auch das GH und der HbA<sub>1c</sub> nüchtern bestimmt.

Beim abschließenden 7. Visit wurde erneut eine Abdomen-Sonographie durchgeführt. Ebenso wurden wiederum allgemeine Laborparameter sowie IGF-I und HbA<sub>1c</sub> bestimmt. Es wurde ein 2-Stunden GH-Profil erstellt und der Patient erneut mit einem Fragebogen zur Akromegalie und deren Behandlung befragt.

Um an der Studie teilnehmen zu können, musste Folgendes vorliegen:

- eine gesicherte Akromegalie-Diagnose,
- eine Vorbehandlung von mindestens sechs Monaten bei gleicher Dosis mit Octreotide LAR,
- der Patient musste älter als 25 Jahre sein
- und ein unterschriebener Informed Consent des Patienten vorliegen.
- Der Patient sollte eine Lebenserwartung von mehr als 12 Monaten haben.

Außerdem durfte er nicht innerhalb der letzten 6 Monate an der Hypophyse operiert worden sein, sich nicht innerhalb der letzten 3 Jahre einer stereotaktischen oder 5 Jahre einer konventionellen radiotherapeutischen Bestrahlung unterzogen haben.

Außerdem sollte er nur mit Octreotide LAR vorbehandelt sein, eine Behandlung unmittelbar vor oder während der Studie mit einem anderen Somatostatinanalogon oder eine gleichzeitige Behandlung mit einem Dopaminagonisten oder einem Wachstumshormonrezeptorblocker sollte nicht vorliegen.

Falls die Octreotide LAR - Behandlung den IGF-I Wert nicht unterhalb eines relativen Maximalwertes senken konnte, konkret darf hier der zu unterschreitende Höchstwert nicht mehr als maximal 30% höher als der geschlechts- und

altersspezifische oberen Referenzwert liegen, bzw. das GH nicht unter 10 ng/ml erniedrigen konnte, sollte der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden. Zudem sollte eine Schwangerschaft während der Studie verhindert und bereits schwangere oder stillende Frauen nicht eingeschlossen werden.

Die renale und hepatische Funktion sollte nicht deutlich eingeschränkt sein und keine bekannte Hypersensibilität auf Materialien und Stoffe, die in der Studie verwendet werden, vorliegen. Zuletzt sollte der Patient willens und in der Lage sein, an der Studie vollständig teilzunehmen.

Den Patienten wurde jeweils zu Beginn und am Ende des Studienzeitraums ein Fragebogen zur Beantwortung gegeben, der Fragen zur Selbstwahrnehmung in Bezug auf die Akromegalie enthält. Außerdem wurde die Präferenz des Patienten nach Studienende in Bezug auf die Behandlung mit Octreotide LAR erhoben. Der vollständige Fragebogen ist im Anhang einzusehen. Im Rahmen der Auswertung soll nur auf die Antworten eingegangen, die sich im Zeitraum der Studie verändert haben. Der mögliche Einfluss von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg auf den Zuckerstoffwechsel wurde anhand des HbA<sub>1c</sub> beobachtet.

Die Auswirkungen der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. auf die mögliche Bildung von Gallensteinen oder Sludge wurden anhand der zu Studienbeginn und Studienende durchgeführten Abdomen-Sonographien beobachtet.

Die Studie fand in unserem Zentrum zwischen Mai 2005 und Januar 2007 statt.

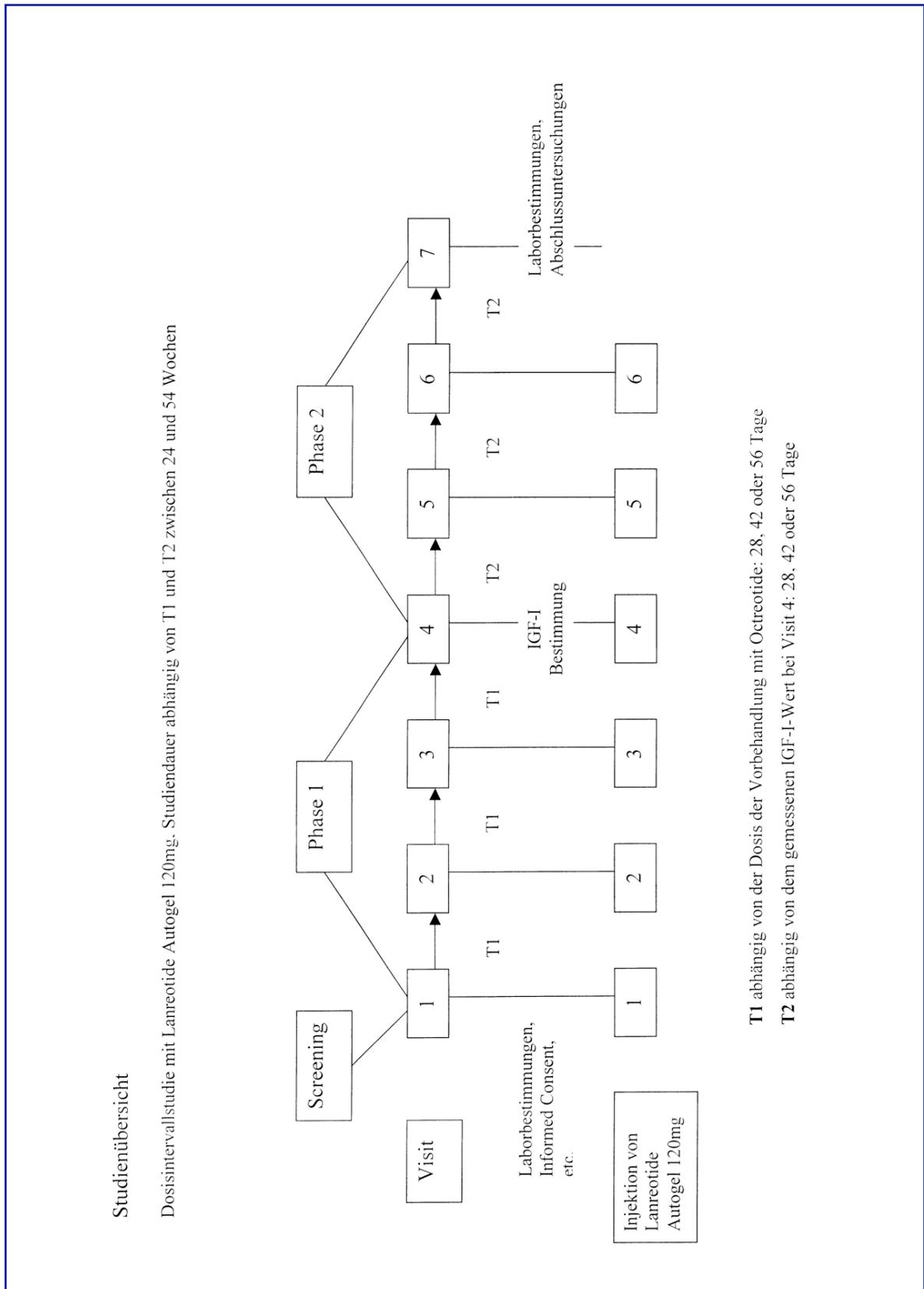


Abb. 5: Studienübersicht zur Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> (erstellt vom Verfasser nach einem internen IPSEN-Studienablaufplan)

### 2.3.2 Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR

In Rahmen einer multizentrischen Studie der Firma NOVARTIS sollte die Sicherheit und Verträglichkeit und Wirksamkeit von Pasireotide LAR bei Patienten mit Akromegalie bei einer monatlichen Applikation i.m. geprüft werden. Dabei wurde für die ersten drei Monate, die 12 Visits einschlossen, den Patienten eine Dosis von 20 mg, 40 mg oder 60 mg zugelost und die Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet. Nach dieser ersten Phase konnte anhand der klinischen Parameter wenn nötig eine Dosisanpassung in 20 mg - Schritten vorgenommen werden, wobei die Mindestdosis 20mg und die Maximaldosis von 60 mg Pasireotide LAR nicht unter- bzw. überschritten werden sollte.

Die Visits fanden während der ersten drei Monate zuerst täglich (V2-V4), dann wöchentlich (V5-V8), dann 14-tägig (V9-V12) statt, danach dann monatlich (V13-V21) (siehe dazu Abb. 6).

Bei Visit 1 und 2 wurden nach der Aufklärung des Patienten und der Zustimmung durch den von ihm unterschriebenen Patienteninformation („Informed Consent“) die relevanten Daten zur Krankheitsgeschichte des Patienten gesammelt und Voruntersuchungen unternommen. Dazu gehörten die allgemeine klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen mitsamt der Bestimmung von HbA<sub>1c</sub> und IGF-I, eine Abdomen-Sonographie und ein EKG. Außerdem wurden die klinischen Symptome der Akromegalie in einem Kurzfragebogen extra abgefragt und es wurde ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt und ein 2-Stunden GH-Profil erstellt.

An Visit 3 wurde neben den allgemeinen Untersuchungen die erste Injektion Pasireotide LAR verabreicht, ein EKG vor und nach der Injektion durchgeführt und ein 10-Stunden-GH-Profil erstellt.

Einen Tag darauf wurde an Visit 4 noch einmal ein 2-Stunden-GH-Profil durchgeführt.

Die Visits 5, 6 und 7, sowie 9 und 11 sollten anhand von verschiedenen Laboruntersuchungen die allgemeine Verträglichkeit des Medikaments beim Patienten sicherstellen.

An Visit 8 wurde die 2. Injektion von Pasireotide LAR vorgenommen, Laboruntersuchungen und ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt.

Bei Visit 12 wurde die 3. Injektion Pasireotide LAR verabreicht, Laboruntersuchungen vorgenommen, eine Abdomen-Sonographie und ein 2-Stunden-GH-Profil erstellt. Außerdem wurde erneut ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Schließlich wurde zu jedem Visit, an dem eine Injektion mit Pasireotide LAR vorgenommen wurde (außer bei Visit 13 und 14), anhand eines Fragebogens die subjektive Wahrnehmung akromegaler Symptome erhoben. Auf einer Skala von 0 (gar nicht vorhanden) bis 4 (sehr stark) sollte vom Patienten die subjektiv empfundene Intensivität der Symptome Kopfschmerz, Transpiration, Taubheitsgefühl bzw. Parästhesien in den Akren, Abgeschlagenheit und Ermüdbarkeit sowie Knochen- und Gelenkschmerzen bewertet werden.

An den darauf folgenden Visits wurde jeweils durch eine allgemeine klinische Untersuchung und durch die Bestimmung von Laborparametern die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikaments festgehalten, bei Bedarf wurde die zuerst zugeloste Dosis in 20 mg-Schritten dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst. Wenn die Patienten die Medikation mit Pasireotide gut vertrugen, konnten sie über die ersten Phasen der Studie hinaus weiter mit dem Medikament behandelt werden.

Bei den Patienten wurden also an den Visits 1, 4 und 12 je zweistündige GH-Profile erstellt, an Visit 3 wurde zur Beobachtung der unmittelbaren Wirkung der intramuskulären Injektion ein 10 Stunden-Profil erstellt. Dabei blieb der Patient nicht nüchtern.

Als Sicherheitsparameter wurden zusätzlich an Visit 1, 8 und 12 mittels des ACTH-Tests die Auswirkungen von Pasireotide LAR auf die corticotrope Achse kontrolliert.

Um an dieser Studie teilzunehmen, mussten die Patienten

- eine gesicherte Akromegalie-Diagnose haben,
- eine ausreichende Wash-out\* Zeit berücksichtigen,
- zwischen 18 und 80 Jahren alt sein und
- durch eine unterschriebene Patientenaufklärung („Informed Consent“) der Studienteilnahme zugestimmt haben.
- Diabetiker konnten nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie engmaschig kontrolliert ihre antidiabetische Behandlung fortsetzen.

---

\* „Wash-out“-Periode ist eine Zeitspanne, während der der Patient kein Arzneimittel erhält, damit das bisher applizierte Medikament vollständig aus dem Organismus eliminiert wird.

Außerdem durften keine Beeinträchtigungen des Sehnervs vorliegen, eine eventuelle Hypophysenoperation musste mindestens 3 Monate zurückliegen, eine radiologische Bestrahlung mindestens 2 Jahre. Die Leberwerte mitsamt den Gerinnungswerten sollten nicht mehr als das 2-fache vom Normalwert abweichen. Schließlich sollte keine andere medikamentöse Vorbehandlung der Akromegalie innerhalb eines Monats vor Studienbeginn stattgefunden haben, mit Ausnahme der Behandlung mit Pasireotide s.c.. Zudem sollten die Patienten Pasireotide s.c. vertragen. Es sollte keine symptomatische Cholelithiasis und kein unkontrollierter Diabetes mellitus vorliegen. Ebenfalls sollten keine gravierenden Herzprobleme wie eine instabile Angina pectoris, ventrikuläre Tachykardie, Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV), ein Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate und keine Immunsystem schwächende Erkrankung wie HIV bekannt sein. Schwangerschaften sollten während der Studie verhindert und bereits schwangere oder stillende Frauen nicht eingeschlossen werden. Auch sollte auch keine Drogen- oder Alkoholabhängigkeit innerhalb des letzten halben Jahres vor Studienbeginn vorgelegen haben, innerhalb der letzten zwei Monate keine Blutspenden von 400 ml oder mehr gegeben worden sein, keine bekannte Hypersensitivität auf Somatostatinanaloga und innerhalb der letzten 5 Jahre keine aktiven malignen Tumore (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) bekannt sein. Zuletzt sollte keine akute oder unkontrolliert chronische Infektion bestehen und der Patient willens und in der Lage sein, an der Studie vollständig teilzunehmen.

Die Studie fand in unserem Zentrum zwischen August 2006 und August 2007 statt.



## 2.4 Laborbestimmungen und Technische Untersuchungen

### 2.4.1 GH- und IGF-I Bestimmung

Im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München wurden GH und IGF-I im Verlauf der Studien mit zwei verschiedenen Assays gemessen:

Bis zum 31.12. 2005 wurde dazu der Assay „Nichols Advantage“ verwendet, seit dem 01.01.2006 mit dem „Immulite 2000“ der Firma DPC Biermann, jetzt: Siemens. Während die Umstellung auf die GH-Werte keinen Einfluss hat, werden bei der Messung der IGF-I Werte geringfügig andere Ergebnisse erzielt, die anhand der Assay-spezifischen alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte abgeglichen werden.

Die dazu relevanten Tabellen der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte sind im Anhang angefügt.

Um die individuelle Bedeutung der IGF-I Werte im Kontext der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte aufzuzeigen, werden in dieser Arbeit immer auch die oberen Grenzwerte des Referenzbereichs dargestellt. Somit hat der Assay-Wechsel keinen Einfluss auf die Auswertbarkeit der einzelnen Patienten. Um die IGF-I Werte der einzelnen Patienten miteinander zu vergleichen, ist es notwendig, jeweils die einzelnen Werte durch den jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen oberen Referenzgrenzwert zu dividieren. Als xULN (Upper Limit of Normal) sollte dieser im Idealfall einen Wert unter 1 ergeben. So wird eine Vergleichbarkeit hergestellt.

### 2.4.2 Parameter der Glukose-Toleranz-Bestimmung

Um eine Einschränkung der Glukose-Toleranz feststellen zu können, wurden auch Blutzuckerwerte und das HbA<sub>1c</sub> bestimmt. Diese, wie auch alle weiteren Blutwerte, wurden im Zentrallabor der Medizinischen Klinik Innenstadt mit dem Gerät „Integra 700“ der Firma Roche gemessen. Die Bestimmung von Insulinwerten wurde im Labor mit dem Adaltis-RIA durchgeführt.

### 2.4.3 Sonographie des Abdomens

Bei den Studien wurde beim Einschluss der Patienten und im Verlauf zur Kontrolle zum Ausschluss von biliären Nebenwirkungen wie Cholezystolithiasis Abdomen-Sonographien durchgeführt. Dabei war das Augenmerk besonders auf die Gallenblase, Konkremente wie Gallensteine oder Sludge und auf Erweiterungen der intra- und extrahepatischen Gallenwege gelegt. Die Sonographien wurden beim nüchternen Patienten von erfahrenen Untersuchern der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München durchgeführt.

### 2.5 verwendete Software

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Grafiken und Berechnungen wurden mit Excel<sup>®</sup> in Microsoft<sup>®</sup> Office 2000 erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studie mit Lanreotide Autogel®

##### 3.1.1 Ergebnisse der einzelnen Patienten der Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel® 120mg

###### *Patient E-H*

Der Patient E-H war vor Studieneinschluss bereits 5,5 Jahre unter der Behandlung mit Octreotide LAR 30 mg i.m. einmal monatlich gegen die nach der transssphenoidalen OP erneut aufgetretene Aktivität der Akromegalie. Unter dieser Therapie war er gut eingestellt, sein IGF-I Wert lag drei Monate vor Studieneinschluss bei 123 ng/ml bei einem alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwert von 112 ng/ml bis 300 ng/ml. Auch das Wachstumshormon war als Einzelwert gemessenen unter 0,2 ng/ml. Der Patient wurde in die Studie aufgenommen, weil zu erwarten war, dass er unter Lanreotide Autogel® bei der gut kontrollierbaren Krankheitsaktivität von einer Intervallverlängerung profitieren würde. Bei Studieneinschluss selbst war er sogar unter der Grenze des altersspezifischen IGF-I Referenzwertes bei 105 ng/ml (xULN: 0,35). Er wurde gemäß Protokoll mit Lanreotide Autogel® 120 mg zunächst alle 28 Tage weiter behandelt, da er zuvor Octreotide LAR in der Dosis von 30 mg erhalten hatte. Bei der nächsten Kontrolle bei Visit 3 betrug sein IGF-I Wert nur noch 97 ng/ml. Bei Visit 4 wurde anhand des vorliegenden Wertes von 112 ng/ml, also genau der untersten Grenze des altersspezifischen Referenzwertes, sein Behandlungsintervall von 28 Tage auf 42 Tage erhöht. Im Studienprotokoll war vorgesehen, wenn ein Patient unter der unteren Grenze des altersspezifischen Referenzwertes liegt, dass er dann auf das nächst höhere Behandlungsintervall, maximal auf 56 Tage, heraufgesetzt werden sollte. Da der Patient in der Kontrolle bei Visit 3 so niedrig lag, wurde auch er herauf gestuft. Auch unter der nun 6-wöchigen Gabe von Lanreotide Autogel® änderte sich der IGF-I Wert im Serum des Patienten E-H kaum. Er schwankte nun zwischen 98 ng/ml und 116 ng/ml. Damit lag er bei Studienende mit 103 ng/ml IGF-I etwas unter dem unteren altersspezifischen

Referenzwert von 105 ng/ml. Die gesamte Studiendauer hindurch erreichten die Einzelmessungen des Wachstumshormons im Serum immer Werte unter 0,2 ng/ml.

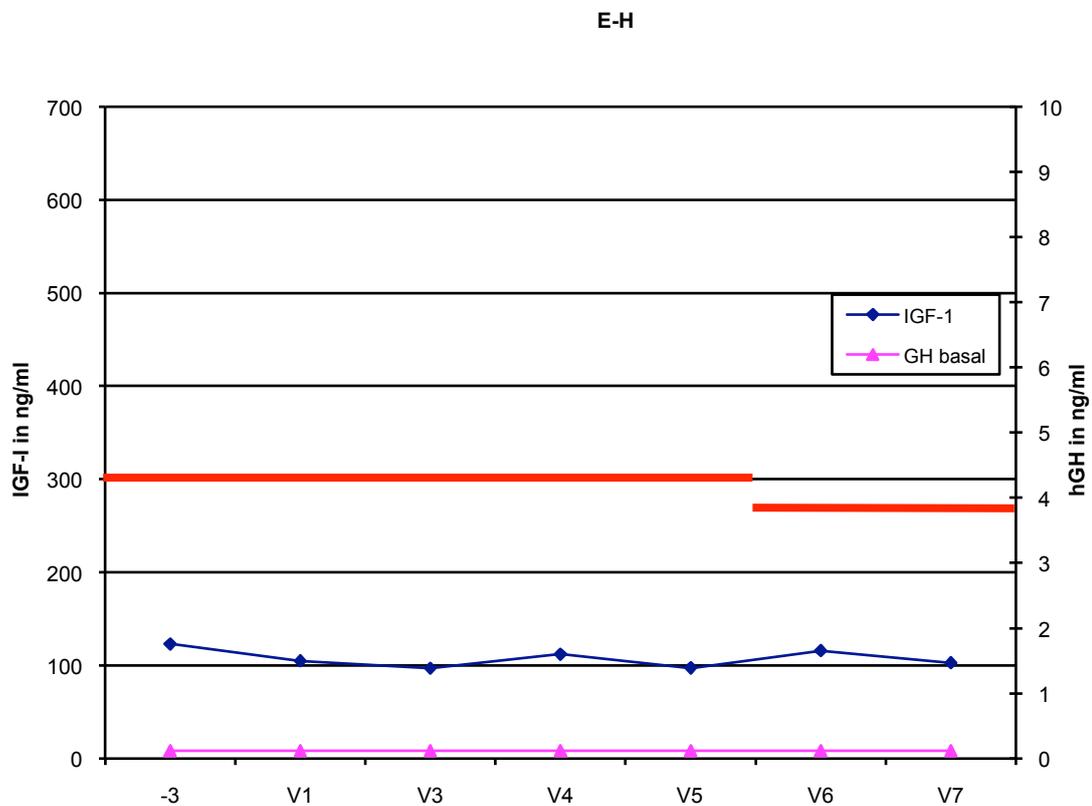


Abb. 7: IGF-I und GH Verlauf des Patienten E-H. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 300 ng/ml und 280 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an. Bis Visit 4 fanden die Visits alle 28 Tage statt, ab Visit 4 alle 42 Tage.

Es wurden bei Studienbeginn und bei Studienende jeweils 2 Stunden-Profile des Wachstumshormons durchgeführt. Der Patient E-H erreichte bei beiden Profilen keinen Wert über 0,6 ng/ml, was für eine Akromegalie in Remission spricht.

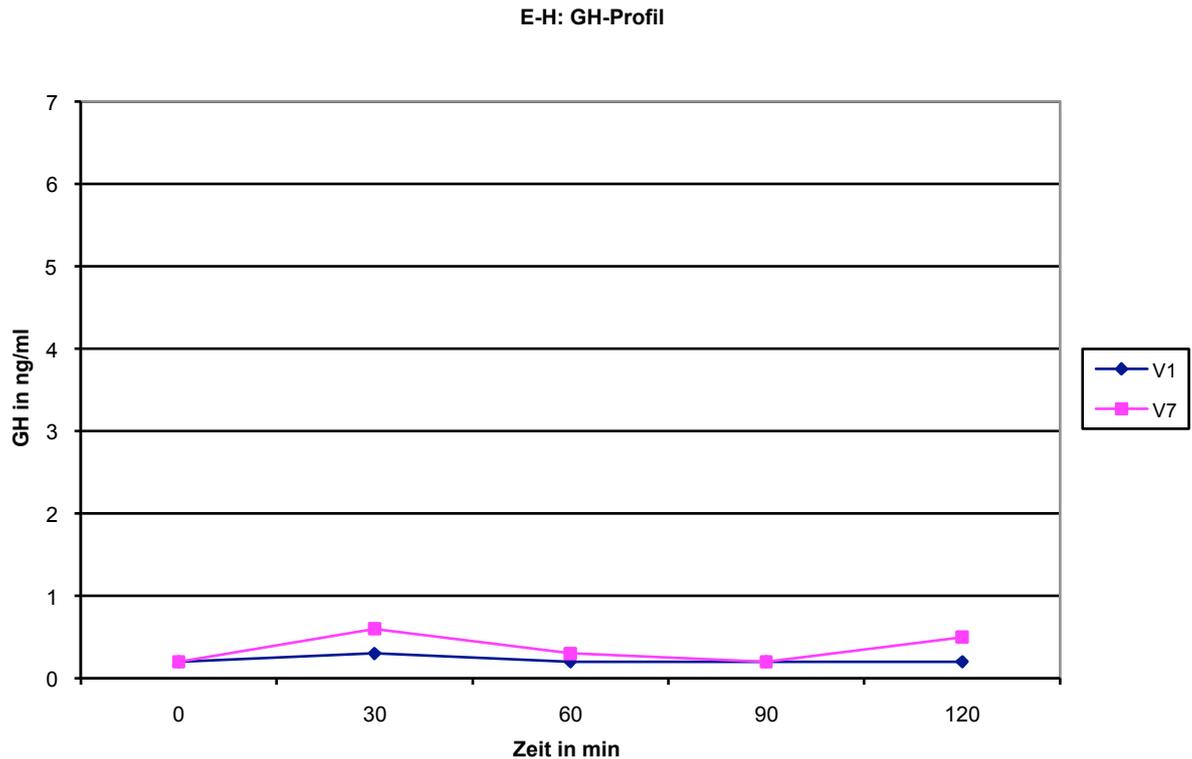


Abb. 8: GH-Profile des Patienten E-H

Im Fragebogen gab der Patienten E-H an, dass sich sowohl die Libido, als auch die Einschätzung der eigenen Kraft verändert habe. Hatte er am Anfang der Studie „oft wenig Lust auf Sex“, so hatte er am Ende der Studie nur noch „selten“ wenig Lust. Er fühlte sich bei Studienanfang „manchmal“ schwach“, am Studienende „nie“. Er zog die Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> der Behandlung mit Octreotide LAR vor, obwohl ihm die Injektionen mehr Schmerz bereiteten und auch die Injektionsstelle länger schmerzhaft war. Stark beeinflusst war diese Präferenz des Patienten auch durch das nun 6-wöchige Injektionsintervall im Vergleich zum vorher 4-wöchigen.

Der mögliche Einfluss von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg auf den Zuckerstoffwechsel wurde anhand des HbA<sub>1c</sub> beobachtet. Der Patient E-H schwankte hier zwischen 5,1 % und 5,3 %, so dass hier keinerlei negativer Einfluss festgestellt werden kann (s. dazu Abb. 17 weiter unter).

Der Patient E-H hatte zu Studienbeginn sonographisch eine Cholezystolithiasis mit 4 Gallensteinen mit maximaler Größe von 7 mm. Ansonsten war das Gallengangssystem unauffällig. Zum Ende des Beobachtungszeitraums konnte kein Stein mehr nachgewiesen werden, auch kein Sludge, es lagen keine pathologischen Echostrukturen vor. Somit kann hier sicher kein negativer Einfluss von Lanreotide Autogel® 120 mg in 28- und 42-tägiger Applikation festgestellt werden.

#### *Patient H-H*

Der Patient H-H erhielt vor Beginn der Studie 30 mg Octreotide LAR i.m. einmal monatlich. Unter dieser Medikation senkte sich sein Ausgangswert des Serum IGF-I von über 828 ng/ml bei einem alters- und geschlechtsspezifischen oberen Referenzwert von 497 ng/ml bis auf 346 ng/ml bei einem Referenzwert von 345 ng/ml bei Studieneinschluss (xULN: 1,00). Unter der Medikation von Lanreotide Autogel® 120 mg alle 28 Tage gemäß Protokoll stieg der IGF-I Wert im ersten Monat noch einmal bis auf 402 ng/ml, dann aber konnten alters- und geschlechtsspezifische Normalwerte erreicht werden. Bei Visit 4 blieb das Behandlungsintervall bei 28 Tagen, da der Patient sich innerhalb der Referenzwerte des IGF-I befand. Die gemessenen basalen GH- Werte konnten unter der Medikation von Octreotide LAR von 25,9 ng/ml auf 4,2 ng/ml gesenkt werden. Bei der Behandlung mit Lanreotide Autogel® konnten hier ebenfalls Werte unter 5 ng/ml festgestellt werden, erst innerhalb der letzten zwei Monate des Beobachtungszeitraum stiegen die basalen GH- Werte wieder auf Werte über 6,0 ng/ml. In der Zusammenschau von IGF-I Werten und den gemessenen zufälligen basalen GH-Werten ist aber ein gutes Ansprechen auf Lanreotide Autogel® 120 mg alle 28 Tage s.c. festzustellen. Dabei wurden die Lanreotide Injektionen gut vertragen.

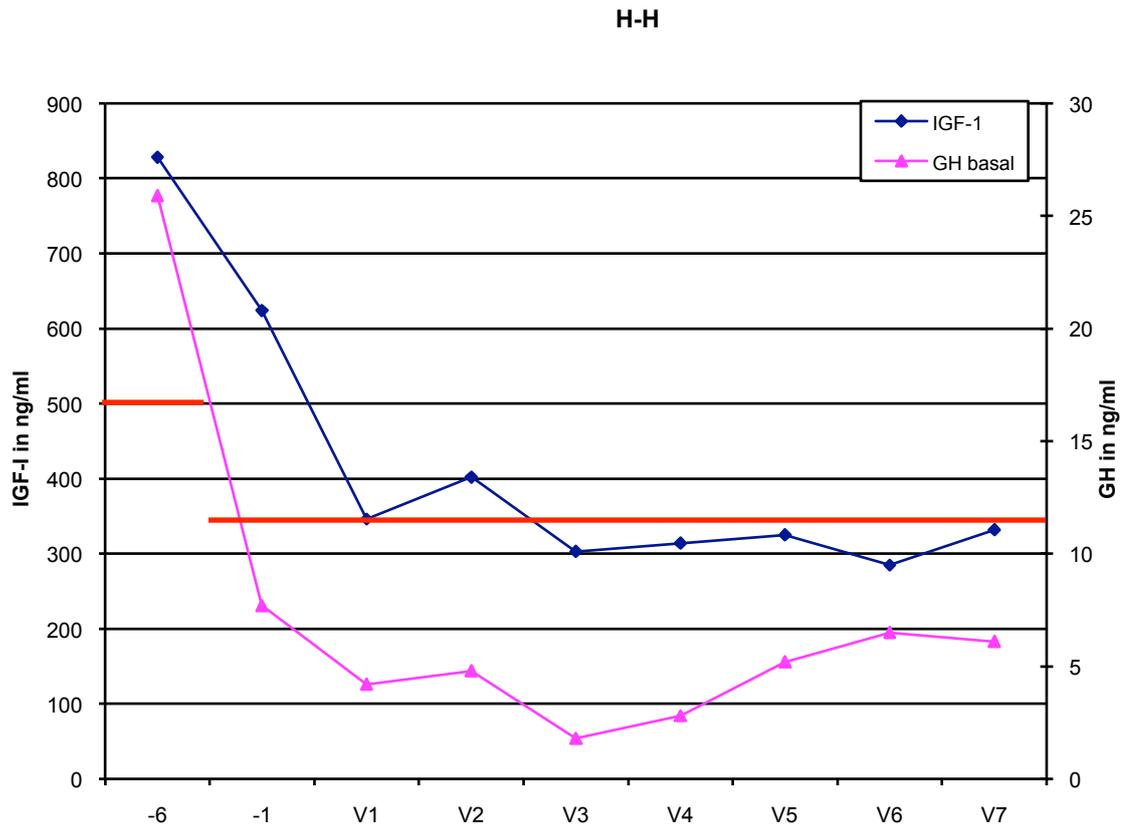


Abb. 9: IGF-I und GH Verlauf des Patienten H-H. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 497 ng/ml und 345 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an. Alle Visits fanden im Abstand von 28 Tagen statt.

Zu Studienbeginn und am Ende des Beobachtungszeitraums wurden Wachstumshormon-Profile über 2 Stunden erstellt (s. Abb. 10). Bei Studieneinschluss sanken die GH-Werte im Serum des Patienten H-H über die Zeit von 3,6 ng/ml auf 2,3 ng/ml, also alles Werte, die als unauffällig einzustufen sind. Bei Studienende lagen die Werte unwesentlich höher, so dass auch hier in Zusammenschau mit den gemessenen IGF-I von einer Akromegalie in Remission gesprochen werden kann.

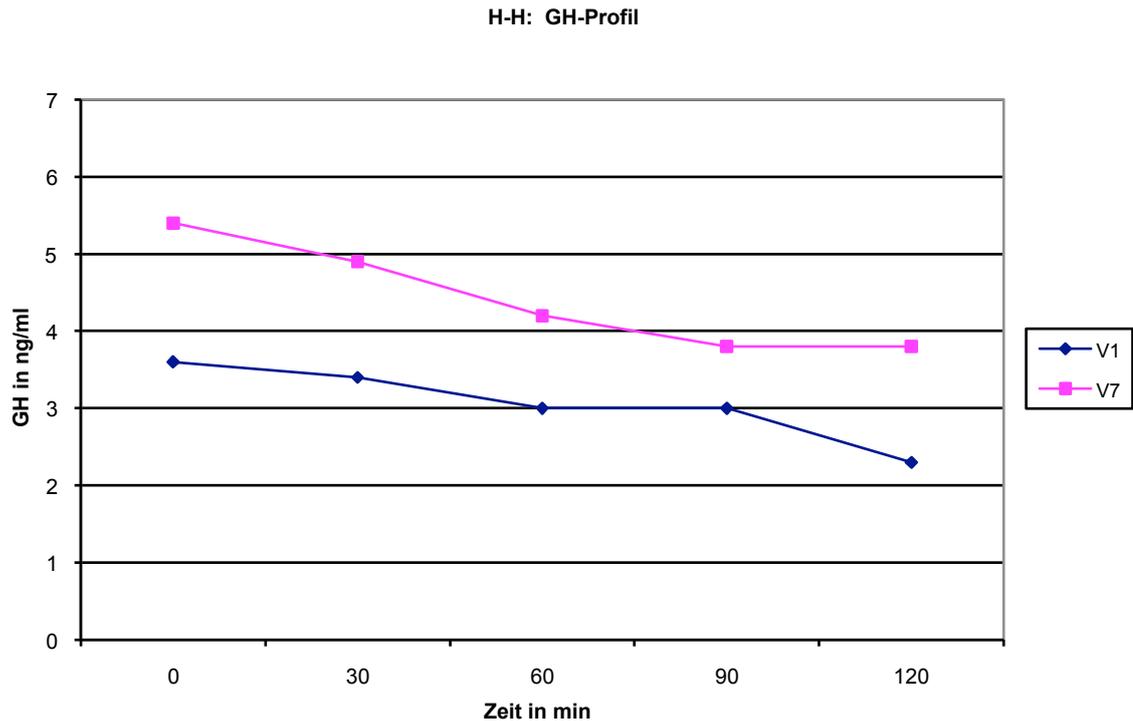


Abb. 10: GH-Profile des Patienten H-H.

Der vom Patienten zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums ausgefüllte Fragebogen ergab, dass sich der Patient H-H zu Beginn der Behandlung mit Lanreotide Autogel® LAR 120 mg s.c. „manchmal deprimiert“ fühlte. Die Niedergeschlagenheit nahm bis zum Ende der Studie ab, so dass er angab, „nie deprimiert“ zu sein. Außerdem war er am Beginn der Studie noch „ziemlich einverstanden“ mit der Aussage, dass er anders im Spiegel aussehe, diese Wahrnehmung konnte er zu Studienende nicht mehr bestätigen. Bei der Frage nach den Schmerzen bei der Injektion von Lanreotide Autogel® s.c. im Vergleich zu Octreotide LAR i.m. gab er an, dass kein Unterschied bezüglich der Schmerzen bestünde und hatte auch bezüglich der Behandlung mit einem der beiden Medikamente keine Präferenz.

Der Patient zeigte zu Studienbeginn und innerhalb der zwei Monate der Behandlung mit Lanreotide Autogel® eine leichte Einschränkung im Zuckerstoffwechsel mit leicht erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Werten zwischen 6,0 % und 6,3 %. Doch unter der weiteren Behandlung normalisierten sich die HbA<sub>1c</sub>-Werte, so dass hier kein negativer

Einfluss von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120mg festgestellt werden kann (s. dazu Abb. 17 weiter unten).

In der Abdomen-Sonographien zu Beginn der Studie stellte sich die Gallenblase halb gefüllt mit Sludge dar, ansonsten war der Befund unauffällig. Zu Studienende konnte zwar weniger Sludge festgestellt werden, es wurden aber zwei kleine Gallensteine in der Gallenblase beschrieben. Hier zeigt sich eine Verschlechterung, so dass ein negativer Einfluss von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg auf die Gallenblase nicht ausgeschlossen werden kann.

#### *Patient I-U*

Der Patient I-U wurde vor der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg mit Octreotide LAR 20 mg i.m. einmal monatlich behandelt. Unter dieser Behandlung wurde er mit einem IGF-I Wert leicht oberhalb seines alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwertes von 223 ng/ml, also mit 258 ng/ml IGF-I (xULN: 1,16) eingeschlossen. Wegen der Dosis der Vorbehandlung von 20 mg Octreotide LAR wurde sein Behandlungsintervall mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg auf zunächst 42 Tage festgesetzt. Während der Studiendauer blieb der Patient I-U die ersten vier Monate leicht über der oberen Grenze seines alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwertes von 198 ng/ml IGF-I bei Werten um 210 ng/ml. Wegen der geringen Überschreitung wurde auch bei Visit 4 keine Intervallverkürzung vorgenommen. Innerhalb der letzten zwei Monate des Beobachtungszeitraums sanken die IGF-I Werte dann auf Werte um 170 ng/ml, was einer Remission der Akromegalie gleichkommt. Bemerkenswert ist, dass die gemessenen GH-Einzelwerte unter der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. alle 42 Tage zwischen 5,4 ng/ml und 8,7 ng/ml schwankten. Es kann vermutet werden, dass das größere Intervall einen geringeren Einfluss auf die Suppression des Wachstumshormons als auf die IGF-I Konzentrationen im Serum nimmt.

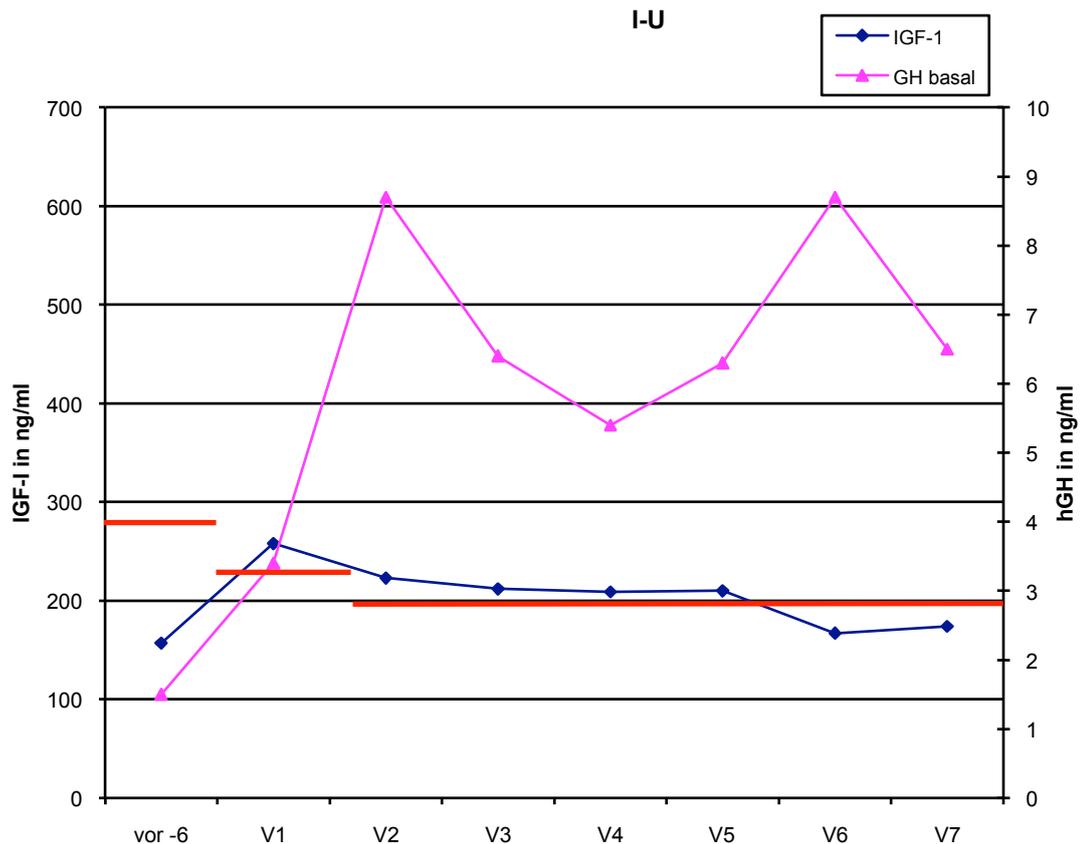


Abb. 11: IGF-I und GH Verlauf des Patienten I-U. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 283 ng/ml, 223 ng/ml und 198 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an. Alle Visits fanden im Abstand von 42 Tagen statt.

Die hier in den basalen GH-Messungen festgestellte Erhöhung des Serum-GHs konnte auch in den zu Studienbeginn und -ende durchgeführten GH-Profilen über zwei Stunden bestätigt werden. Lagen zu Beginn noch alle gemessenen GH-Werte unter 3,4 ng/ml, so lag der Mittelwert der bei Visit 7 gemessenen GH-Werte bei 5,6 ng/ml. Es muss also von einer geringeren Senkung des Wachstumshormons unter Lanreotide Autogel® 120 mg alle 42 Tage s.c. ausgegangen werden, ohne dass sich aber dadurch die IGF-I Werte verschlechtern.

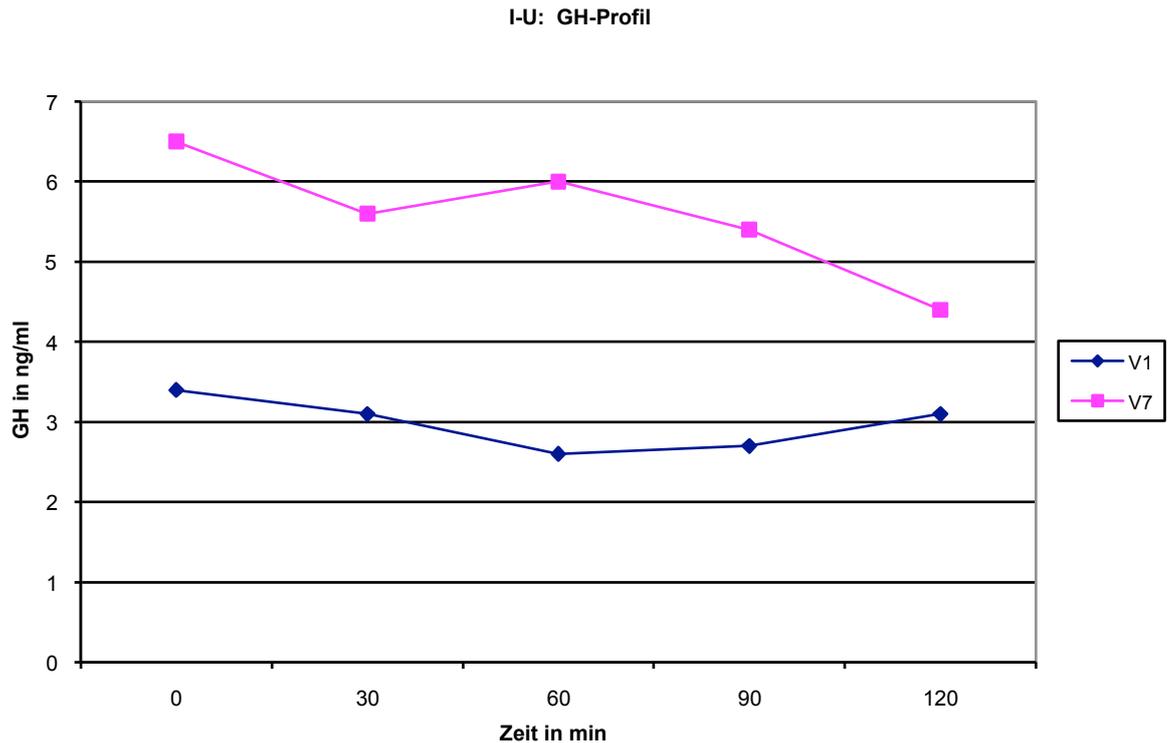


Abb. 12: GH-Profile des Patienten I-U.

Im Fragebogen, den der Patient zu Beginn und Ende der Studie ausfüllte, war der Patient I-U zu Beginn „ziemlich einverstanden“ mit der Aussage, ein kranker Mensch zu sein. Zu Ende der Studie war er mit dieser Aussage nur noch „wenig einverstanden“. Außerdem empfand er die Injektionen von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. als weniger schmerzhaft als die Injektionen von Octreotide LAR, die er zuvor bekommen hatte. Wegen des nun möglichen größeren Behandlungsintervalls und der geringeren Schmerzen bei der Injektion präferierte er die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>.

Während der gesamten Beobachtungszeit konnten beim Patienten I-U keine pathologischen HbA<sub>1c</sub> Werte festgestellt werden, (s. dazu die Abb. 17 weiter unten). Somit hat die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg alle 42 Tage keinerlei negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel gemessen am Anteil des glycosylierten Hämoglobins.

Sonographisch zeigte sich bei Studieneinschluss, dass die Gallenblase des Patienten I-U ungefähr zur Hälfte mit Sludge gefüllt war. Außerdem waren die extrahepatischen

Gallenwege dilatiert. Am Ende des Beobachtungszeitraums, neun Monate später, präsentierte sich die Gallenblase mit echofreiem Lumen, auch die extrahepatischen Gallengangserweiterungen hatten sich zurückgebildet. Die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg alle 42 Tage hat also das biliäre System damit eindeutig positiv beeinflusst.

#### *Patientin A-H*

Die Patientin A-H konnte unter der Vorbehandlung mit 30 mg Octreotide LAR i.m. einmal monatlich bis zum Studieneinschluss nicht optimal eingestellt werden. Bei Studienbeginn lag ihr IGF-I Wert bei 275 ng/ml bei einem alters- und geschlechtsspezifischen oberen Referenzwert von 199 ng/ml (xULN: 1,38). Unter der Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. im Intervall von 28 Tagen, (weil die Patientin zuvor mit einer Dosis von 30 mg Octreotide LAR behandelt worden war), konnte bis Visit 4 die Aktivität der Akromegalie nicht reduziert werden, es wurde ein IGF-I Wert von 640 ng/ml im Serum der Patientin gemessen. Weil sie bereits im kürzesten in der Studie vorgesehenen Behandlungsintervall von 28 Tagen unter Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg stand, wurde ihr weiterhin alle 28 Tage Lanreotide Autogel<sup>®</sup> appliziert. Bis Studienende verbesserte sich der IGF-I Wert zwar wieder auf 296 ng/ml, blieb damit aber weiterhin deutlich über dem entsprechenden alters- und geschlechtsspezifischen oberen Referenzwert. Die im Lauf der Studie gemessenen GH-Einzelwerte stiegen unter der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> von initial 2,8 ng/ml auf 20,9 ng/ml an. Hier muss berücksichtigt werden, dass GH auch als Stresshormon eine Rolle spielt und die Messungen für die Patienten vielleicht eine besondere Belastung darstellten. Da die Patientin nur für die wesentlichen in der Studie vorgesehenen Messungen zur Verfügung stand, ist der Verlauf zwischen diesen Eckdaten nicht verfügbar. Dennoch muss hier festgehalten werden, dass die Akromegalie der Patientin A-H mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg alle 28 Tage nicht gut therapeutisch angegangen werden konnte. Hier könnte es von Bedeutung sein, dass die Patientin seit der Diagnose der Akromegalie eineinhalb Jahre vor Studieneinschluss ausschließlich Somatostatinanaloga als Therapie erhalten hatte, ohne eine operative Sanierung anzustreben und auch auf die Behandlung mit

Octreotide schlecht angesprochen hat. Letztendlich muss davon ausgegangen werden, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> als Somatostatinanalogon in der Initialtherapie der Akromegalie nicht erfolgreich einsetzbar ist oder die Patientin ein Non-Responder auf Somatostatinanaloge ist.

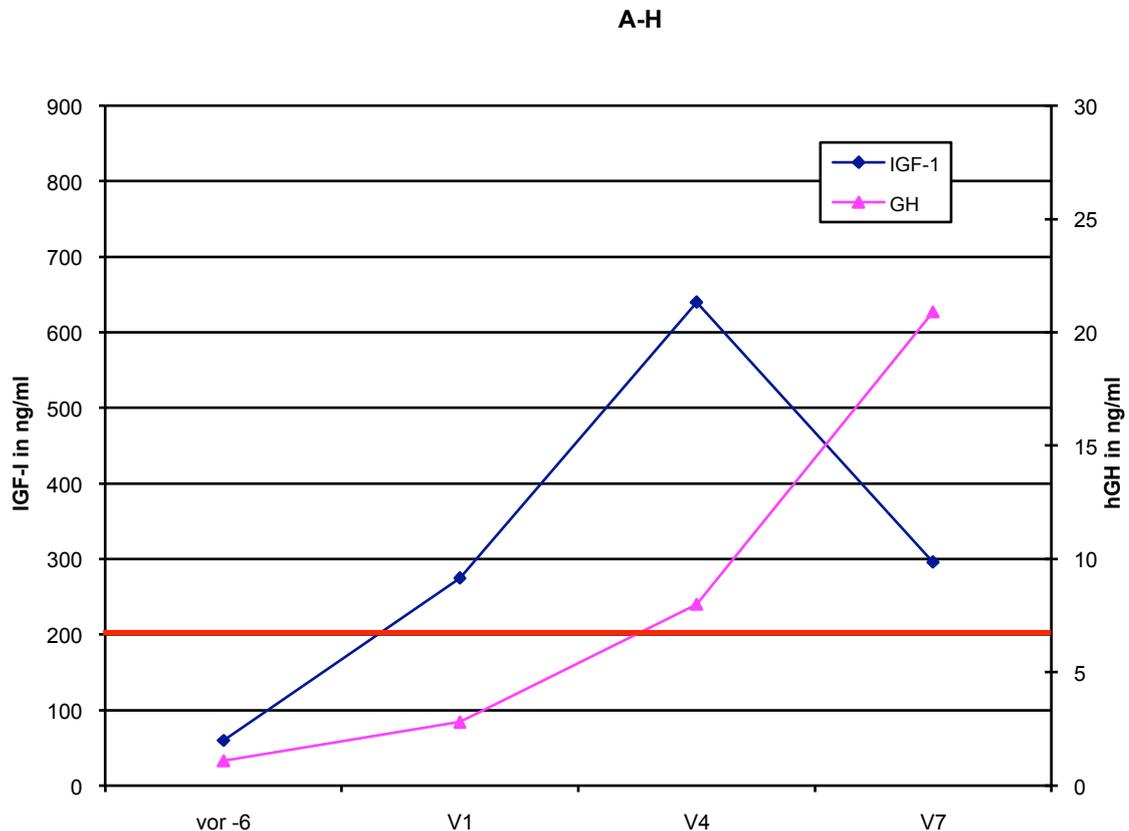


Abb. 13: IGF-I und GH Verlauf der Patientin A-H. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 199 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an. Alle Visits fanden im Abstand von 28 Tagen statt.

Die Abhängigkeit des Wachstumshormons von einer Stresssituation der Patientin wird auch an den bei Studienbeginn und Studienende durchgeführten 2 Stunden-Wachstumshormon-Profilen deutlich. Lagen zu Beginn der Studie alle Werte unter 3,8 ng/ml, so fiel zwar am Ende des Beobachtungszeitraums der GH-Spiegel von 18,1 ng/ml auf 2,2 ng/ml. Für die Patientin stellte der Weg hin zur Untersuchung offensichtlich eine starke Belastung dar. So lässt sich nicht sicher feststellen, ob die Patientin unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg alle 28 Tage gut einstellbar war.

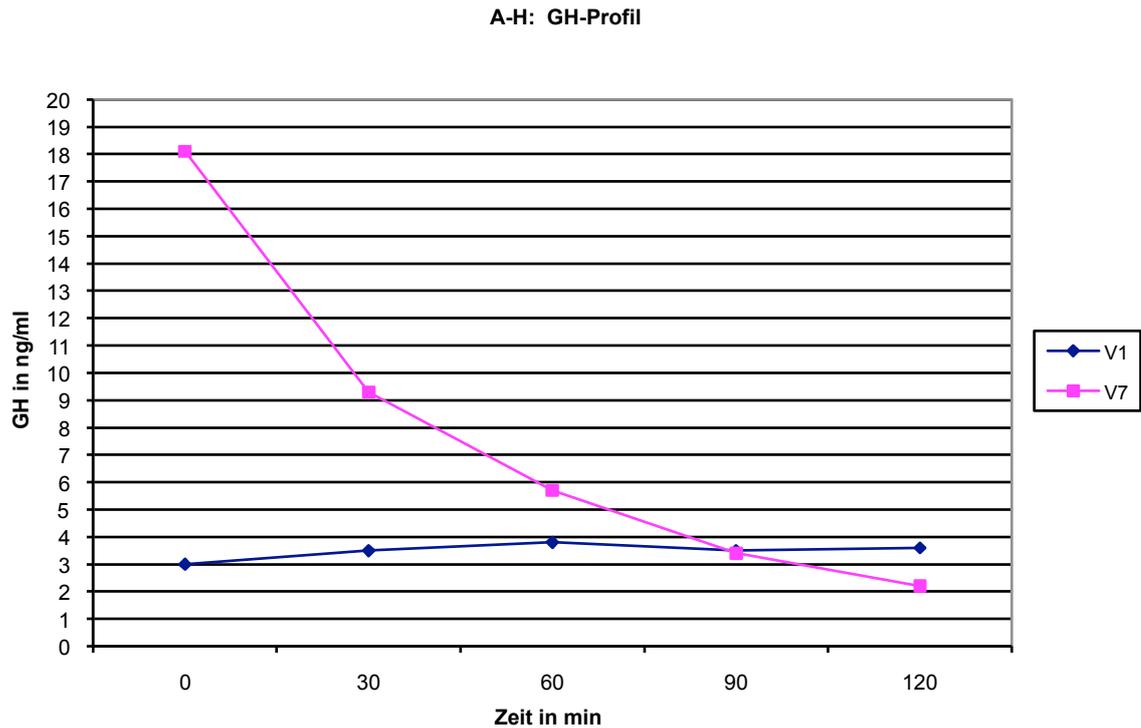


Abb. 14: GH-Profile der Patientin A-H.

Da die Patientin für die Beantwortung des Fragebogens am Ende der Studie leider nicht mehr zur Verfügung stand, ist hier auch keine Auswertung über die subjektiven Veränderung unter der Therapie mit Lanreotide Autogel® 120 mg s.c. alle 28 Tage möglich. Auch die Präferenzen zur Behandlung im Vergleich mit Octreotide LAR konnten nicht festgehalten werden.

Unter der Therapie mit Lanreotide Autogel® wurden auch bei der Patientin A-H die HbA<sub>1c</sub> Werte als Indikator für einen möglichen Einfluss dieses Medikamentes auf den Glukosestoffwechsel erhoben (s. Abb. 17). Da die Patientin seit 26 Jahren unter Diabetes mellitus Typ II leidet, wurde sie zur Einstellung der Blutzuckerwerte mit Insulin behandelt. Dennoch verschlechterten sich die HbA<sub>1c</sub> Werte im Beobachtungszeitraum deutlich. Lag ihr HbA<sub>1c</sub> zu Studieneinschluss schon bei pathologischen 7,5 %, so stieg er im Laufe der Studie bis auf 10,1 % an. Das legt die Vermutung nahe, dass Lanreotide Autogel® 120 mg alle 28 Tage bei Typ II-Diabetikern eine negative Wirkung auf den Glukosestoffwechsel hat. Es kann aber hier im Rahmen der allgemeinen Zunahme der Comorbidität der Patientin keine

kausale Aussage über die Wirkung von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. alle 28 Tage bei Diabetikern getroffen werden.

Bei der Patientin A-H konnten bei Studieneinschluss in der Gallenblase mehrere Gallensteine mit bis zu 17 mm Größe und geringe Mengen Sludge festgestellt werden. Die weiteren biliären Strukturen waren unauffällig. Zu Studienende konnte die Cholezystolithiasis mit drei Steinen mit bis zu 20 mm Größe erneut beobachtet werden. Zudem war die Gallenblase inzwischen bis zur Hälfte mit Sludge gefüllt. Hier kann ein negativer Einfluss der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. alle 28 Tage nicht ausgeschlossen werden.

#### *Patient O-H*

Der Patient O-H wurde bis zum Studieneinschluss bereits 11 Monate mit Octreotide LAR 30 mg i.m. einmal monatlich behandelt. Unter dieser Behandlung konnte die zwei Jahre vor Studienbeginn diagnostizierte Akromegalie nicht in Remission gebracht werden. In den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss schwankte sein IGF-I Wert zwischen 508 ng/ml und 598 ng/ml bei einem alters- und geschlechtsspezifischen oberen Referenzwert von 323 ng/ml. Zu Studieneinschluss betrug sein IGF-I 541 ng/ml (xULN: 1,67). Damit konnte der Patient nicht regulär in die Studie mit eingeschlossen werden, da sein IGF-I Wert mehr als 30% über dem geschlechts- und altersspezifischen oberen Grenzwert lag. Weil sich aber die Therapie mit Octreotide LAR als nicht ausreichend erwiesen hatte, wurde ein Therapieversuch mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> unternommen, weil angenommen werden konnte, dass der Patient davon profitieren könnte. Um einen möglichen Erfolg gut dokumentieren zu können, wurde analog zur Studie bei ihm das oben dargestellte Therapieregime angewendet. Da der Patient zuvor Octreotide LAR in der Dosis von 30 mg erhalten hatte, wurde sein Behandlungsintervall mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> auf 28 Tage festgelegt. Innerhalb der ersten zwei Monate stieg der Serumwert des IGF-I auf den Spitzenwert von 705 ng/ml, um sich dann zwischen 469 ng/ml und 562 ng/ml einzupendeln. Bei Visit 4 wurde das Behandlungsintervall beibehalten, da der Patient mit deutlichen erhöhten IGF-I Werten ja bereits im kürzesten Behandlungsintervall

therapiert wurde. Zum Ende des Beobachtungszeitraums war ein Wert von 489 ng/ml IGF-I zu beobachten. Bei den gemessenen GH-Einzelwerten zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Octreotide LAR unauffällige Werte beobachtet werden konnten, sich aber in den letzten zwei Monaten unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. alle 28 Tage die GH-Werte deutlich bis zwischenzeitig auf 8,2 ng/ml anstiegen. Auch hier lässt sich feststellen, dass die Reduktion von Wachstumshormon durch Lanreotide Autogel<sup>®</sup> bei diesem Patienten über die Zeit nachzulassen scheint. Insgesamt war die Aktivität der Akromegalie des Patienten O-H unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg alle 28 Tage nicht ausreichend kontrollierbar. Da der Patient seit der Diagnosestellung der Akromegalie ausschließlich mit Somatostatinanaloga behandelt worden war, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine medikamentöse Somatostatinanaloga-Initialtherapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. alle 28 Tage bei Patienten, die nicht ausreichend auf Octreotide LAR ansprechen, nicht zielführend zu sein scheint.

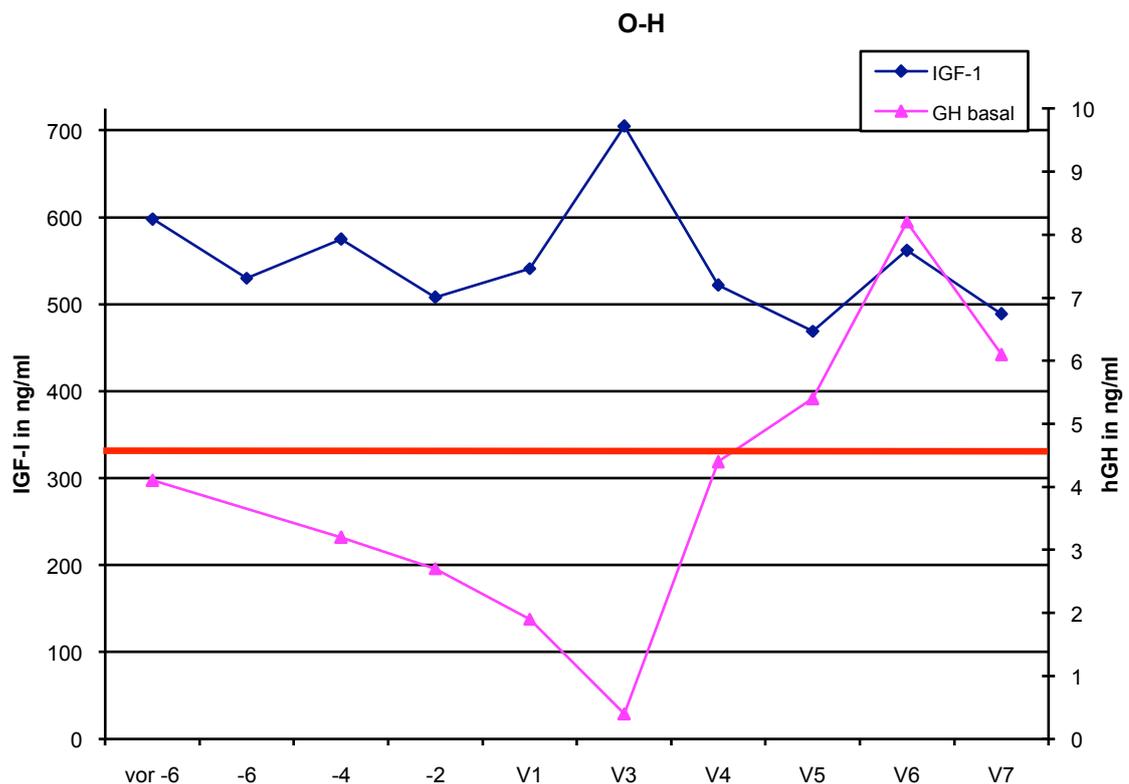


Abb. 15: IGF-I und GH Verlauf des Patienten O-H. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 323 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an. Alle Visits fanden im Abstand von 28 Tagen statt.

In dem 2 Stunden-Wachstumshormon-Profil zu Studienbeginn zeigte sich, dass unter der vorausgegangenen Therapie mit Octreotide LAR 30 mg i.m. eine gute GH-Reduktion eingestellt hatte, die gemessenen Werte lagen alle unter 1,8 ng/ml. Am Ende der Studie zeigte sich wie auch schon in den Einzelmessungen eine deutliche Zunahme der GH-Sekretion. Hier lagen alle GH-Werte über 5,5 ng/ml bei einem Mittelwert von 6,0 ng/ml. Auch hier bestätigt sich, dass der Patient O-H unter der Behandlung von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. alle 28 Tage nicht gut einstellbar war.

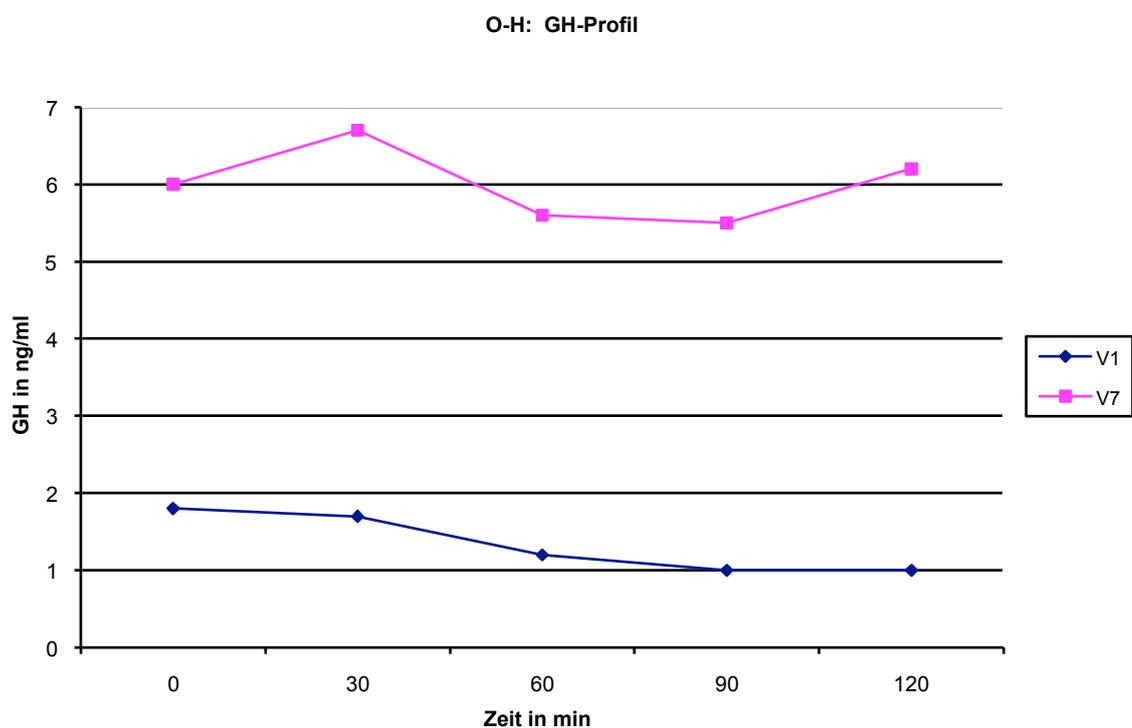


Abb. 16: GH-Profile des Patienten O-H.

Bei dem zu Beginn der Studie und zu Studienende vom Patienten O-H beantworteten Fragebogen zeigte sich eine relevante Veränderung im Bezug auf die subjektive Krankheitswahrnehmung. War er zu Studienbeginn „vollkommen einverstanden“ mit der Aussage, dass er sich als kranker Mensch fühle, wechselte dies im Verlauf des Beobachtungszeitraums deutlich, so dass er mit dieser Aussage am Ende der Studie „gar nicht einverstanden“ war. Die Injektionen von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> gab er als etwas schmerzhafter als die Injektionen von Octreotide LAR an, die Injektionsstelle

schmerzte geringfügig mehr. Dennoch konnte der Patient keine Präferenz bezüglich einer der beiden Therapien ausmachen.

Die zur Kontrolle durchgeführten Bestimmungen des HbA<sub>1c</sub> zeigten beim Patienten O-H im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit (s. Abb. 17) keine pathologischen Ergebnisse. Von einer negativen Beeinflussung kann hier nicht ausgegangen werden.

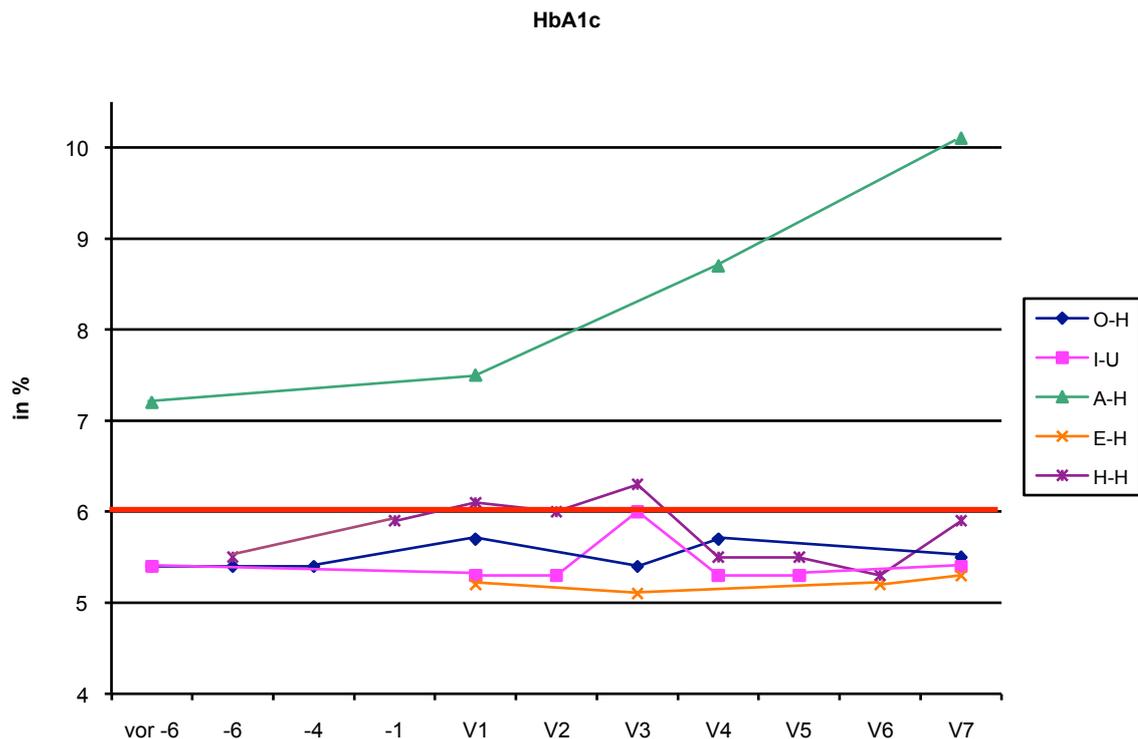


Abb. 17: Verlauf der HbA<sub>1c</sub> Werte der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>. Die dicker markierte Linie bei 6 % zeigt den oberen Grenzwert an.

Beim Patienten O-H konnten beim Studieneinschluss Abdomen-sonographisch keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden. Zu Studienende waren in der Gallenblase zwei kleine Polypen auszumachen, ob aber hier ein Zusammenhang mit der Medikation von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> besteht, darf bezweifelt werden. Ansonsten war der Befund unauffällig, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg s.c. alle 28 Tage beim Patienten O-H keine Einflüsse auf die Gallensteinbildung genommen hat.

### 3.1.2 Zusammenschau der Ergebnisse der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>

Die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> wurde von den Patienten gut vertragen. Durch die Fragebögen ist nachvollziehbar, dass Veränderungen der Wahrnehmung im Zusammenhang mit der Erkrankung an Akromegalie unter der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> meist zu einer positiveren Beurteilung geführt haben.

Besonders die sich hier abzeichnende therapeutische Möglichkeit, bei weniger stark ausgeprägter Aktivität der Akromegalie das Behandlungsintervall von 28 auf 42 Tage und eventuell sogar auf 56 Tage erweitern zu können, stellt für die betroffenen Patienten eine deutliche Erleichterung der Behandlung ihrer Akromegalie dar. Gerade für diese Gruppe von Patienten ist Lanreotide Autogel<sup>®</sup> eine sehr interessante medikamentöse Therapieoption.

Die Auswirkungen von Lanreotide Autogel auf die Gallensteinbildung kann im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht eindeutig geklärt werden. Es zeichnet sich lediglich ab, dass ein größeres Behandlungsintervall als 28 Tage eine für die biliären Strukturen entlastende Folge haben kann.

Unter der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> ist zu beobachten, dass sich bis einschließlich Visit 4 erst einmal eine Erhöhung der IGF-I Werte einstellt. Da im Rahmen dieser Studie die Behandlungsintervalle bis auf eine Ausnahme alle gleich geblieben sind und die eine Intervallanpassung eine Intervallverlängerung war, kann hier davon ausgegangen, dass sich über diese Zeit zunächst ein Steady State ausbildet. Besonders wird dies bei der Patientin A-H sichtbar. Um die IGF-I Werte der einzelnen Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> zu vergleichen, ist es notwendig, die je einzelnen Werte durch den jeweils alters- und geschlechtsspezifischen oberen Referenzgrenzwert zu dividieren, was dann als xULN (upper limit of normal) im Idealfall einen Wert unter 1 ergeben sollte.

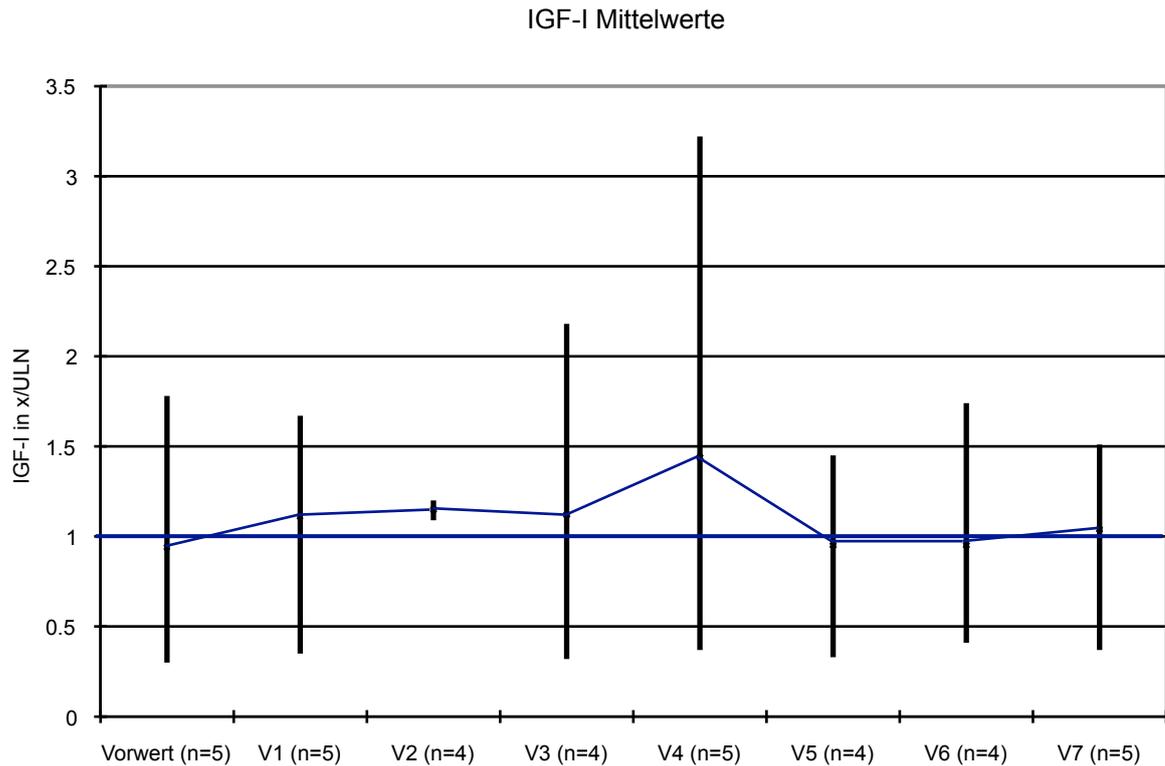


Abb. 18: Median, Range der IGF-I Werte dargestellt als xULN der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Effektivität der Behandlung der Akromegalie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> zumindest vergleichbar, wenn nicht sogar tendenziell erfolgreicher ist als die Behandlung mit Octreotide LAR. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich erst nach 3-4 Monaten ein Steady State unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> einstellt.

Die Wirkung auf die Reduktion der Sekretion von Wachstumshormon ist unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> nach mindestens 28 Tage nach der sechsten Injektion geringer als die bei Visit 1 ebenfalls 28 Tage zurückliegende Injektion von Octreotide LAR. 28 Tage nach Octreotide LAR Injektion lag der Mittelwert des 2 Stunden-Profiles aller Patienten bei 2,2 ng/ml, nach der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> stieg er auf 4,8 ng/ml. Die Aktivität der Akromegalie gemessen am IGF-I wurde dadurch nicht erhöht.

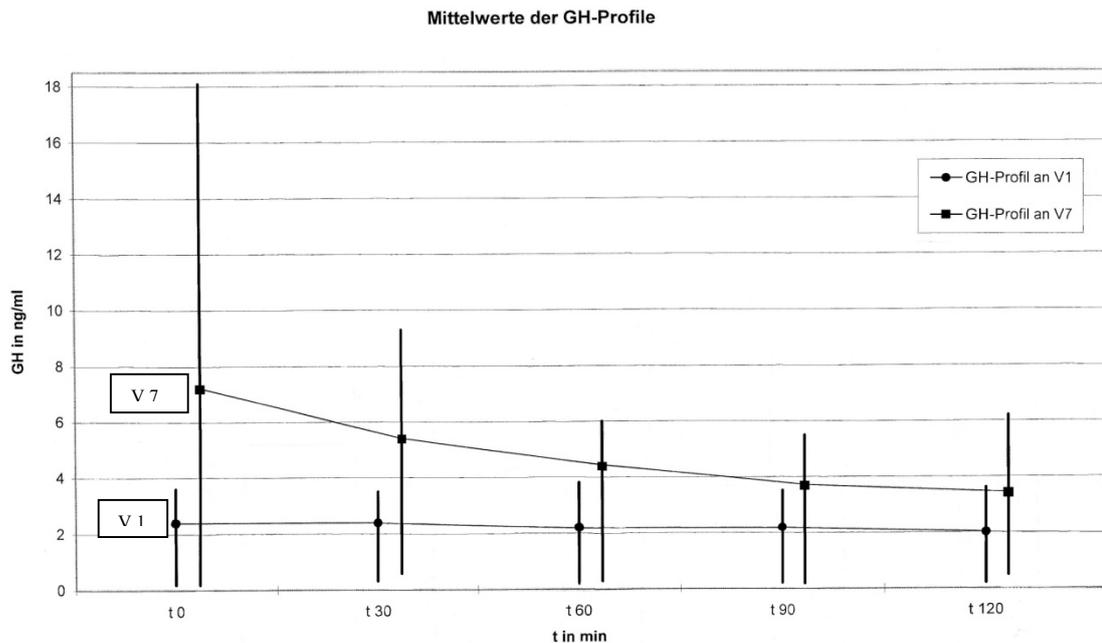


Abb. 19: Median, Range der GH-Werte der Zweistunden-Profile der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>.

Die von den Patienten jeweils zu Beginn und Ende der Studie ausgefüllten Fragebögen lassen sich abgesehen von den Veränderungen bezüglich der einzelnen Fragen auch als Gesamtfragebogen auswerten (80). Die hierbei ermittelte Gesamtpunktzahldifferenz wurde gegen den xULN-Wert von IGF-I als validen Aktivitätsparameter gesetzt. Sollte der Fragebogen den klinischen Verlauf adäquat abbilden, sollte sich ein positiver Wert ergeben. Ohne vertieft in die Feinheiten einer solchen Auswertung einzusteigen, ist doch festzuhalten, dass bei den vier auswertbaren Patientenfragebögen bei drei Patienten die Tendenzen (mehr Gesamtpunkte bei geringerer Krankheitsaktivität) dafür sprechen, dass der Fragebogen wenigstens teilweise einen Anhaltspunkt für den klinischen Verlauf liefern könnte.

Die Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel gemessen am Anteil des glycosylierten Hämoglobins sind unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> gering. Die Auswirkungen auf die Behandlung von Diabetikern bzw. Non-Respondern kann anhand dieses kleinen Patientenkollektivs nicht geklärt werden.

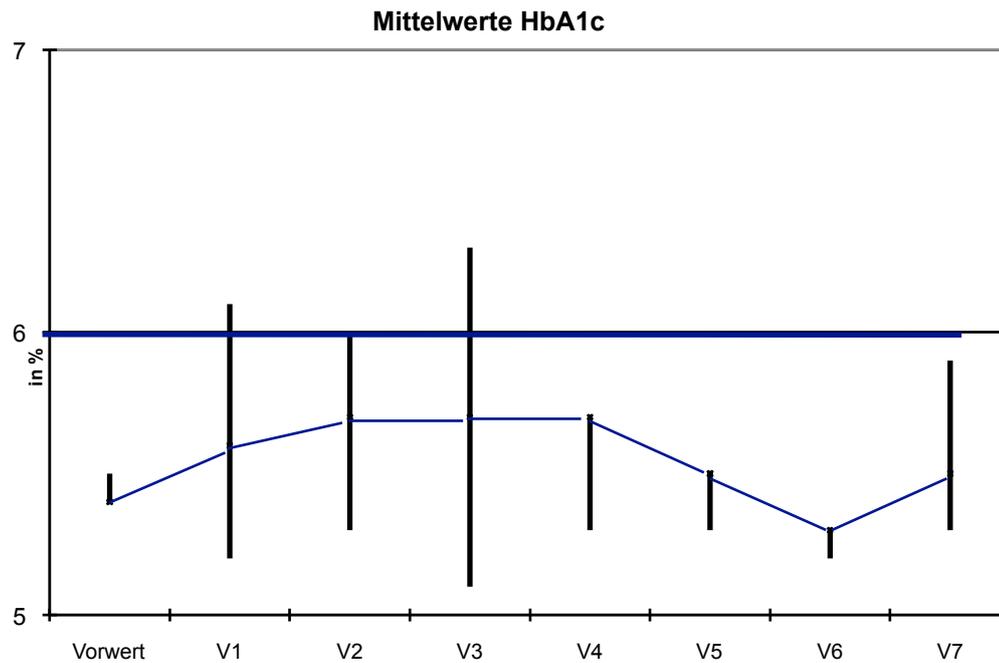


Abb.20: Median, Range der HbA<sub>1c</sub> -Werte der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>.

(Die Patientin A-H wurde hier wegen des bestehenden Diabetes mellitus nicht mit berücksichtigt)

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> eine wirksame Alternative zu Octreotide LAR darstellt, weil es zum einen eine mindestens vergleichbare, wenn nicht bessere Kontrolle der Akromegalie ermöglicht, bei gut kontrollierten Patienten aber darüber hinaus eine Intervallverlängerung ermöglicht, die sowohl für den Patienten angenehmer ist, aber auch deutlich die Behandlungskosten senken kann.

### 3.2 Studie mit Pasireotide LAR

Um die Zusammengehörigkeit von Studientag und Visit bei der Auswertung der Patienten der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide besser nachzuvollziehen zu können, soll die folgende Tabelle Überblick verschaffen:

Tabelle 5: Zusammenstellung von Studientag zu Visit-Nummer bei der Studie mit Pasireotide LAR

Studientag	-21 bis -1	1	7*	8	14	21	28	35*	49	63*	77
Visit	1	2	3*	4	5	6	7	8*	9	10*	11

Studientag	91*	119*	147*	175*	203*	231*	259*	287*	315*	343*
Visit	12*	13*	14*	15*	16*	17*	18*	19*	20*	21*

(\*) = Pasireotide LAR- Applikation

#### 3.2.1 Ergebnisse der einzelnen Patienten

##### *Patient T-A*

Wie alle drei an der Studie mit Pasireotide LAR teilnehmenden Patienten hatte sich auch Patient T-A zuvor zwei Jahre lang im Rahmen einer Dosisfindungsstudie der Firma NOVARTIS mit Pasireotide zweimal täglich Pasireotide 600 µg subkutan gespritzt, um die Wachstumshormonsekretion zu unterdrücken. Mit einer 7-tägigen Wash-out-Phase wurde die Umstellung auf die nun intramuskulär applizierten Injektionen mit Pasireotide LAR vorbereitet. In dieser Zeit stieg das IGF-I von 247 ng/ml auf 552 ng/ml bei einem alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwert von 116-324 ng/ml (xULN: 1,70).

Ihm wurde laut Studienprotokoll die Initialdosis von 20 mg Pasireotide zugelost. Diese Dosis sollte für die ersten drei Monate unverändert bleiben. Nach der ersten Injektion fiel das IGF-I wieder deutlich ab, das Wachstumshormon sank vom

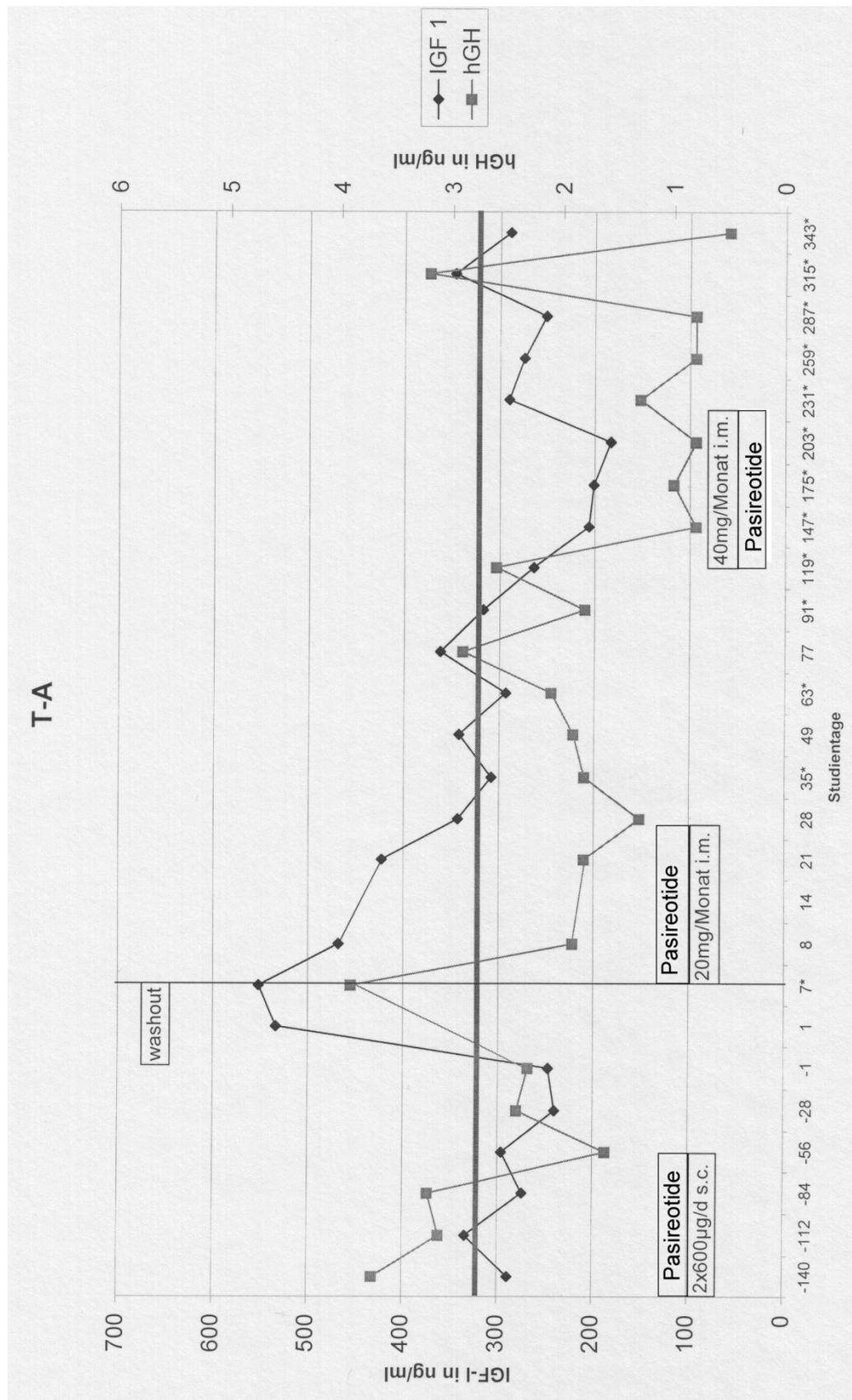


Abb. 21: IGF-I und GH Verlauf des Patienten T-A. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 324 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an.

Höchstwert nach der Wash-Out-Phase von 3,9 ng/ml bei den als Verlaufskontrolle erhobenen Zufallsmessungen wieder auf Werte unter 2 ng/ml ab. Da sich der Patient unter dieser Dosis nur um seinen altersspezifischen Höchstwert, also um 324 ng/ml innerhalb der ersten Monate einpendelte (zwischen 293 und 343 ng/ml) wurde am Studientag 119 die vierte Injektion gemäß dem Studienprotokoll um einen 20 mg-Schritt erhöht auf 40 mg Pasireotide LAR pro Monat.

Die nächsten Monate sank der IGF-I Wert deutlich auf Werte um 200 ng/ml, bevor sich ab Studientag 231 dieser Wert wieder erhöhte auf 290 ng/ml und dann am Studientag 315 eine zwischenzeitliche Erhöhung auf 347 ng/ml zeigte, so dass 7 Monate nach Dosiserhöhung wieder ein Wert oberhalb des altersspezifischen Referenzwertes erreicht wurde. Parallel zu den IGF-I-Serum-Werten bewegten sich die basal gemessenen GH-Werte zwischen 0,5 ng/ml und 3,2 ng/ml (s. Abb. 21). Ebenfalls sind in Abbildung 21 auch die letzten 6 Monate der Behandlung mit Pasireotide s.c. dargestellt. Hier zeigt sich ein unauffälliger GH-Wert mit einem altersspezifisch regelhaften IGF-I- Wert. Besonderes Augenmerk ist auf die Wash-Out-Phase zu richten, hier ist deutlich die Aktivität der Akromegalie abzulesen.

Beim Patienten T-A wurden an den Visits 1, 4 und 12 je zweistündige GH-Profile erstellt, an Visit 3 wurde zur Beobachtung der unmittelbaren Wirkung der intramuskulären Injektion ein 10 Stunden-Profil erstellt (s. Abb. 22). Dabei blieb der Patient nicht nüchtern. Man erkennt im 10 Stunden-Profil deutlich die Abnahme des Wachstumshormons im Serum über die Zeit. Dabei sind aber alle gemessenen Werte deutlich unter 5 ng/ml, aber nur im Profil unter Pasireotide s.c. zweimal täglich vor Studienbeginn auch unter 1 ng/ml, die 2 Stunden-Profile zeigen beim Patienten T-A über die ersten 3 Monate der Behandlung keine Auffälligkeiten.

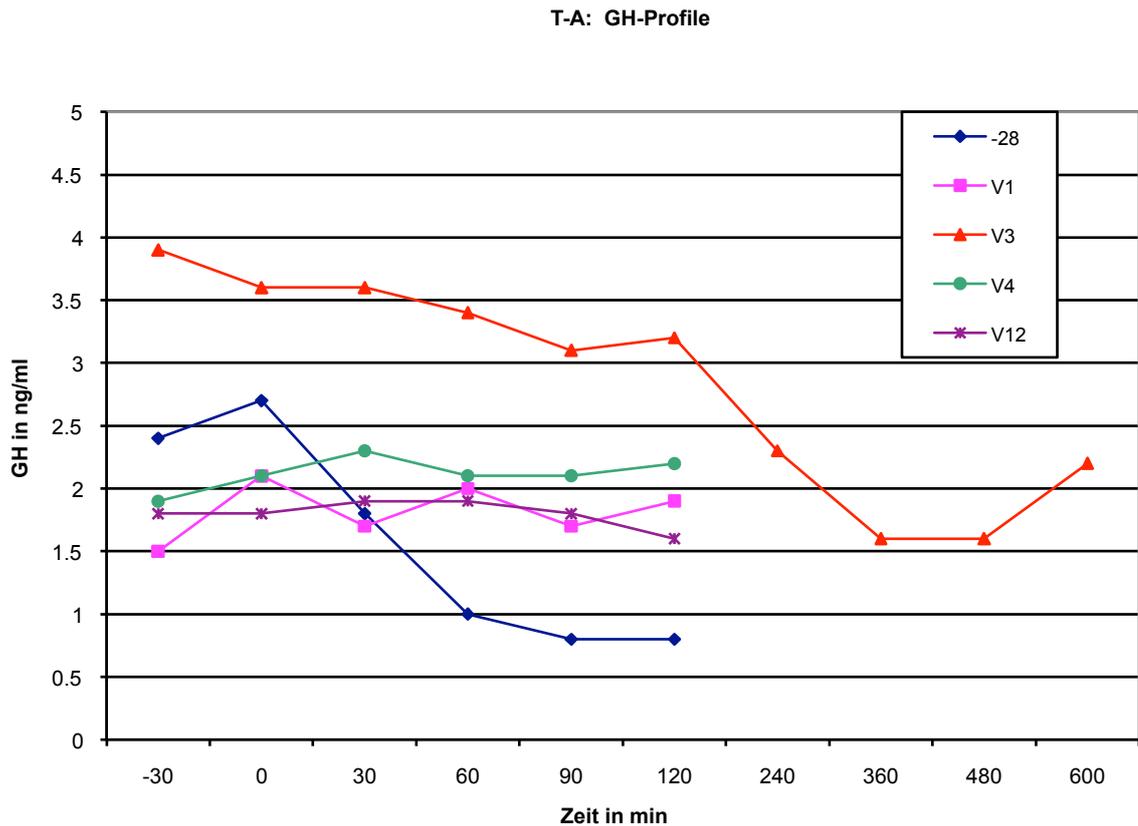


Abb. 22: GH-Profile von Patient T-A.

(-28: Profil vor Studienbeginn unter Pasireotide s.c. 600µg zweimal/d; V1: Profil nach Wash-out; V3: 10 Stunden-Profil nach der ersten i.m. Injektion von Pasireotide LAR, hier randomisiert mit 20 mg; V4: 2 Stundenprofil zwei Wochen nach der ersten Injektion; V12: 2 Stunden-Profil nach der 3. Injektion von Pasireotide LAR 20mg i.m.)

Zur Kontrolle, ob Pasireotide LAR auf die corticotrope Achse wirkt, wurde bei dem Patienten vor der ersten Injektion von Pasireotide LAR und dann nach einem Monat sowie nach 3 Monaten ein einstündiger ACTH-Test durchgeführt (s. Abb. 23). Dabei wurde die Stimulierbarkeit von Cortisol durch die Injektion von ACTH geprüft. Beim Patienten T-A lag eine sehr geringe Stimulierbarkeit vor. Bei Studienbeginn konnte das Serum-Cortisol durch die Stimulation von 6,6 µg/dl auf 10,1 µg/dl angehoben werden (bei einem Referenzwert von 23 – 58 µg/dl 30 Minuten nach Stimulation), nach einer Stunde bis auf 17,0 µg/dl. Nach einem Monat besserte sich die Cortisol-Stimulierbarkeit geringfügig. In der ersten halben Stunde stieg der Cortisol-Spiegel von 11,1 µg/dl unwesentlich auf 11,9 µg/dl, um dann nach einer Stunde 15,6 µg/dl zu betragen. Nach drei Monaten war zwar die 30 Minuten Stimulierbarkeit immer noch sehr eingeschränkt, 7,1 µg/dl auf 12,2 µg/dl, nach einer Stunde erreichte das Serum-Cortisol des Patienten T-A immerhin 19,8 µg/dl. Somit hat sich innerhalb der ersten 3

Monate der Behandlung mit Pasireotide LAR 20mg i.m. die Stimulierbarkeit von Cortisol im ACTH-Test kaum bis gar nicht verbessert.

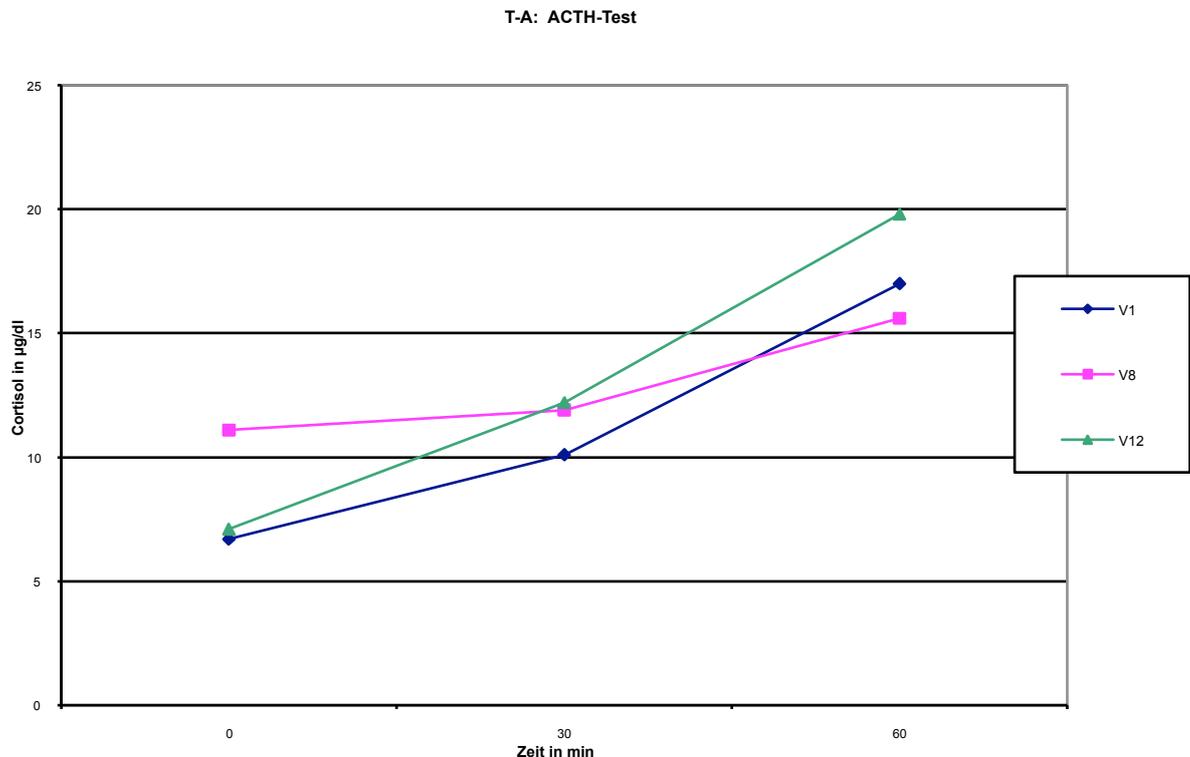


Abb. 23: ACTH-Test von Patient T-A vor (V1) und nach ein (V8)- und 3-monatiger (V12) Behandlung mit Pasireotide LAR 20mg i.m..

Bei der Beantwortung der Fragebögen (s. Abb. 24) fällt beim Patienten A-T auf, dass er zu den schon zuvor bestehenden Beschwerden bezüglich des Schwitzens immer häufiger Abgeschlagenheit anführt. Parästhesien lagen bei ihm nie vor, ebenso wenig wie Knochen- und Gelenkschmerzen. Die Zunahme der empfundenen Transpiration kann aber auch mit dem während dieser Visits vorherrschenden wärmeren Wetters in Verbindung gebracht werden.

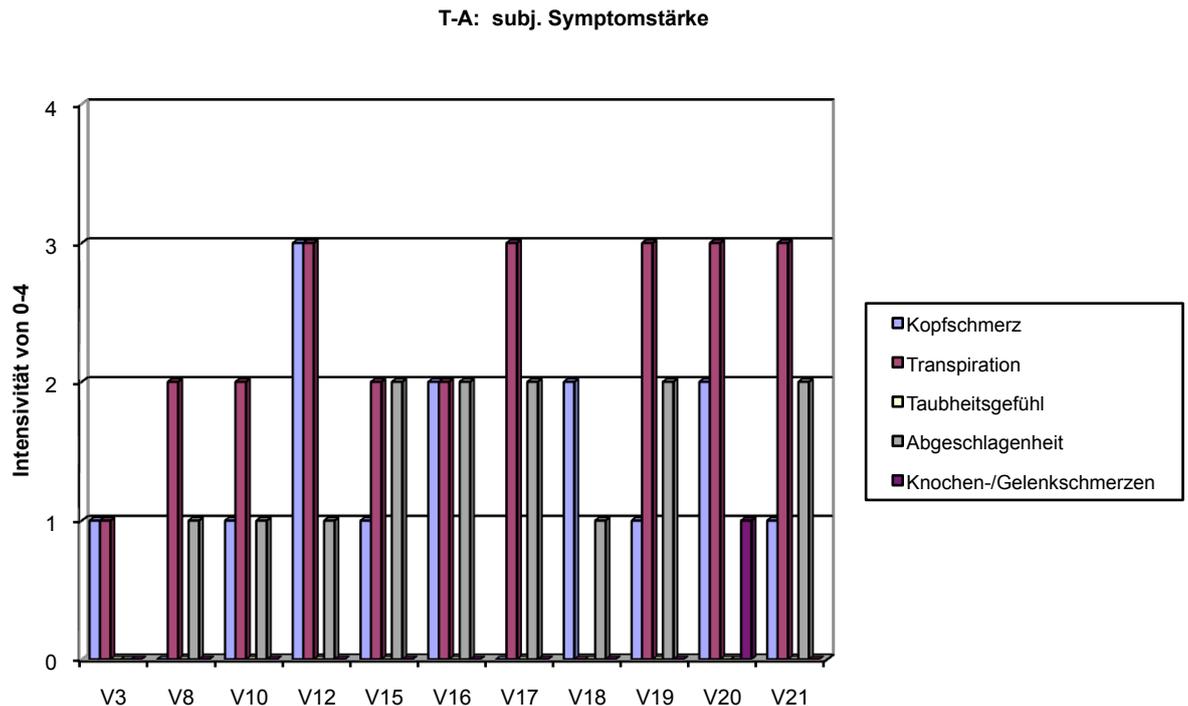


Abb. 24: Subjektiv empfundene Intensivität von akromegalen Symptomen des Patienten T-A.

Intensitätsgrad **0**: gar nicht (absent); **1**: leicht (mild); **2**: mäßig (moderate); **3**: stark (severe); **4**: sehr stark (very severe)

In der zum Studienbeginn durchgeführten Abdomen-Sonographie zeigte sich eine asymptomatische Cholezystolithiasis mit einem Stein von 22 mm Größe, dazu konnte auch Sludge in der Gallenblase festgestellt werden. Nach drei Monaten wurde der Gallenstein mit 25 mm Größe erneut nachgewiesen, Sludge war aber nicht mehr feststellbar. Sechs Monate später konnte der Stein wiederum in ähnlicher Größe (21mm) festgestellt werden.

Somit hat sich unter der Therapie mit Pasireotide LAR 20mg i.m. einmal monatlich keine Verschlechterung in Bezug auf eine Cholezystolithiasis ergeben.

Ob sich die Langzeitdepotform von Pasireotide auf den Glukosestoffwechsel auswirkt wurde regelmäßig anhand des HbA<sub>1c</sub> überprüft. Der Pat. T-A wurde schon mit einer bereits eingeschränkten Glukosetoleranz mit einem HbA<sub>1c</sub> von 6,5 % in die Studie eingeschlossen. Unter der Therapie mit Pasireotide LAR 20mg senkte sich der Wert auf zunächst auf 6,1 %. Mit der Dosissteigerung auf 40mg Pasireotide LAR bei Visit 13 stieg er erneut auf 6,5%, um dann zwischen Werten von 6,3 bis 6,7 % zu

schwanken. Hier wird eine gewisse Einschränkung der Glukosetoleranz abhängig von der applizierten Medikamentendosis deutlich (s. dazu weiter unter Abb. 17).

### *Patient T-U*

Der Patient T-U wurde vor der Behandlung mit Pasireotide LAR i.m. einmal monatlich zwei Jahre lang mit Pasireotide s.c. 600 µg zweimal täglich behandelt. Mit dieser Dosis bei eigenständiger Applikation mit den täglichen Spritzen konnte der Patient nicht ausreichend bezüglich des alters- und geschlechtsspezifischen IGF-I Wertes eingestellt werden. Er schwankte zuletzt zwischen Werten von 353 ng/ml bis 537 ng/ml bei altersspezifischen Referenzwerten von 112 – 300 ng/ml. Hier muss wohl auch von einer mangelnden Compliance des Patienten ausgegangen werden. In der Wash-out-Phase vor der ersten Applikation von Pasireotide LAR stieg bei ihm der IGF-I Wert von 415 ng/ml auf 623 ng/ml am Studientag 8 (xULN: 2,08).

Der Patient hatte unter der Behandlung mit Pasireotide s.c. immer wieder beklagt, dass sich nach ca. 10 Stunden die Wirkung von Pasireotide subjektiv abschwäche, da er dann erneut wieder Kopfschmerzen, Ermüdbarkeit und Knochen- und Gelenkschmerzen verspüre.

Dem Patienten T-U wurde protokollgemäß die höchst mögliche Studiendosis von 60mg Pasireotide zugelost. Nach der ersten Injektion sank innerhalb des ersten Monats das IGF-I von 623 ng/ml auf 246 ng/ml ab. Auch die Einzelmessungen des Wachstumshormons sanken von vorher gemessenen Werten bis zu 5,6 ng/ml auf Werte unter 1 ng/ml. Zusätzlich gab der Patient an, zum ersten Mal seit langem wieder beschwerdefreie Phasen zu haben. Mit einer kleineren Abweichung hielt sich dieser Zustand acht Monate lang stabil. Seit dem Visit 17, Studientag 231, ließ sich ein erneuter Anstieg des IGF-I und, wenn auch unbedeutend bezüglich der erreichten Werte (maximal 1,4 ng/ml), auch ein Anstieg des Wachstumshormons feststellen.

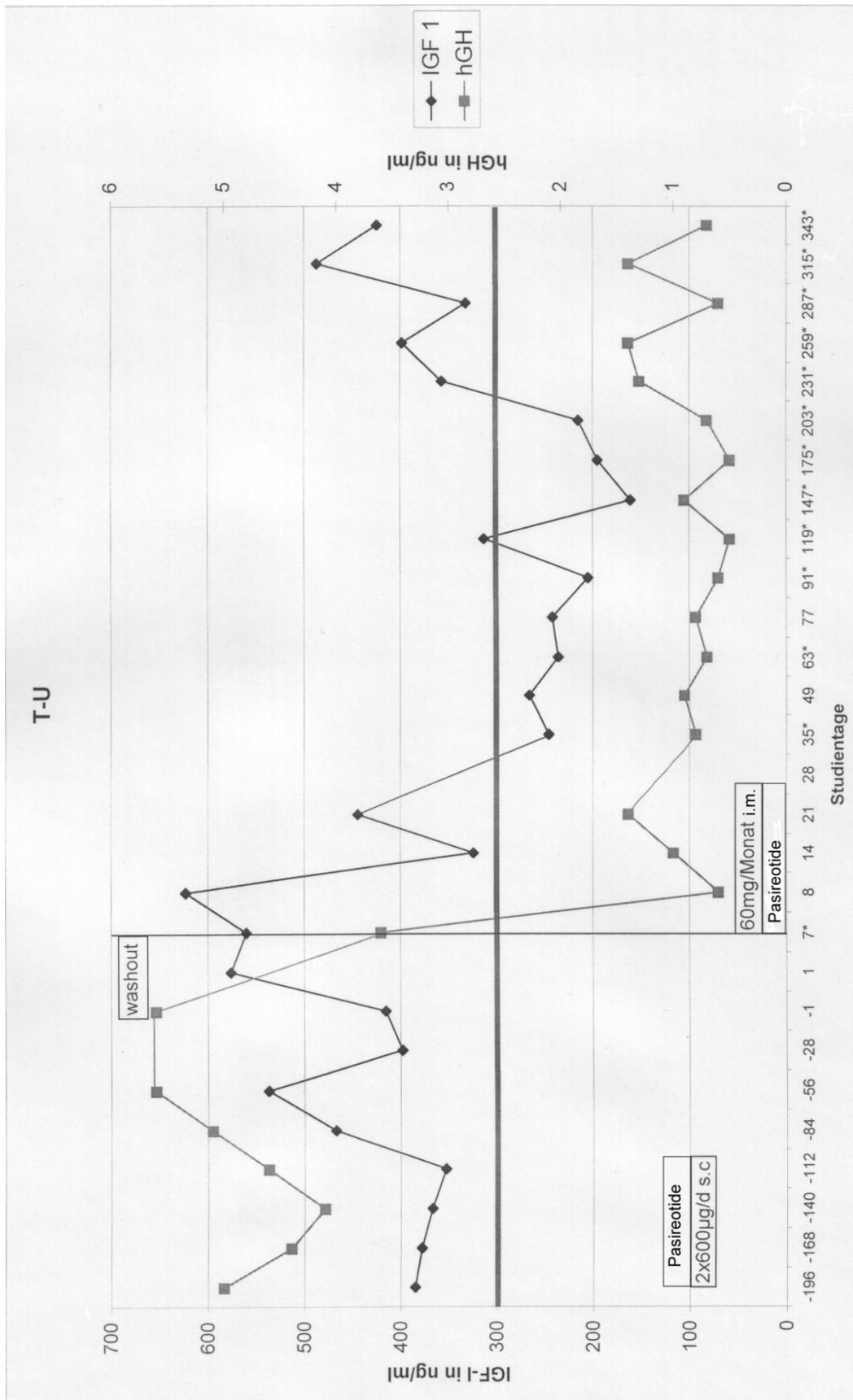


Abb.25: IGF-I und GH Verlauf des Patienten T-U. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 300 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an.

Gleichzeitig war beim Patienten seit Visit 15 eine depressive Verstimmung festzustellen, die sich zwar über die Zeit etwas besserte, aber dennoch fortbesteht. Die IGF-I Werte steigen bis auf 487 ng/ml am Visit 20 (s. Abb. 25).

Ebenfalls sind in Abbildung 25 auch die letzten 6 Monate der Behandlung mit Pasireotide s.c. dargestellt. Hier zeigen sich einzelne erhöhte GH-Werte bis zu 5,7 ng/ml und altersspezifisch deutlich erhöhte IGF-I Werte zwischen 353 ng/ml und 537 ng/ml. Besondere Aufmerksamkeit sollte auch hier der Wash-Out-Phase zukommen, denn hier ist deutlich die Aktivität der Akromegalie abzulesen.

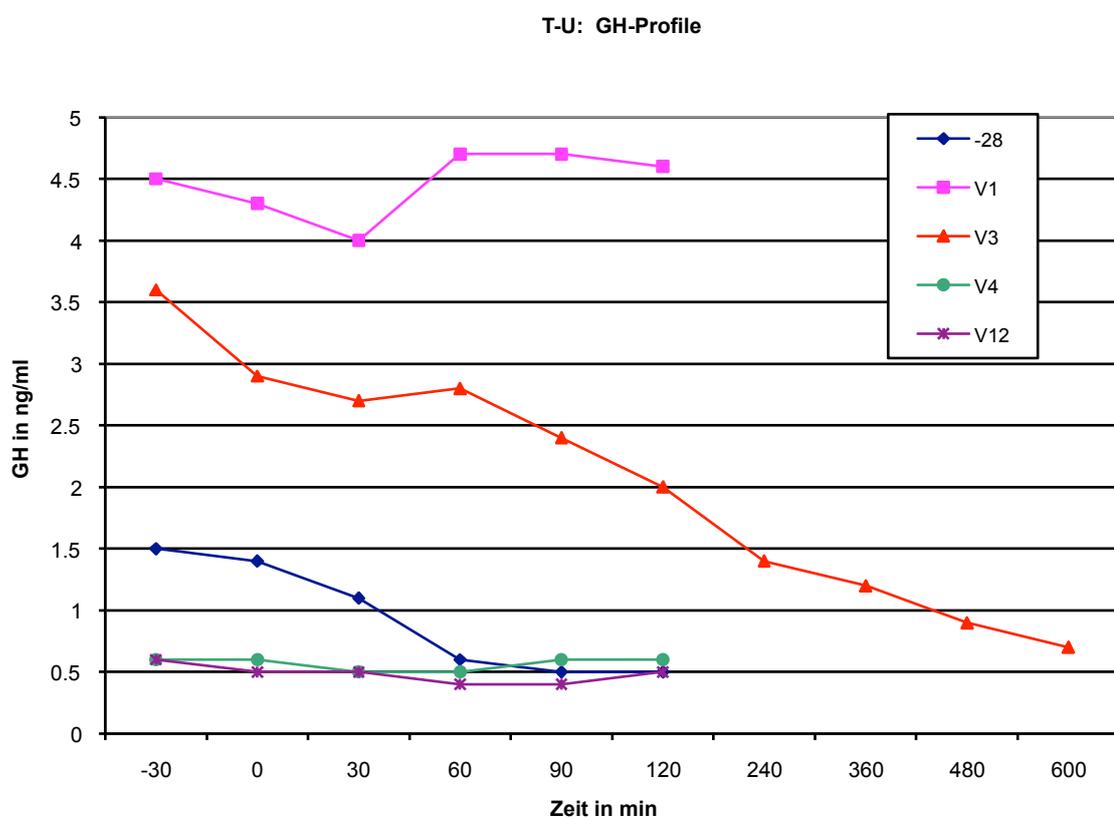


Abb. 26: GH-Profil von Patient T-U.

(-28: Profil vor Studienbeginn unter Pasireotide s.c. 600µg zweimal/d; V1: Profil nach Wash-out; V3: 10 Stunden-Profil nach der ersten i.m. Injektion von Pasireotide LAR, hier randomisiert mit 60 mg; V4: 2 Stundenprofil zwei Wochen nach der ersten Injektion; V12: 2 Stunden-Profil nach der 3. Injektion von Pasireotide LAR 60mg i.m.)

Im 10 Stunden-Profil (s. Abb. 26) erkennt man die Abnahme des Wachstumshormons im Serum über die Zeit. Alle gemessenen Werte sind unter 5 ng/ml, die 2 Stunden-Profil zeigen beim Patienten T-A über die ersten 3 Monate der Behandlung keine

Auffälligkeiten. Im Gegensatz zum Profil nach dem Wash-out wird eine Reduktion unter 1 ng/ml bei allen Profilen unter Medikation erreicht. Der zum Vergleich dargestellte 2 Stunden-Verlauf unter Pasireotide s.c. einen Monat vor Studienbeginn ist hier zwar nicht auffällig, zeigt hier aber initial eine geringere Suppression des Wachstumshormons als dies unter Pasireotide LAR 60 mg der Fall ist.

Der Patient T-U substituiert seit der Hypophysenoperation zur Entfernung des Adenoms vor sechs Jahren vor Studienbeginn Cortisol, indem er täglich insgesamt 25mg Hydrocortison zu sich nimmt. Dennoch ist bei ihm eine Reststimulierbarkeit vorhanden, die sich auch im ersten Monat der Behandlung mit Pasireotide LAR 60mg i.m. im Vergleich zum Ausgangswert deutlich verbesserte (s. Abb. 27). Nach drei Monaten blieb die Stimulierbarkeit nach einer Stunde immer noch besser als vor der Behandlung mit Pasireotide LAR 60 mg i.m. (12,6 µg/dl zu 9,8 µg/dl).

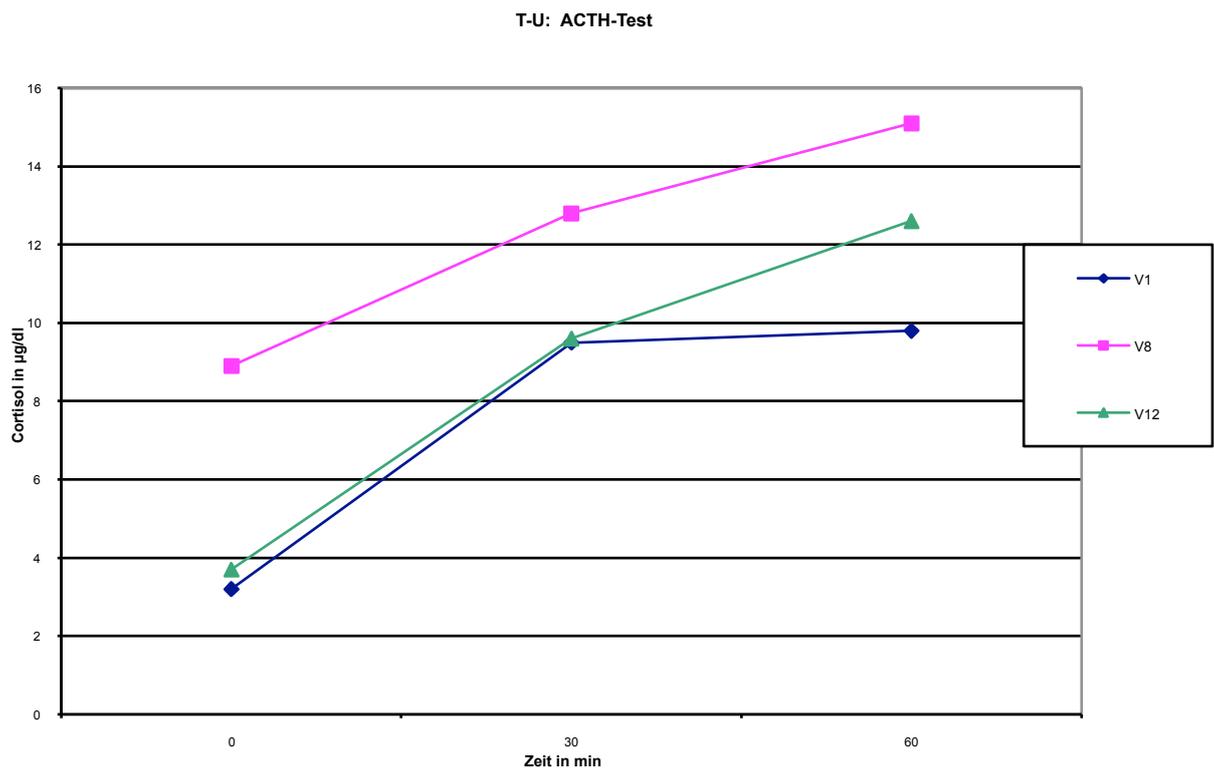


Abb. 27: ACTH-Test von Patient T-U vor (V1) und nach ein (V8)- und 3-monatiger (V12) Behandlung mit Pasireotide LAR 60 mg i.m..

In den Fragebögen zur subjektiv wahrgenommenen Symptomatik der Akromegalie verspürte der Patient T-U mit Ausnahme der Abgeschlagenheit alle Symptome nur

leicht, innerhalb der ersten 3 Monate besserte sich nach und nach die Symptomatik, bis an Visit 12 nur noch leichtes Taubheitsgefühl angegeben wurde. Dann aber nahm die Symptomwahrnehmung deutlich zu: Bei Visit 15 beklagte der Patient Knochen- und Gelenkschmerzen in sehr schwerem Ausmaß, ebenso bemerkte er eine sehr starke Abgeschlagenheit und Ermüdbarkeit. Mit Ausnahme an Visit 18 konnte er ab dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums alle Symptome in zuletzt mittlerer bis starker Ausprägung feststellen. Interessanterweise nahmen die subjektiv wahrgenommenen Symptome der Akromegalie circa zwei Monate früher zu, als dann im Labor anhand der IGF-I Werte eine erneute Zunahme der Aktivität der Akromegalie festzustellen war. Andererseits trat diese Zunahme der Intensivität der Symptomstärke gleichzeitig mit einer depressiven Verstimmung des Patienten aufgrund beruflicher und privater Probleme auf, so dass hier Ursache und Wirkung schwer unterscheidbar sind.

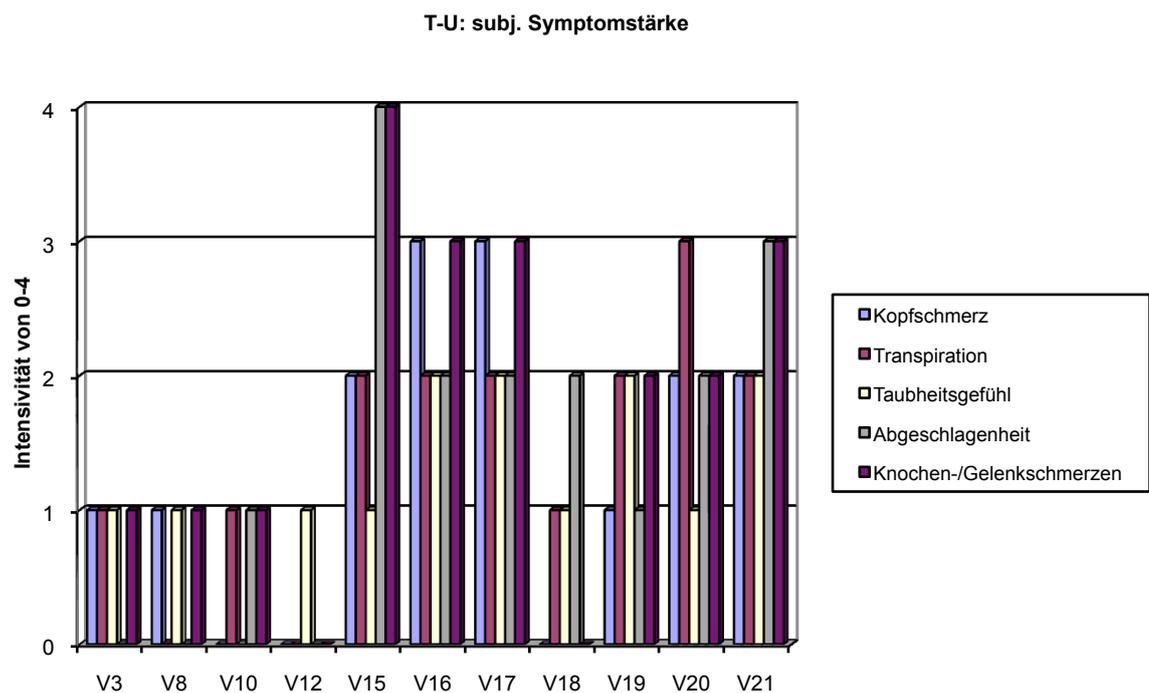


Abb. 28: Subjektiv empfundene Intensivität von akromegalen Symptomen des Patienten T-U.

Intensitätsgrad **0**: gar nicht (absent); **1**: leicht (mild); **2**: mäßig (moderate); **3**: stark (severe); **4**: sehr stark (very severe)

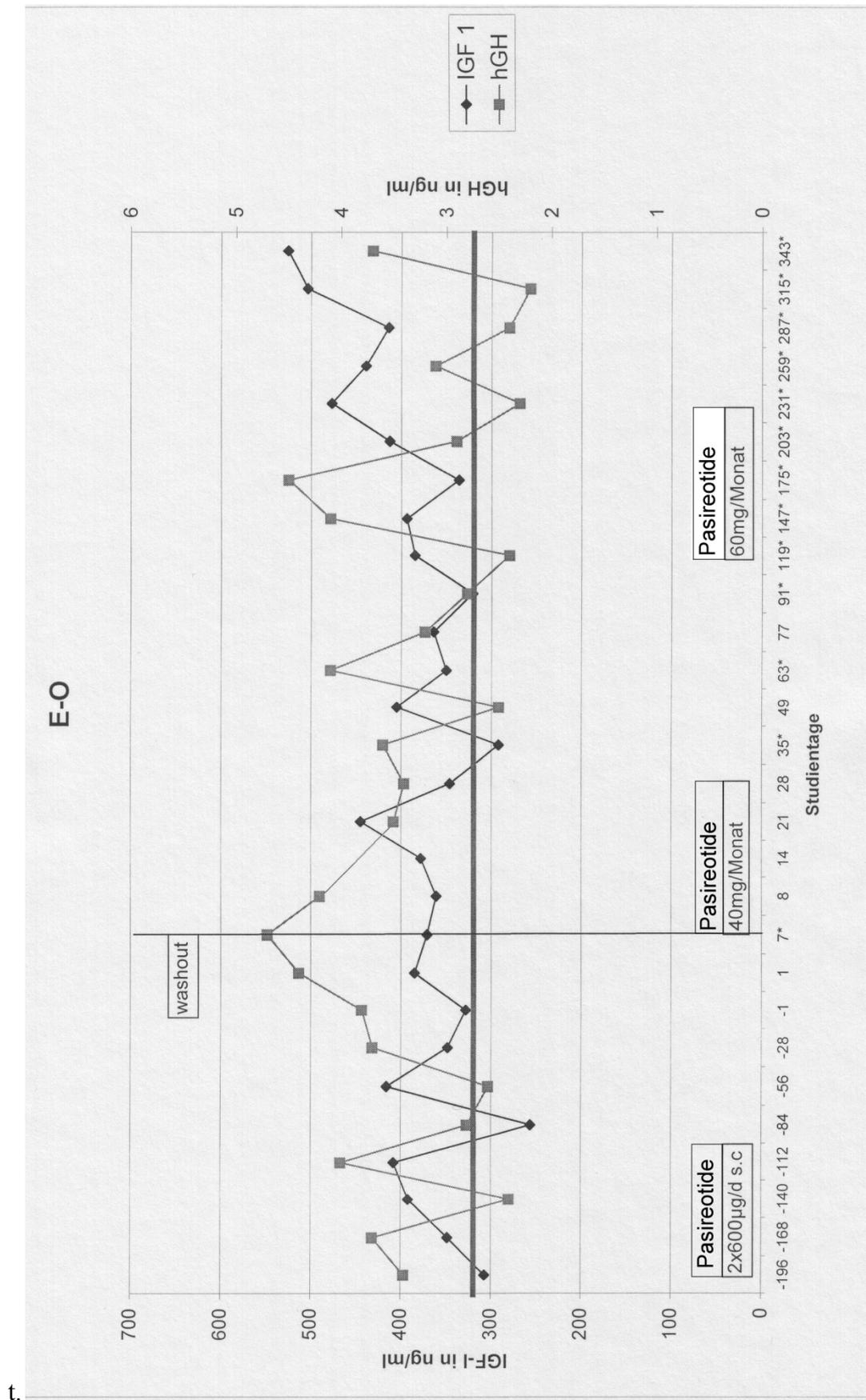
Die Abdomen-Sonographie des Patienten T-U zu Studienbeginn zeigte sowohl die Gallenwege als auch die Gallenblase ohne pathologische Echostrukturen. Drei Monate später konnten in der Gallenblase geringe Mengen Sludge festgestellt werden, die sich auch in der Abdomen-Sonographie nach sechs Monaten wiederum zeigten.

Somit hat sich unter der Therapie mit Pasireotide LAR 60 mg i.m. einmal monatlich eine geringe Verschlechterung in Bezug auf das Gallengangssystem gebildet.

Die Auswirkungen von Pasireotide LAR auf den Glukosestoffwechsel wurden regelmäßig anhand des HbA<sub>1c</sub> überprüft. Der Patient T-U wurde ohne eingeschränkte Glukosetoleranz mit einem HbA<sub>1c</sub> von 5,8 % in die Studie eingeschlossen. Unter der Therapie mit Pasireotide LAR 60 mg stieg der Wert innerhalb der ersten 5 Monate auf 6,1%, um dann in den letzten 6 Monaten des Beobachtungszeitraums zwischen 5,7 % und dem Höchstwert am Ende der Beobachtungszeit mit 6,8 % zu schwanken. Hier kann eine gewisse Einschränkung der Glukosetoleranz nicht ausgeschlossen werden (s. dazu weiter unter Abb. 17).

#### *Patient E-O*

Der Patient E-O hatte vor Einschluss in die Studie zur Behandlung mit Pasireotide LAR bereits zwei Jahre Pasireotide s.c. 600 µg zweimal täglich subkutan appliziert zur Behandlung der erneut aufgetretenen Aktivität der Akromegalie. Zu Studieneinschluss war sein IGF-I Wert im Blutserum mit 328 ng/ml minimal erhöht in Bezug auf die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte, die bei ihm 116 – 324 ng/ml betragen (xULN: 1,15). Sein gemessener Einzelwachstumshormonwert lag bei unauffälligen 3,8 ng/ml. In der Wash-Out-Phase zur Umstellung der Behandlung von Pasireotide s.c. auf Pasireotide LAR stiegen seine IGF-I Werte bis 14 Tage nach der ersten Injektion von Pasireotide LAR 40 mg, die ihm nach dem Studienprotokoll zugelost worden waren, auf einen Höchstwert von 445 ng/ml an. Ein eindeutiger Anstieg durch die Wash-Out-Phase konnte nicht festgestellt werden. Lediglich die Wachstumshormon-Konzentration im Serum stieg auf 4,7 ng/ml an. Bis zur zweiten Injektion an Visit 8, Studientag 35, sank sein IGF-I auf regelhafte 292 ng/ml. Dennoch konnte mit dieser Dosis von 40mg Pasireotide LAR keine anhaltende



t.

Abb. 29: IGF-I und GH Verlauf des Patienten E-O. Die durchgezogene dicker dargestellte Linie bei 324 ng/ml zeigt den geschlechts- und altersspezifischen oberen Referenzwert von IGF-I an.

erfolgreiche Einstellung erreicht werden. Lediglich beim Visit 12, Studientag 91, konnte mit 321 ng/ml noch einmal ein Wert unter dem altersspezifischen Grenzwert von 324 ng/ml erreicht werden, alle anderen Werte waren auf bis zu 405 ng/ml erhöht. Doch auch durch die dann vorgenommene Dosisanpassung auf 60mg Pasireotide LAR gemäß Protokoll konnte keine erfolgreiche Remission der Akromegalie erreicht werden. Die IGF-I Werte des Patienten E-O schwankten zwischen Werten von 336 ng/ml bis 474 ng/ml, um dann in den letzten zwei Monaten des Beobachtungszeitraums Spitzenwerte bis zu 526 ng/ml aufzuweisen, Werte, die deutlich höher sind, als die um die Wash-out Phase (526 ng/ml zu 445 ng/ml; siehe hierzu Abb. 29); die gemessenen Wachstumshormonwerte lagen alle unter 5 ng/ml.

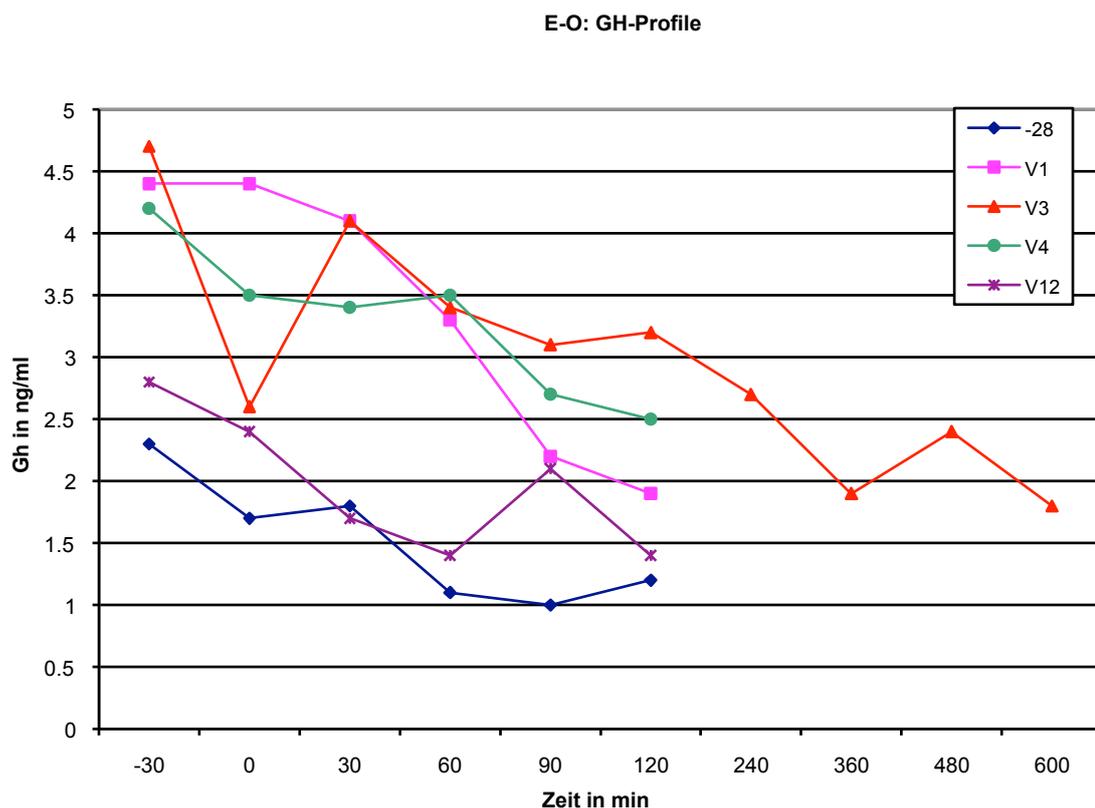


Abb. 30: GH-Profile von Patient E-O

(-28: Profil vor Studienbeginn unter Pasireotide s.c. 600µg zweimal/d; V1: Profil nach Wash-out; V3: 10 Stunden-Profil nach der ersten i.m. Injektion von Pasireotide LAR, hier randomisiert mit 40 mg; V4: 2 Stundenprofil zwei Wochen nach der ersten Injektion; V12: 2 Stunden-Profil nach der 3 Injektion von Pasireotide LAR 40mg i.m.)

Man erkennt im 10 Stunden-Profil (s. Abb. 30) deutlich die Abnahme des Wachstumshormons im Serum über die Zeit. Dabei sind alle gemessenen Werte unter 5 ng/ml, auch die 2 Stunden-Profile zeigen beim Patienten E-O über die ersten 3 Monate der Behandlung keine Auffälligkeiten. Der zum Vergleich dargestellte 2 Stunden-Verlauf unter Pasireotide s.c. einen Monat vor Studienbeginn ist hier ebenfalls nicht auffällig, dennoch ist hier unter Pasireotide s.c. 600 µg zweimal täglich eine etwas stärkere Suppression des Wachstumshormons festzustellen, als dies unter Pasireotide LAR 40 mg i.m. einmal monatlich der Fall war.

Beim ACTH-Test bei Studieneinschluss zeigte sich eine geringe Stimulierbarkeit des Cortisols nach 30 Minuten von 3,1 µg/dl auf bis 14,6 µg/dl (bei einem Referenzwert von 23 – 58 µg/dl nach 30 Minuten nach Stimulation), jedoch nach 60 Minuten war der Wert wieder auf 6,9 µg/dl gefallen. Nach einem Monat Behandlung zeigte sich hier eine Veränderung der weiterhin zu geringen Stimulierbarkeit von Cortisol. Beim Patienten E-O konnten 30 Minuten nach Stimulation ein Wert von 17,7 µg/dl Cortisol im Serum nachgewiesen werden, nach einer Stunde 20,1 µg/dl, jedoch war der Ausgangswert mit 11,1 µg/dl deutlich höher als bei Studieneinschluss. Nach dreimonatiger Behandlung mit Pasireotide LAR 40 mg i.m. zeigte sich weiterhin eine deutlich verlangsamte Stimulierbarkeit, ausgehend von 2,1 µg/dl waren nach 30 Minuten nur 8,7 µg/dl messbar, um nach 60 Minuten nur den Wert von 11,7 µg/dl zu erreichen. Beim Patienten E-O kann also nach drei Monaten unter der Behandlung mit Pasireotide LAR 40 mg i.m. eine Reduktion der eh schon kaum vorhandenen Stimulierbarkeit des Cortisols im ACTH-Test festgestellt werden.

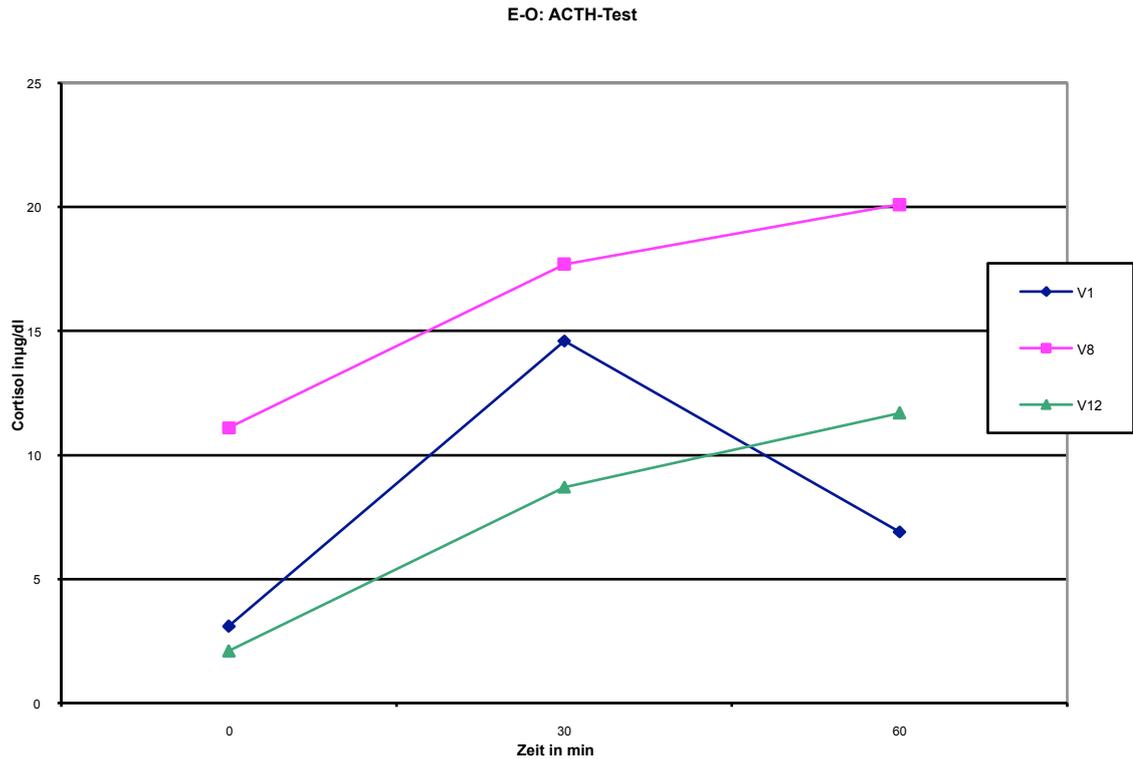


Abb. 31: ACTH-Test von Patient E-O vor (V1) und nach ein (V8) - und 3-monatiger (V12) Behandlung mit Pasireotide LAR 40mg i.m..

Der Patient E-O war unter der Behandlung mit Pasireotide LAR 40 mg i.m. innerhalb der ersten drei Monate dabei subjektiv sogar zweimal völlig symptomfrei, nämlich bei den Visits 8 und 12. Mit Anhebung der Dosis auf 60 mg nahm die Wahrnehmung der akromegalen Symptome zu, wenn auch bei Visit 17 und 19 nur wenige Symptome und diese zumeist nur leicht vorhanden waren. Erst seit Visit 20 gab der Patient eine deutlichere und verstärkte Symptomwahrnehmung an, was auch mit der im Labor nachweisbaren Zunahme der Aktivität der Akromegalie durch das Ansteigen des IGF-I korreliert.

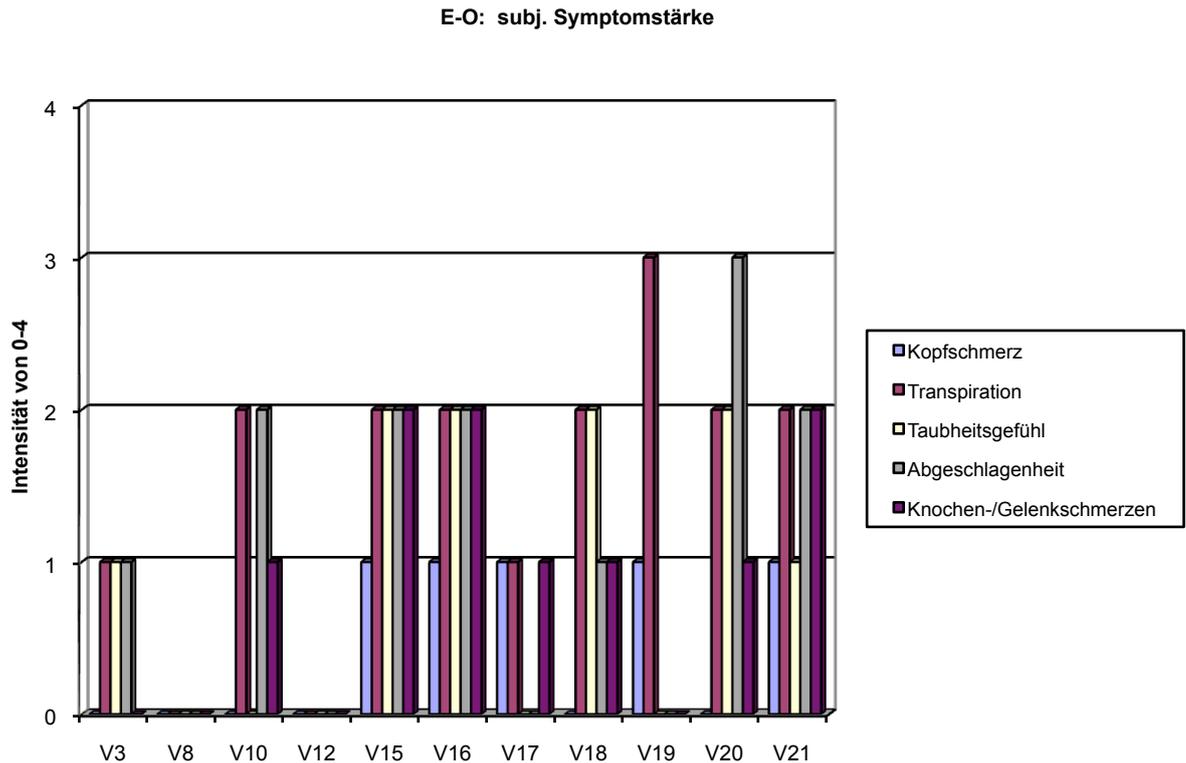


Abb. 32: Subjektiv empfundene Intensivität von akromegalischen Symptomen des Patienten E-O.

Intensitätsgrad **0**: gar nicht (absent); **1**: leicht (mild); **2**: mäßig (moderate); **3**: stark (severe); **4**: sehr stark (very severe)

In der zu Studienbeginn durchgeführten Abdomen-Sonographie zeigten sich sowohl die Gallenwege als auch die Gallenblase ohne pathologische Echostrukturen. Ebenfalls konnten nach drei wie auch nach sechs Monaten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

Somit hat sich unter der Therapie mit Pasireotide LAR 40 mg i.m. einmal monatlich beim Patienten E-O keinerlei Verschlechterung in Bezug auf das Gallengangssystem ergeben.

Beim Patienten E-O wurde die Auswirkungen von Pasireotide LAR auf den Glukosestoffwechsel regelmäßig anhand des HbA<sub>1c</sub> überprüft. Der Pat. T-U wurde ohne eingeschränkte Glukosetoleranz mit einem HbA<sub>1c</sub> von 5,8% in die Studie eingeschlossen. Unter der Therapie mit Pasireotide LAR 40 mg stieg der Wert schwankend bis auf 6,1 %. Nach Erhöhung der Dosis auf 60 mg Pasireotide LAR stieg der HbA<sub>1c</sub> auf 6,5 %, um dann in den letzten 5 Monaten des

Beobachtungszeitraums zwischen 6,0 % und dem Höchstwert am Ende der Beobachtungszeit mit 6,7 % zu schwanken. Hier muss von einer Verschlechterung der Glukosetoleranz ausgegangen werden (s. dazu Abb. 33).

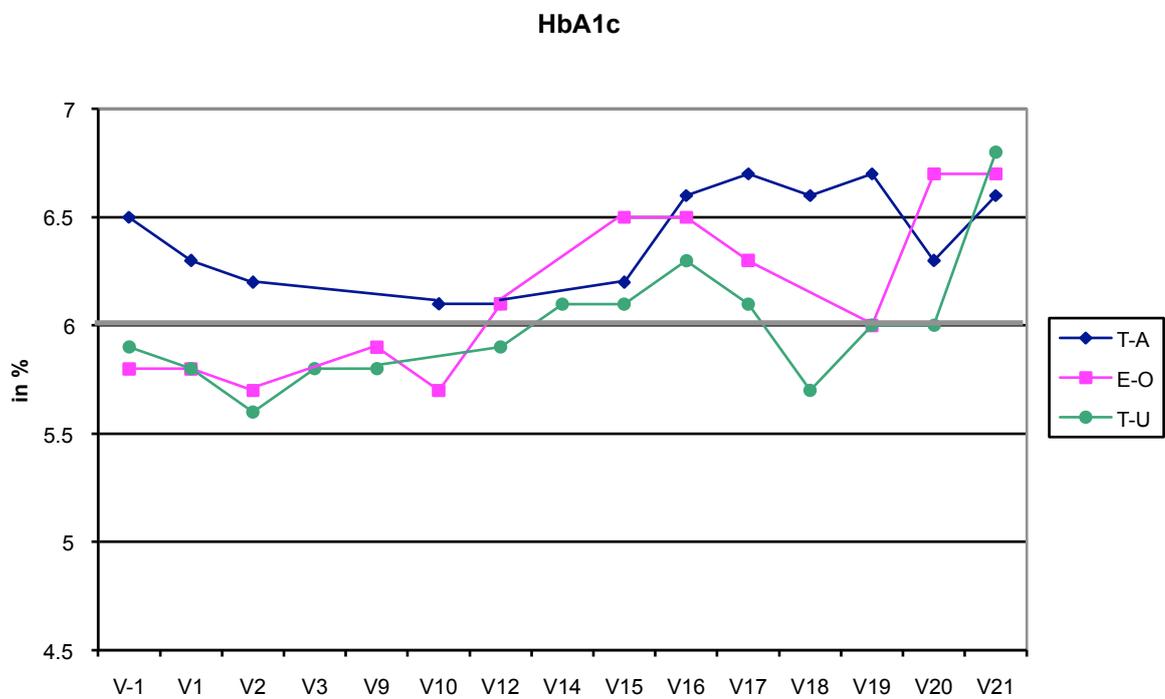


Abb. 33: HbA<sub>1c</sub> Verlaufswerte der Patienten, die mit Pasireotide LAR behandelt wurden.

### 3.2.2 Zusammenschau der Ergebnisse der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR

In der Zusammenschau der im Rahmen dieser Studie einbezogenen drei Patienten unseres Zentrums erwies sich, dass mit Pasireotide s.c. 600 µg zweimal täglich in der Zeit der Vorbehandlung noch keine gute Einstellung der Akromegalie erreicht werden konnte. In der Wash-out-Phase zeigte sich deutlich die Aktivität der Akromegalie bei den Patienten. Innerhalb des ersten Monats konnte eine Reduktion des IGF-I im Serum der Patienten unterhalb des jeweiligen Referenzwertes erreicht werden. Die folgenden Schwankungen nah um den ULN herum konnten dann durch die Anpassung der Dosis bei zwei Patienten an V13 noch einmal verbessert werden.

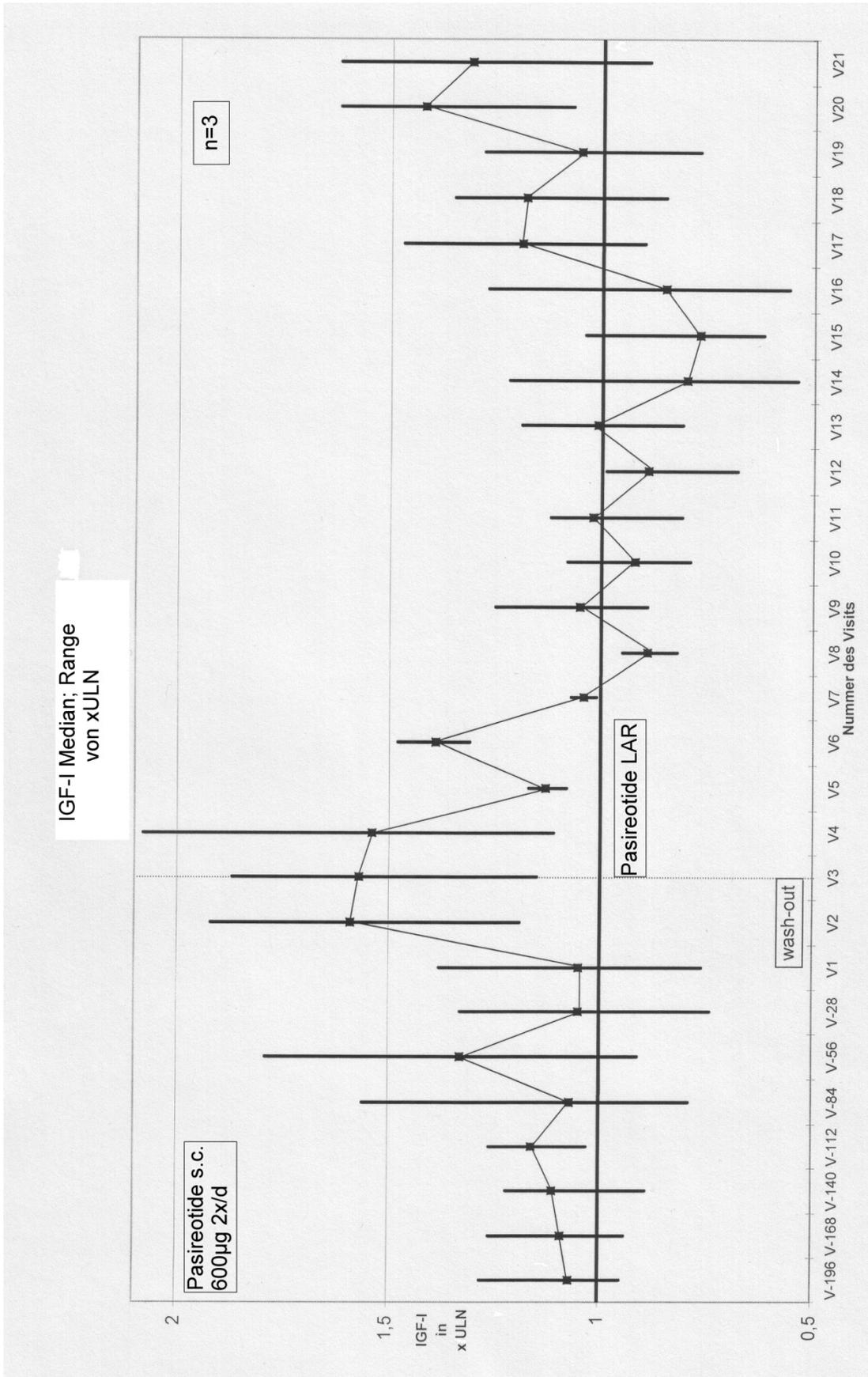


Abb. 34 Median, Range der IGF-I Werte dargestellt in xULN der Patienten der Studie mit Pasireotide LAR

Erst ab Visit 17, also nach 8 Monaten der Behandlung mit Pasireotide LAR, ist bei allen drei Patienten eine deutliche Zunahme der Aktivität der Akromegalie anhand der IGF-I Werte abzulesen, was bis zum Ende des Beobachtungszeitraums anhielt.

Wertet man die monatlich beantworteten Fragebögen bezüglich der subjektiven Wahrnehmung der Symptome der Akromegalie als Gesamtwert aus und setzt diese in Bezug zu den IGF-I Werten als validen klinischen Verlaufsparemeter, so kann hier über die individuell ausgeprägten Symptomkonstellationen hinaus keinerlei erkennbarer Zusammenhang festgestellt werden.

Die Auswirkung von Pasireotide auf den Glukosestoffwechsel wurde anhand des HbA<sub>1c</sub> beobachtet. Hier zeigte sich, dass Pasireotide in der s.c. applizierten Form kaum eine relevante Auswirkung auf den Blutzuckerspiegel bewirkte, was sich an den Werten bis zu einem halben Jahr vor Studienbeginn zeigte. In der Wash-out-Phase wurde durch die sich nochmals reduzierenden HbA<sub>1c</sub>-Werte deutlich, dass Pasireotide s.c. einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat. Unter der Behandlung mit Pasireotide LAR verschlechterte sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert über die Zeit zunehmend, mit der Dosisanhebung bei zwei Patienten verschlechterte sich das HbA<sub>1c</sub> auf pathologische Werte zwischen 6,1 % und 6,7 % jeweils im Mittel. Damit kann hier festgehalten werden, dass die Darreichungsform als Depotpräparat i.m. eine Verschlechterung des Glukosestoffwechsels bewirkt.

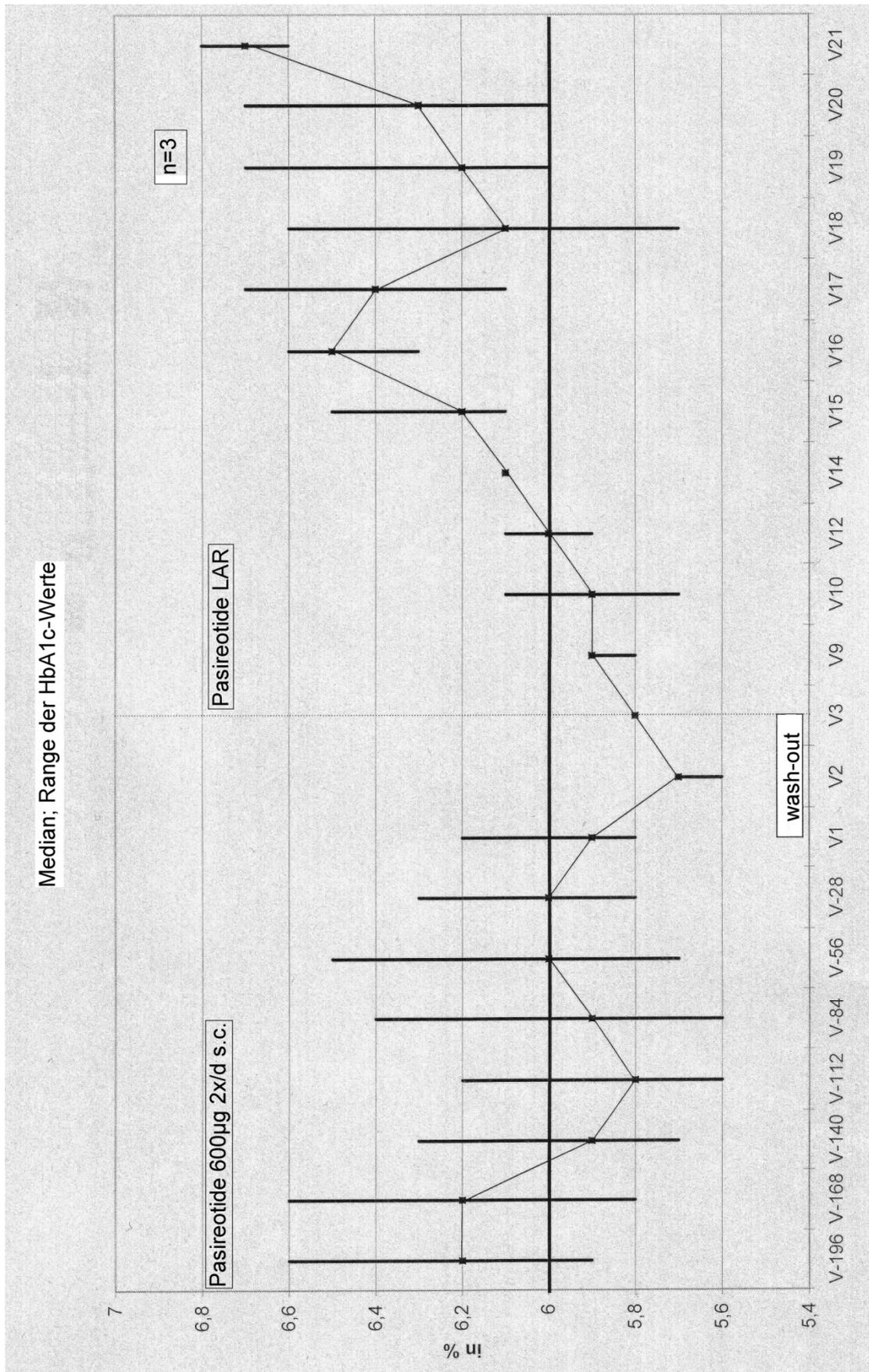


Abb. 35: Median, Range der HbA<sub>1c</sub> -Werte der Patienten der Studie mit Pasireotide LAR

Insgesamt lässt sich für die Studie mit Pasireotide LAR festhalten, dass die Darreichungsform als monatliche i.m. Injektion von den Patienten als sehr positiv im Gegensatz zu zweimal täglichen s.c. Injektion erlebt wurde. Sowohl die Sicherstellung der Compliance als auch die deutliche Besserung der Einstellung der Akromegalie während der ersten acht Monate sprechen deutlich für Pasireotide LAR. Dabei wurde Pasireotide LAR von den Patienten sehr gut vertragen, Symptome der Akromegalie bildeten sich deutlich zurück. Dennoch musste in den letzten vier Monaten des Beobachtungszeitraums eine geringere Wirksamkeit von Pasireotide LAR festgestellt werden, die sich zugleich auch negativ auf den Glukose-Stoffwechsel auswirkte. Hier muss in weiterführenden Studien geklärt werden, welche Faktoren dazu führen und wie dem entgegen gewirkt werden könnte. Ob es Auswirkungen auf die Bildung von Gallensteinen gibt, kann hier aufgrund der geringen Patientenzahl nicht sicher festgestellt werden.

## 4. Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse sind im Kontext der bereits veröffentlichten Studien zu sehen. Dabei soll zuerst auf die Ergebnisse der Dosisintervallfindungsstudie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> eingegangen werden.

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse der Studie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>

Ph. Caron et al. (18) veröffentlichte 2002 eine Studie in der die Effektivität in der Behandlung der Akromegalie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> alle 28 Tage an 107 Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten dokumentiert wurde. Alle Patienten waren mit Lanreotide PR<sup>†</sup> bei Intervallen von 7, 10 oder 14 Tagen über mindestens drei Monate mit Lanreotide PR, also Lanreotide in Form von Mikropartikeln, die in einer Suspension i.m. verabreicht werden müssen, vorbehandelt. Dabei traten unter der Lanreotide Autogel<sup>®</sup>-Behandlung seltener als unter Lanreotide PR Durchfälle auf (38 zu 29%), das Auftreten von Gallensteinen nahm aber zu (27 zu 34%). Erst nach der dritten Lanreotide Autogel<sup>®</sup>-Injektion stellte sich ein Steady State ein. Insgesamt wurde die Somatostatinanalogon-Therapie von den meisten Patienten gut vertragen. Zu einer deutlich höheren Akzeptanz der Lanreotide Autogel<sup>®</sup>-Behandlung im Vergleich zu Lanreotide PR trugen vor allem das seltenere Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden wie auch die seltener notwendigen Injektionen entschieden bei.

Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden Arbeit weiter verfolgt und ausgebaut. Die Patienten, die an der Dosisintervallfindungsstudie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> teilgenommen haben, waren alle mit Octreotide LAR vorbehandelt. Die Entstehung eines Steady State innerhalb der ersten drei bis vier Monate konnte ebenfalls beobachtet werden, sowie eine verminderte Belastung der Gallenblase durch Steine oder Sludge durch die verminderte Reduktion der Motilität durch die Intervallverlängerung, die bei zwei Patienten aufgrund der niedrigen Krankheitsaktivität möglich war. Durch diese Intervallverlängerung konnte hier ein deutlicher Zugewinn an Lebensqualität erreicht werden.

---

<sup>†</sup> PR: prolonged release. Die erste Darreichungsform von Lanreotide war in Form von Mikropartikeln, die i.m. als Suspension appliziert eine andere Galenik als die Depotform Autogel<sup>®</sup> ausweisen und unter dem Namen Lanreotide PR und Lanreotide SR (slow release) firmieren.

Auch die von O. Alexopoulou et al. (3) 2004 vorgestellte Studie über die Effektivität und Verträglichkeit von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> bei 25 Akromegalie-Patienten kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Alle Patienten waren zuvor mindestens sechs Monate mit Octreotide LAR behandelt worden und dann auf Lanreotide Autogel<sup>®</sup> umgestellt worden. Nach einem halben Jahr stellte sich eine vergleichbare Effektivität der Behandlung dar, zusätzlich waren aber weniger lokale Nebenwirkungen zu beobachten, auch die Injektion an sich stellte sich durch die bereits applikationsfertigen Spitzen als deutlich weniger problematisch dar. Lediglich 6 von 16 Patienten zeigten einen zur Vorbehandlung leicht erhöhten GH-Wert, bei zwei Patienten konnten durch die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> erstmals normalisierte GH-Werte gemessen werden. Um mögliche Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel festzustellen wurde der HbA<sub>1c</sub> - Wert bestimmt, der aber keinerlei Veränderungen aufwies. Auch die zu Studienbeginn durch Ultraschall bei 10 Patienten festgestellten biliären Auffälligkeiten wie Gallensteine oder Sludge veränderten sich über den Behandlungszeitraum nicht. Schließlich zeigten 17 von 25 Patienten im Abschluss der Studie eine Präferenz zu Lanreotide Autogel<sup>®</sup>. Allgemein zeigte sich eine gute Verträglichkeit und Akzeptanz der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> bei den behandelten Patienten.

2009 konnte P. Kelly (49) diese Ergebnisse bei 13 Patienten in seinem Studienzentrum in London bestätigen. Die 9 Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum von insgesamt 52 Wochen an der Studie teilnahmen, vertrugen Lanreotide Autogel<sup>®</sup> gut und profitierten von der Behandlung. Zwei Patienten schieden aus scheinbar nicht studienrelevanten Gründen aus, zwei weitere Patienten aber wegen Unverträglichkeitserscheinungen, einer wegen Schwellung an der Injektionsstelle, der andere wegen abdomineller Beschwerden, die zuvor unter Octreotide LAR nicht aufgetreten waren. Abgesehen davon waren die gemessenen Kontrollparameter nicht signifikant durch die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> verändert.

Diese Studien von Alexopoulou und Kelly sind in einigen Zügen mit der in der vorliegenden Arbeit dokumentierten Dosisintervallfindungsstudie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> vergleichbar. So entsprechen sich die Vorbehandlung mit Octreotide LAR

und auch die durchgeführten zusätzlichen klinischen Untersuchungen. Die deutliche Präferenz einer Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> vor Octreotide LAR konnte aber in der vorliegenden Arbeit nicht allgemein bestätigt werden. Von vier diesbezüglich auswertbaren Patienten bevorzugten lediglich die zwei Patienten, bei denen eine Intervallerweiterung von über 28 Tagen möglich war, die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>. Die anderen beiden Patienten, die bei gleichem Behandlungsintervall wie unter Octreotide LAR behandelt wurden, konnten keiner der beiden Behandlungsoptionen eine Präferenz zuordnen. Auch konnten keine Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel bei den Nicht-Diabetikern festgestellt werden, ebenso war keine Verschlechterung der biliären Strukturen nachzuweisen. Der bei Alexopoulou und Kelly beschriebene Anstieg der GH-Sekretion war auch in der vorliegenden Arbeit nachweisbar.

Pamela U. Freda et al. (34) legte 2005 eine Metaanalyse zur Behandlung der Akromegalie mit langwirksamen Somatostatinanaloga vor. Dabei wurden die Ergebnisse verschiedener Studien mit Octreotide LAR und Lanreotide PR verglichen. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 612 Patienten unter Octreotide LAR-Behandlung und 914 Patienten unter Lanreotide PR Behandlung in dieser Metaanalyse ausgewertet. Freda kommt insgesamt zu dem Schluss, dass die biochemische Effektivität der Behandlung mit Octreotide LAR und Lanreotide PR einander gleichen. Bei der Behandlung der Akromegalie mit Somatostatinanaloga zeigt sich in Bezug auf das Schrumpfen des Tumors, dass hier in der Primärbehandlung deutlichere Ergebnisse erzielt werden können als bei einer Sekundärbehandlung mit Somatostatinanaloga (was aber die Regel ist), wobei Octreotide LAR hier scheinbar eine etwas größere Wirkung hat.

Einen aktuelleren Blick auf die Gesamtstudienlage lässt die Metaanalyse von R. Murray und S. Melmed (63) aus dem Jahr 2008 zu. Hier wurden alle größeren Studien mit den Somatostatinanaloga Octreotide s.c., Octreotide LAR, Lanreotide SR und Lanreotide Autogel<sup>®</sup> erfasst und auch im Vergleich der verschiedenen Somatostatinanaloga untereinander ausgewertet. Für unseren Zusammenhang stellen die Autoren fest, dass zwischen Lanreotide Autogel<sup>®</sup> und Octreotide LAR kein signifikanter Unterschied bezüglich der biochemischen Wirksamkeit in der Therapie der Akromegalie besteht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kann hier nur festgehalten werden, dass unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> eine zumindest vergleichbare Wirksamkeit der Behandlung der Akromegalie wie unter Octreotide LAR erzielt werden konnte.

T. Lucas et al. (54) zeigte 2006 auf, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> besser geeignet ist, die Symptome der Akromegalie zu kontrollieren als Lanreotide PR in Form von Mikropartikeln. Dazu wurde 93 Patienten, die zuvor mindestens zwei Monate lang im gleichbleibenden Intervall von 7-14 Tagen mit Lanreotide PR 30 mg behandelt worden waren, Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg über 3 bis 7 Monate alle 4-8 Wochen abhängig von der Dosis der Vorbehandlung injiziert, so dass die gleiche Dosis pro Zeitintervall appliziert wurde. Es traten wesentlich geringere gastrointestinale Beschwerden auf, auch die lokale Tolerabilität war deutlich besser. Auch stellte sich heraus, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> eine hohe Akzeptanz erreichte (8,5 von 10 Punkten). Vor allem durch die längeren Intervalle der Behandlung der Akromegalie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> bis zu 8 Wochen zeigte eine deutliche höhere Präferenz und senkte zugleich die Behandlungskosten.

Die von Lucas et al. beobachtete Bedeutung der Verlängerung des Behandlungsintervalls zugunsten einer höheren Akzeptanz und Präferenz des Patienten bei vergleichbarer Kontrolle der Krankheitsaktivität konnte in der vorliegenden Arbeit anhand der Fälle, bei denen eine Verlängerung möglich war, ebenfalls festgestellt werden. Auch in Bezug auf die allgemeine Toleranz der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> konnten die Ergebnisse bestätigt werden.

Die Langzeitverträglichkeit von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> zeigten Ph. Caron et al. (19) 2006 auf, indem die Ergebnisse von 14 Patienten mit einer mindestens dreijährigen Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> vorgelegt wurden. Dabei zeigt sich, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> effektiv die GH-Sekretion reduziert, ebenso konnten die IGF-I Werte deutlich gesenkt werden. Nach drei Jahren konnte bei 54% ein normales IGF-I nachgewiesen werden, bei 77% ein GH-Wert unter 2,5 µg/l. 35% entwickelten Gallensteine oder Sludge.

Die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie der Akromegalie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> konnte auch die multizentrische Studie von P. Chanson et al. (20) 2008 bestätigen. In einer 48 Wochen dauernden Studie wurde Lanreotide

Autogel<sup>®</sup> anhand der gemessenen IGF-I Werte von initial 90 mg pro Monat auf 120 mg bzw. 60 mg titriert. 57 von 63 Patienten beendeten diese Studie, die die Normalisierung der IGF-I Werte als Primärziel verfolgte. Doch auch der Verlauf der GH-Werte wurde beobachtet und ausgewertet. So konnte am Ende der Studie bei 43% ein normalisierter alters- und geschlechtsspezifischer IGF-I Wert festgestellt werden, bei 53% ein GH-Wert kleiner-gleich 2,5 µg/l, bei 45% sogar kleiner 1 µg/l. 38% hatten einen normalisiertes IGF-I Wert und ein GH unter 2,5 µg/l. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurde bei 17% eine Neubildung von Gallensteinen und bei 9 % die Bildung von Sludge in der Gallenblase beobachtet. Auch eine negative Wirkung auf den Blutzuckerstoffwechsel konnte bei insgesamt vier Patienten gemessen werden. Auch bei den Patienten, die die Studie nicht beendeten, konnte nur bei drei ein Bezug zur Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> hergestellt werden, zwei verließen die Studien wegen abdominellen Beschwerden bzw. Schwellung am Injektionsort, einer wegen einer tiefen Beinvenenthrombose. Insgesamt aber stellte sich Lanreotide Autogel<sup>®</sup> als potentes Arzneimittel zur medikamentösen Behandlung der Akromegalie heraus.

Ebenfalls in einer multizentrische Studie konnten 2009 S. Melmed et al. (58) Placebo-kontrolliert und randomisiert die Wirksamkeit von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> auf die Reduktion der Wachstumshormon-Sekretion und IGF-I Bildung nachweisen. In einem Studien-Zeitraum von 52 Wochen wurden an 30 Zentren insgesamt 111 Patienten in die Studie aufgenommen. In drei Phasen wurde zuerst doppelblind zwischen Placebo und Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 60, 90 oder 120 mg randomisiert. In der zweiten Phase wurde einfach verblindet eine der Dosen weitergeführt, die Patienten, die Placebo erhalten hatten, wurden einer der Gruppen zugeteilt. Zuletzt wurde anhand der biochemischen Reaktion in einer open-label Phase die Dosis titriert. Von den schließlich in die opel-label Phase übernommenen 105 Patienten konnten 99 die Studie beenden. Vier schieden wegen mangelnder Therapiewirkung aus, einer wegen eines fortschreitenden Meningeomwachstums und einer wegen diabetischer Nephropathie mit peripheren Ödemen. Die Wirksamkeit von Lanreotide Autogel gegenüber des Placebos konnte eindrucksvoll bewiesen werden mit einer mehr als 50%igen Reduktion der Wachstumshormonsekretion bei 63% der mit Lanreotide behandelten Patienten gegenüber keinerlei Reduktion bei den mit Placebos behandelten Patienten. Insgesamt konnte in dieser aufwendigen Studie gezeigt

werden, dass bei 82% die GH-Sekretion reduziert werden konnte, bei 59% ein normalisiertes IGF-I vorlag und bei 43% sowohl als auch. Bei 26% wurden neue Gallensteine oder Sludge entdeckt, die kontrollierten Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Werte ergaben keine relevanten Veränderungen. Somit zeigte sich eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lanreotide Autogel<sup>®</sup>, wobei auffiel, dass Patienten, deren Akromegalie bei Einschluss weniger ausgeprägt war, auch leichter erfolgreich behandelt werden konnten.

Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch die Auswertung des Studienzentrums in Toulouse, die J. Ch. Maiza et al. 2007 (56) vorgelegt haben. Hier wurden die Auswirkungen von Langzeittherapien von mindestens 3 bis zu 18 Jahren mit Somatostatinanaloga auf die GH und IGF-I Hypersekretion als Primärtherapie untersucht. Von den 36 Patienten wurden letztlich 31 Patienten sowohl mit Octreotide oder Octreotide LAR und mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> behandelt. Mit gewissen Abweichungen im Behandlungsverlauf lassen sich hier aber doch Parallelen zu der vorliegenden Arbeit aufzeigen. Bei 70% konnte über die Zeit ein basaler GH-Wert unter 2 µg/l gemessen werden, 67% erreichten ein normales IGF-I. Über die gesamte Behandlungsdauer stieg der Anteil der Patienten, deren Krankheitsaktivität anhand eines normalisierten IGF-I-Wertes als kontrolliert angesehen werden konnten, von 17% im ersten Jahr auf 87% nach 15 Jahren. Hier muss aber angemerkt werden, dass wohl nur die Patienten so lange mit Somatostatinanaloga als Primärtherapie behandelt wurden, bei denen auch ein gewisser Therapieerfolg messbar war, denn es wurden zwar alle Patienten mehr als ein Jahr behandelt, aber nur 3 mindestens 15 Jahre. Vier Patienten entwickelten eine eingeschränkte Glukosetoleranz, vier weitere Diabetes mellitus. Außerdem entwickelten 36% hauptsächlich zu Therapiebeginn Sludge oder Gallenblasensteine, aber alle ohne klinische Symptome. Zusammenfassend stellte sich heraus, dass die Langzeittherapie mit Somatostatinanaloga gut verträglich ist und auch als Primärtherapie bei Hypophysenadenomen mit erhöhter Wachstumshormonsekretion bei Gründen, die gegen eine operative Sanierung sprechen, als Behandlung vertretbar ist.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die gute Verträglichkeit von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> über ein halbes Jahr nachgewiesen werden. Bei drei von fünf Patienten konnte unter der Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> ein alters- und

geschlechtsspezifisch normaler IGF-I-Wert erreicht werden, ein mit der Literatur vergleichbarer Wert. Im Verlauf der vorliegenden Studie konnte keine symptomatische Cholelithiasis beobachtet werden. Bis auf die Patientin, die bereits zu Beginn der Studie einen Diabetes mellitus Typ II hatte und sich unter der Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> noch einmal deutlich verschlechterte, konnte für die anderen Patienten kein wesentlicher Einfluss auf den Glukosestoffwechsel festgestellt werden. Mit Melmed lässt sich beobachten, dass der Patient, der wegen der schlechten Anprechreaktion auf Octreotide analog zu den anderen Patienten in der Studie behandelt wurde, auch unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> nicht optimal therapierbar war, vielleicht ein Hinweis auf die Krankheitsaktivität der Akromegalie dieses Patienten.

Eine Untersuchung zur Optimierung der Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> auch in Bezug auf die Behandlungskosten führten P. Abrams et al. (1) durch und veröffentlichten ihre Ergebnisse 2007. Mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> in der fixen Dosierung von 60, 90 oder 120 mg alle 4 Wochen waren alle Patienten mindestens 2 Monate eingestellt. War ein Patient soweit gut eingestellt, wurde versucht, ob sich bei gleicher Applikationsdosis durch die Verlängerung der Behandlungsintervalle eine Senkung der Wochendosis ohne relevante therapeutische Nachteile für den Patienten herbeiführen ließe, was direkt die Behandlungskosten senken würde. Bei 9 Patienten, deren IGF-I- und GH- Werte normalisiert waren unter der Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> alle 4 Wochen, wurde das Behandlungsintervall von 4 auf 6 Wochen verlängert. Dabei konnte das Behandlungsintervall bei 7 Patienten bei gleicher Applikationsdosis um zwei Wochen verlängert werden, ohne die biochemische Kontrolle der Aktivität der Akromegalie wesentlich zu beeinflussen.

2007 konnten auch C.L. Ronchi et al. (69) eine Untersuchung vorlegen, die sich mit der Frage beschäftigte, ob durch die Verlängerung des Dosisintervalls von vier auf 6 oder sogar 8 Wochen, Nachteile für den Patienten entstehen. Dabei wurden 23 Patienten, die vorher mit Octreotide LAR behandelt worden waren und darunter eine Reduktion der GH-Sekretion von mindestens 50% vorweisen mussten, in die Studie aufgenommen. Nach einem Wash-out wurden abhängig von der Reduktion der Wachstumshormonreduktion auf die Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> 120 mg alle 6 Wochen über 18 Wochen drei Gruppen gebildet: war das GH kleiner-gleich 1 µg/l wurde das Behandlungsintervall auf 8 Wochen erhöht, bei Werten zwischen 1 und

kleiner-gleich  $2,5 \mu\text{g/l}$  bleib das Intervall bei 6 Wochen, bei GH-Werten größer  $2,5 \mu\text{g/l}$  wurde auf ein vierwöchiges Intervall reduziert. Bei den 22 Patienten, die so eingeteilt werden konnten, blieb bei 4 Patienten das Intervall bei 6 Wochen, bei 6 Patienten konnte es auf 8 Wochen verlängert werden und bei den restlichen Patienten musste auf ein 4 Wochen Intervall reduziert werden. Dabei zeigte sich, dass bei keinem der Patienten, der im 6- oder 8 Wochen Intervall behandelt wurde, auffällige GH- oder IGF-I Werte gemessen wurden, ohne dass auffällige Veränderungen bezüglich der Gallensteinbildung oder in der OGTT auftraten. Somit konnte bei der Hälfte der Patienten das Behandlungsintervall gegenüber der momentan üblichen 4 Wochen verlängert werden.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung des Behandlungsintervalls bei bestehender Kontrolle der Krankheitsaktivität keine negativen Folgen für den Patienten hat. Im Gegenteil, nimmt doch die Zufriedenheit und Compliance der Patienten mit größeren Behandlungsintervallen deutlich zu.

Um neben den Laborwerten IGF-I und GH auch andere klinische Verlaufsp Parameter zu erheben, wurde ein Fragebogen zur Lebensqualität, genannt „Acromegaly Quality of Life Questionnaire“ (AcroQoL), 2002 von Webb et al. (83) entwickelt, der beim Patienten verschiedene Bereiche im Bezug zur Akromegalie-Erkrankung abfragt. Trepp et al. (80) untersuchten 2005 mit einer deutschsprachigen Übersetzung des Fragebogens, inwieweit die Auswertung des Fragebogens Auskunft der Aktivität der Akromegalie geben könnte. Dabei wurde festgestellt, dass der Fragebogen reliabel und krankheitsspezifisch in der Lage ist, zwischen Remission und erhöhter Krankheitsaktivität zu unterscheiden.

Diesen Ergebnissen wurde 2006 von Shih-Che Hua et al. (45) mit 25 Patienten anhand einer chinesischen Übersetzung und 2007 von Guy T'Sjoen (81) mit 291 Patienten in Belgien mit französischer und flämischer Übersetzung widersprochen. Hier konnte kein direkter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus dem AcroQoL und den biochemischen Krankheitsparametern festgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls mit dem AcroQoL (s. Anhang) gearbeitet. Ohne dass hier im Einzelnen auf die Auswertung eingegangen wird, konnte bei 3 von

4 Patienten festgestellt werden, dass die Tendenzen im Fragebogenergebnis und der Krankheitsverlauf anhand der IGF-I-Werte in die gleiche Richtung deuteten.

O. Alexopoulou et al. (4) beschäftigten sich auch mit der Beobachtung, dass sich unter der Behandlung mit Somatostatinanaloga die gemessenen Konzentrationen von GH und IGF-I im Serum nicht gleich verhalten. Um hier eine Erklärung zu finden wurden dazu 229 unbehandelte Patienten mit Akromegalie aus dem belgischen Akromegalieregister „AcroBel“ ausgewertet und die Ergebnisse 2008 vorgestellt. Dabei stellte sich heraus, dass vor allem junge Östrogen-suffiziente Frauen durch erhöhte GH-Werte auffallen. Erhöhte IGF-I-Werte hingegen sprechen für eine persistierende Krankheitsaktivität.

Wenn auch keine ausreichende Erklärung geliefert werden kann, so bleibt doch festzustellen, dass sich auch im Rahmen der hier vorgelegten Studie durch die Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> die GH-Sekretion gemessen im GH-Profil leicht erhöhte, bei normalen oder gering erhöhten IGF-I-Werten. Hier müssten weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden, um über das reine Vorhandensein hinaus auch auf die Bedeutung für den Krankheitsverlauf und im Weiteren auf die Besonderheit der verschiedenen verwendeten Somatostatinanaloga schließen zu können.

Mit dem Problem der Wirkung von Somatostatinanaloga-Therapien auf die Entstehung einer symptomatischen Cholezystolithiasis setzten sich A.N. Paisley et al. (65) explizit auseinander. Die 2007 vorgestellten Ergebnisse der retrospektiven Untersuchung von 50 am Zentrum in Manchester mit Somatostatinanaloga behandelten Akromegalie-Patienten ergaben, dass bei sieben akute biliäre Probleme auftraten. 6 der 50 Patienten waren mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> behandelt worden. Davon entwickelte einer zwei Monate nach Absetzen der Lanreotide Autogel<sup>®</sup> - Therapie eine akute Gallenkolik, die einer Cholezystektomie zugeführt werden musste. Bei Auftreten der Kolik wurde die Akromegalie des Patienten bereits nicht mehr medikamentös behandelt, weil schon eine operative Sanierung vorgenommen worden war.

Die hier beobachtete Cholezystolithiasis kann nicht direkt in Bezug zur Behandlung mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> gesetzt werden, da hier verschiedene Einflüsse hineinspielen. Der Patient stand, als die Gallenkolik auftrat, nicht mehr unter medikamentöser Therapie. Somit könnte die Hemmung der Gallenblasenmotilität durch das Somatostatinanalogon weggefallen sein und Sludge und Gallensteine, die sich angesammelt hatten, die Kolik ausgelöst haben. Es kann daraus aber keine unmittelbare Bedeutung für die Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> abgeleitet werden. In der vorliegenden Arbeit waren alle Patienten bereits mit Octreotide LAR vorbehandelt. Um die Wirkung auf die Entwicklung einer symptomatischen Cholezystolithiasis zu beobachten, war die Studiendauer von maximal neun Monaten zu kurz, zumal vermutlich das Absetzen einer Somatostatinanalogon-Therapie diese Problematik hervorruft.

Um den Einfluss der Behandlung der Akromegalie mit Somatostatinanaloga auf den Glukosestoffwechsel genauer zu betrachten, legten B. Steffin et al. (74) 2006 eine Untersuchung über die Effekte auf die Glukosetoleranz und die Insulinresistenz von Lanreotide Autogel<sup>®</sup> vor. Dabei wurden 51 Patienten ausgewertet, die in den vorausgegangenen 3 Jahren in der Endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt im Studienzentrum München, LMU, behandelt worden waren. Davon waren 18 Patienten mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> behandelt worden. Es stellte sich heraus, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat, die  $\beta$ -Zellfunktion aber signifikant reduziert wurde.

Diese Ergebnisse können als Erklärung dafür dienen, warum die Patientin, die bereits mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus Typ II in die vorliegende Studie eingeschlossen wurde, sich unter der Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> weiter verschlechterte. Denn der Wegfall des an sich diabetogenen Wachstumshormons einerseits und andererseits die Wirkung auf Somatostatinrezeptoren, die die Glukosetoleranz über die Funktion der  $\beta$ -Zellen beeinflussen (74), greift in das Gleichgewicht des Glukosestoffwechsels ein. Da die Patientin nicht gut auf Lanreotide Autogel<sup>®</sup> ansprach, konnte sie nicht von einer möglichen GH-Reduktion profitieren und die Nebenwirkung der Somatostatinanalogontherapie kam mehr zum Tragen. Die Patienten aber, die unter keinen Glukosestoffwechselstörungen leiden und auf die medikamentöse Therapie mit einer deutlichen Reduktion der

Wachstumshormonsekretion ansprechen, haben keine relevante Verschlechterung des Glukosestoffwechsels unter der Therapie mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup>.

#### 4.2 Diskussion der Ergebnisse der Studie mit Pasireotide LAR

Während im vorigen Teil der Diskussion auf eine bereits recht breit geführte Auseinandersetzung mit vielen Beiträgen aufgebaut werden konnte, da das Medikament Lanreotide Autogel<sup>®</sup> schon eine längere Zeit zur Verfügung steht, ist das Medikament Pasireotide nur als Studienmedikation erhältlich. Zur Zeit der Fertigstellung dieser Arbeit waren gerade erste Studienergebnisse veröffentlicht. Da auch die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse zu den ersten Studienergebnissen mit Pasireotide LAR zählen, zeigt sich hier ein spannendes Forschungsszenario.

Bereits 2002 berichteten S.W. Lamberts et al. (51) über ein neues Somatostatinanalogon, genannt SOM230 (Pasireotide), mit erweiterten Bindungseigenschaften. Aufgrund von Tierexperimenten konnte von einem „universalen“ Liganden gesprochen werden, der – so die Hoffnung – zusammen mit Octreotide oder Lanreotide eine Wirksamkeit in der Behandlung der Akromegalie von annähernd 100% erreichen würde.

Pasireotide zeigt in vitro ein anderes Somatostatinrezeptor-Bildungsverhalten als Octreotide und Lanreotide (s. dazu auch Kap. 1.5.2.3.3). Es bindet etwas schwächer an SSTR 2 als Octreotide und Lanreotide, dafür deutlich, 40-fach stärker an SSTR 5 als Octreotide mit einer 158-fachen Aktivität am Rezeptor (72). Dabei wird die Wirkung auf die Reduktion der Wachstumshormonsekretion vor allem den Rezeptoren SSTR2 und 5 zugeschrieben. Die Wirkung auf den SSTR3 und in eingeschränkter Weise auch SSTR2 soll das Tumorwachstum hemmen oder sogar eine Reduktion herbeiführen. Der SSTR1 wird im Zusammenhang mit der Angiogenese des Tumors gesehen. Die starke Bindung an SSTR5 und SSTR2 kann also die gute Wirkung von Pasireotide auf die Reduktion der Wachstumshormonsekretion erklären.

2004 berichtete S. Petersenn (66) von ersten Ergebnissen bei gesunden Probanden, bei denen es bei guter Verträglichkeit zu einer signifikanten Senkung der IGF-I-

Spiegels kam. Lediglich leichte gastrointestinale Nebenwirkungen und selten Kopfschmerz mussten festgestellt werden.

Erste Vergleiche der Wirksamkeit von Pasireotide zu Octreotide in Einzeldosen bei 12 Akromegalie-Patienten wurden zuerst von J. van de Hoek et al. (38) 2004 vorgestellt. Es zeigte sich, dass 8 Patienten in gleicher Weise auf Octreotide und Pasireotide mit einer relevanten GH-Senkung im 24-Stunden-Profil reagierten. 3 Patienten reagierten nur auf Pasireotide, einer nur auf Octreotide. Während die Reaktion der 11 Patienten mit dem neu entwickelten Rezeptorbindungsprofil von Pasireotide erklärbar sind und somit für die erweiterte Wirkung von Pasireotide sprechen, wirft der eine Patient, der nur auf Octreotide reagierte, neue Fragen auf. Zwar war eine kurzfristige Reduktion von Wachstumshormon messbar – somit bestand keine Insensibilität, inwiefern aber z.B. die verabreichte Dosis und die Rezeptorausprägung des Hypophysenadenoms hier eine Rolle spielen, ließ sich mit der Einmaldosis nicht klären.

In der vorliegenden Arbeit wurde bereits mit dem Depotpräparat Pasireotide LAR gearbeitet. Innerhalb des ersten halben Jahres der Studie konnten die Beobachtungen bestätigt werden. Doch ab dem 8. Monat stellte sich die Therapie mit Pasireotide LAR als teilweise unzureichend dar. Wahrscheinlich muss über den hier beobachteten Zeitraum hinaus eine Behandlung mit Pasireotide LAR fortgeführt werden, damit sich aus individuellen Reaktionen, z.B. auf belastende Lebenssituationen, keine Fehlschlüsse ergeben. Hier müssen weitere und größere Studien klären, inwiefern sich die Therapie mit Pasireotide LAR auf eine Langzeitkontrolle der Krankheitsaktivität der Akromegalie auswirkt.

Bruns et al. (16) stellte 2002 anhand von Tierexperimenten fest, dass Pasireotide dem Somatostatin vergleichbare Bindungseigenschaften hat und eine langanhaltende Hemmung der Freisetzung von GH und IGF-I bewirkt, dabei aber deutlich geringer als erwartet inhibitorisch auf die Sekretion von Insulin und Glucagon wirkt. Erst in höheren Dosen konnte eine Beeinflussung des Glukosestoffwechsels beobachtet werden.

Durch die im Gegensatz zu Octreotide und Lanreotide ausgeprägtere Bindungseigenschaft am SSTR5 scheint beim Menschen in therapeutischen Dosen aber eine negative Wirkung auf den Glukosestoffwechsel einzutreten. Insbesondere

dem Somatostatinrezeptor Typ 5 wird eine Wirkung auf die Insulin – und Glucagonsekretion zugeschrieben (51, 77). Die SSTR5 –Bildung von Pasireotide, die sogar stärker ist als die des Somatostatin selbst, legt hier den Verdacht nahe, dass Pasireotide den Glukosestoffwechsel negativ beeinflusst.

Petersenn et al. (67) berichten 2009 über die gute therapeutische Wirkung von Pasireotide s.c. in einer randomisierten, multizentrischen Studie an 51 Patienten, die über drei Monate mit Pasireotide s.c. behandelt wurden, nachdem zuerst eine einmonatige Octreotide s.c. Medikation appliziert wurde. 27% der Patienten zeigten eine sehr gute klinische Reaktion, 39% der Patienten zeigten nach drei Monaten zusätzlich eine Reduktion der Tumormasse um mehr als 20%. Als Nebenwirkungen mussten vor allem gastrointestinale Probleme wie Flatulenz und Übelkeit, aber auch Auswirkungen auf die Glukosetoleranz festgestellt werden. Gemessen am HbA<sub>1c</sub>, verschlechterte sie sich von 6,01±0,57% auf 6,45±0,84%. Wenn diese Verschlechterung auch allgemein im Rahmen der Somatostatinanaloga-Therapien beobachtet werden kann, so muss dennoch diese Wirkung von Pasireotide genau beobachtet werden.

Boscaro et al. (13) stellten in einer Studie 2009 mit Pasireotide s.c. an Patienten mit Morbus Cushing ebenfalls die negative Wirkung von Pasireotide auf die Glukosetoleranz fest. Von 39 Patienten zeigten 36% innerhalb von 15 Tagen s.c. Behandlung erhöhte Blutzuckerspiegelwerte, wobei die Verschlechterung umso größer war, je ausgeprägter die Patienten in ihrer Vorgeschichte eine eingeschränkte Glukosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus aufwiesen.

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Pasireotide LAR in der Dosierung von 40 mg bzw. 60 mg alle vier Wochen einen negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel zu haben scheint. Hier müssen weitere Studien klären, inwiefern die Dosis und die Behandlungsdauer Einflussgrößen auf den Glukosestoffwechsel darstellen.

Die Darreichungsform von Pasireotide als Depotpräparat als monatliche i.m. Injektion wurde von den Patienten als positiv erlebt. Sowohl die Sicherstellung der Compliance als auch die deutliche Besserung der Einstellung der Akromegalie während der ersten acht Monate sprechen deutlich für Pasireotide LAR. Dabei wurde Pasireotide LAR von den Patienten gut vertragen, Symptome der Akromegalie

bildeten sich zurück. Es wurde jedoch eine negative Auswirkung auf die Glukosetoleranz der Patienten festgestellt. Der in der Literatur erhoffte Zuwachs an Wirksamkeit konnte in der vorliegenden Arbeit nur teilweise bestätigt werden.

Insgesamt konnte durch die hier vorgelegte Arbeit gezeigt werden, dass die Therapie mit Depot-Somatostatinanaloga wie Lanreotide Autogel<sup>®</sup> oder Pasireotide LAR eine wirksame und zumeist gut verträgliche Behandlung der Akromegalie darstellt, die es dem Patienten erlaubt, ohne größere Einschränkungen mit der Erkrankung der Akromegalie zu leben. Dennoch stellt die Suche nach möglichst einfachen und sicheren Applikationsformen einerseits, nach neuen Behandlungsansätzen andererseits ein weites Feld dar, dem sich weitere Forschung zugunsten der Akromegalie-Patienten widmen muss.

## 5. Zusammenfassung

Die Akromegalie stellt ein vielschichtiges Krankheitsbild dar, das meist durch ein Wachstumshormon produzierendes Hypophysenadenom ausgelöst wird. Durch die verschiedenen Wirkungen des Wachstumshormons im Körper treten über die Zeit unter anderem ödematöse Schwellungen der Weichteile und Wachstum des peripheren Skeletts auf, Symptome, die der Erkrankung ihren Namen gaben. Die Lebenserwartung der Patienten ist deutlich reduziert, weil durch die Wirkung des Wachstumshormons an den inneren Organen, insbesondere dem Herz krankhafte Veränderungen auftreten, außerdem bedroht das durch Verdrängung wachsende Hypophysenadenom die umgebende Hypophyse und kann die umliegenden Hirn- und Nervenstrukturen und deren Funktionen beeinträchtigen.

Therapeutisch ist die operative Entfernung des Hypophysenadenoms die Therapie der ersten Wahl. Ist eine Operation nicht möglich oder nicht ausreichend erfolgreich, stehen medikamentöse Therapien oder auch zusätzlich eine Radiatio zur Verfügung. Medikamentös haben sich neben Dopaminagonisten und Wachstumshormonrezeptorblockern vor allem Somatostatinanaloga in der Therapie der Akromegalie bewährt. Neben dem seit bald 20 Jahren auf dem Markt befindlichen Octreotide, hat sich inzwischen auch Lanreotide etabliert.

Die neuere Entwicklung sucht nach Somatostatinanaloga, die der physiologischen Wirkung des Somatostatins näher kommen, verbunden mit der Hoffnung, dadurch eine noch bessere Reduktion der Wachstumshormonsekretion zu erreichen, eine Stabilisierung oder besser eine Reduzierung der Tumorgröße stellt hier ein wichtiges weiteres Ziel dar. Pasireotide (SOM230) ist ein neues Somatostatinanalogon, das sich durch seine Rezeptoraffinität von Octreotide und Lanreotide unterscheidet und sich mehr der des Somatostatins nähert.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei acht Patienten mit Akromegalie die Verträglichkeit und Wirksamkeit der medikamentösen Therapie mit Somatostatinanaloga untersucht. Dabei wurde bei fünf Patienten im Rahmen einer bis zu neun Monate umfassenden Dosisintervallstudie untersucht, ob bei kontrollierter Krankheitsaktivität unter Lanreotide Autogel<sup>®</sup> einmal im Monat s.c. appliziert, eine Intervallverlängerung vorgenommen werden kann und so sowohl Behandlungskosten

gespart werden können, als auch die Behandlung für den Patienten angenehmer gestaltet werden kann, ohne dass die therapeutische Wirkung beeinträchtigt wird.

In einer weiteren Studie, die ein Jahr Beobachtungszeitraum umfasste, wurde bei drei Patienten untersucht, ob die Therapie mit Pasireotide LAR i.m. einmal monatlich therapeutisch vergleichbar ist mit der s.c. Applikation von Pasireotide 600 µg zweimal täglich. Dabei stand vor allem die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Depotpräparates im Mittelpunkt. Neben Fragebögen für die Patienten, um die Akzeptanz der Therapie und subjektive Veränderungen zu ermitteln, wurden als Sicherheits- und Kontrolluntersuchungen regelmäßig die relevanten Laborwerte erhoben, Kontrollprofile und Stimulationstests erstellt und Abdomen-Sonographien durchgeführt.

Es stellte sich heraus, dass Lanreotide Autogel<sup>®</sup> eine wirksame Alternative zu Octreotide LAR darstellt, weil es zum einen eine mindestens vergleichbare, wenn nicht bessere Kontrolle der Akromegalie ermöglicht, bei gut kontrollierten Patienten aber darüber hinaus eine Intervallverlängerung ermöglicht, die sowohl für den Patienten angenehmer ist, aber auch deutlich die Behandlungskosten senken kann. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der veröffentlichten Literatur.

In der Studie mit Pasireotide LAR ließ sich festhalten, dass die Darreichungsform als monatliche i.m. Injektion von den Patienten als sehr positiv erlebt wurde. Sowohl die Sicherstellung der Compliance als auch die deutliche Besserung der Einstellung der Akromegalie während der ersten acht Monate sprechen deutlich für Pasireotide LAR. Dabei wurde Pasireotide LAR von den Patienten gut vertragen, Symptome der Akromegalie bildeten sich deutlich zurück, aber es zeigte sich eine Verschlechterung der Blutzuckerwerte. Der in der Literatur erhoffte Zuwachs an Wirksamkeit konnte nur teilweise bestätigt werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass mit Lanreotide Autogel<sup>®</sup> und Pasireotide LAR zwei wirksame und gut verträgliche Somatostatinanaloga zur Behandlung der Akromegalie zur Verfügung stehen. Die Behandlung mit Pasireotide LAR sollte aber an einem größeren Patientenkollektiv und über einen längeren Zeitraum weiter untersucht werden.

## Literaturverzeichnis

1. Abrams Pascale, Alexopoulou Orsalia, Abs Roger, Maiter Dominique, Verhelst Johan: Optimization and cost management of lanreotide-Autogel therapy in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* (2007) 157: 571-577.
2. Ahmed S., Elsheikh M., Stratton I.M., Page R.C.L., Adams C.B.T. Wass J.A.H.: Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clinical Endocrinology* (1999) 50: 561-567.
3. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, Maiter D: Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *European Journal of Endocrinology* (2004) 151: 317-324.
4. Alexopoulou Orsalia, Bex Marie, Abs Roger, T'Sjoen Guy, Velkeniers Brigitte, Maiter Dominique: Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008 Jan 29 (First published ahead of print): 1-23.
5. Ashwell S G, Bevan J S, Edwards O M, Herris M M, Holmes C, Middleton M A, James R A: The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *European Journal of Endocrinology* (2004) 150; 473-480.
6. Ayuk J, Sheppard MC: Growth hormone and its disorders. *Postgraduate Medical Journal* 2006; 82: 24-30.
7. Bajetta Emilio, Procopio Giuseppe, Catena Laura, Martinetti Antonia, De Dosso Sara, Ricci Sergio, Lecchi Alberto S., Boscani Paolo F., Iacobelli Stefano, Carteni Giacomo, De Braud Filippo, Loli Paola, Tartaglia Andreas, Bajetta Roberto, Ferrari Leonardo: Lanreotide Autogel Every 6 Weeks Compared With Lanreotide Microparticles Every 3 Weeks in Patients With Well Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2006, 107: 2474-2481.
8. Batista Dalia L., Zhang Xun, Gejman Roger, Ansell Peter J., Zhou Yunli, Johnson Sarah A., Swearingen Brooke, Hedley-Whyte E. Tessa, Stratakis Constantine A., Klibanski Anne: The Effects of SOM230 on Cell Proliferation

- and Adrenocorticotropin Secretion in Human Corticotroph Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2006) 91: 4482-4488.
9. Ben-Shlomo Anat, MD, Shlomo Melmed, MD: Skin manifestations in acromegaly. *Clinics in Dermatology* (2006) 24: 256-259.
  10. Ben-Shlomo, Anat; Schmid, Herbert; Wawrowsky, Kolja; Pichun, Oxana; Hubina, Erika; Chesnokova, Vera; Liu, Ning-Ai; Culler, Michael; Melmed, Shlomo: Differential Ligand-Mediated Pituitary Somatostatin Receptor Subtype Signaling: Implications for Corticotroph Tumor Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2009) 94: 4342-4350.
  11. Bidlingmaier, Martin: Problems with GH assays and strategies toward standardization. *European Journal of Endocrinology* (2008) 159: S41-S44.
  12. Bidlingmaier Martin, Strasburger Christian J.: Growth hormone assay. Current methodologies and their limitations. *Pituitary* (2007) 10: 115-119.
  13. Boscaro M., Ludlam W.H., Atkinson B.; Glusham J.E., Petersenn S., Reincke M., Snyder P., Tabarin A., Biller B.M.K., Findling J., Melmed S.; Darby C.H., Hu K., Wang Y., Freda P.U., Grossman A.B., Frohman L.A., Bertherat J.; Treatment of Pituitary-Dependent Cushing's Disease with the Multireceptor Ligand Somatostatin Analog Pasireotide (SOM230): A Multicenter, Phase II Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009, 94: 115-122.
  14. Brabant Georg, von zur Mühlen Alexander, Wüster Christian, Ranke Michael B., Kratsch Jürgen, Kiess Wieland, Ketelsegers Jean-Marie, Wilhelmsen Lars, Hulthén Lena, Saller Bernhard, Mattsson Anders, Wilde Jürgen, Schemer Rudolf, Kann Peter: Serum Insulin-Like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study. *Hormone Research* 2003; 60: 53-60.
  15. Brooke A.M., Drake W.M.: Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* (2007) 10: 173-179.
  16. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G: SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *European Journal of endocrinology* (2002) 146: 707-716.

17. Burt M.G., Ho K.K.Y.: Newer options in the management of acromegaly. *Internal Medicine Journal* (2006) 36: 437-444.
18. Caron Ph., Beckers A., Cullen D.R., Goth M.I., Gutt B., Laurberg P., Pico A.M., Valimaki M., Zgliczynski W.: Efficacy of the New Long-Acting Formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel) in the Management of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2002) 87: 99-104.
19. Caron Philippe, Cogne Muriel, Raingard Isabelle, Bex-Bechellerie Veronique, Kuhn Jean Marc: Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel<sup>®</sup> treatment in patients with acromegaly. *Clinical endocrinology* (2006) 64, 209-214.
20. Chanson, Philippe; Borson-Chazot, Françoise; Kuhn, Jean-Marc; Blumberg, Joëlle; Maisonobe, Pascal; Delemer, Brigitte; Lanreotide Acromegaly Study Group: Control of IGF-I levels with titrated dosing of Lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology* (2008) 69: 299-305.
21. Colao Annamaria, Marzullo Paolo, Vallone Gianfranco, Giacco Assunta, Ferone Diego, Rossi Eugenio, Scarpa Raffaele, Smaltino Francesco, Lombardi Gaetano: Ultrasonographic evidence of joint thickening reversibility in acromegalic patients treated with lanreotide for 12 months. *Clinical Endocrinology* (1999) 51: 611-618.
22. Culler M.D.: Evolving concepts in the quest for advanced therapeutic analogues of somatostatin. *Digestive and Liver Disease* (2004) 36 (suppl.1): 17-25.
23. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Peireira A.M., Romijn J.A., Vandembroucke J.P.: Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2008) 93: 61-67.
24. Dowling R.H.: Review: pathogenesis of gallstones. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000; 14 (Suppl. 2): 39-42.
25. Doyle Máire E., Egan Josephine M.: Pharmacological Agents That Directly Modulate Insulin Secretion. *Pharmacological Reviews* 2003; 55:105-131.
26. Drange Marlys R., Melmed Shlomo: Molecular Pathogenesis of Acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 43-50.

27. Elmlinger MW, Kuhnel W, Weber MM; Ranke MB: Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004; 42 (6): 654-664.
28. Ezzat Shereen, Forster Martin J., Berchtold Peter, Redelmeier Donald A., Boerlin Viktor, Harris Alan G.: Acromegaly. Clinical and Biochemical Features in 500 Patients. *Medicine* (1994) 73: 233-240.
29. Ezzat Shereen, MD, Serri Omar, MD, PhD, Chik Constance L., MD, Johnson Michelle D., MD, Beauregard Hugues, MD, Marcovitz Sorana, MD, Nyomba B.L. Gregoire, MD, Rivera Ramirez Juan, MD, Ur Ehud, MB, BS: Canadian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Acromegaly. *Clinical and Investigative Medicine* 2006; 29 (1): 29-39.
30. Fedele Monica, De Martino Ivana, Pivonello Rosario, Ciarmiello Andrea, Del Basso De Caro M. Laura, Visone Rosa, Palmieri Dario, Pierantoni Giovanna M., Arra Claudio, Schmid Herbert A., Hofland Leo, Lombardi Gaetano, Colao Annamaria, Fusco Alfredo: SOM230, A New Somatostatin Analogue, Is Highly Effective in the Therapy of Growth Hormone/Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas. *Clinical Cancer Research* 2007; 13 (9): 2738-2744.
31. Filopanti M., Ronchi E., Ballarè E., Lania A.G., Losa M., Gelmini S., Peri A., Orlando C., Beck-Peccoz P., Spada A.: Analysis of Somatostatin Receptors 2 and 5 Polymorphisms in Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2005) 90: 4824-4828.
32. Freda Pamela U., Katznelson Laurence, van der Lely Aart Jan, Reyes Carlos M., Zhao Shouhao, Rabinowitz Daniel: Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2005) 90: 4465-4473.
33. Freda Pamela U.: How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Hormone & IGF Research* (2003) 13: 144-151.
34. Freda Pamela U., M.D., Wardlow Sharon L., M.D., Post Kalmon D., M.D.: Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transphenoidal surgery for acromegaly. *Journal of Neurosurgery* (1998) 89: 353-358.
35. Freda Pamela U.: Somatostatin analogs in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2002) 87: 3013-3018.

36. Giustina, Andrea; Barkan, Ariel; Casanueva Felipe F.; Cavagnini, Franco; Frohman, Lawrence; Ho, Ken; Veldhuis, Johannes; Wass, John; von Werder, Klaus; Melmed, Shlomo: Consensus. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2000) 85: 526-529.
37. Gola Monica, Doga Mauro, Bonadonna Stefania, Mazziotti Gherardo, Vescovi Pier Pauli, Giustitia Andrea: Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. Pituitary (2006) 9: 221-229.
38. van der Hoek Joost, de Herder Wouter W., Feelders Richard A., van der Lelij Aart-Jan, Uitterlinden Piet, Boerlin Viktor, Bruns Christian, Poon Kwai W., Lewis Ian, Weckbecker Gisbert, Krahnke Tillmann, Hofland Leo J., Lamberts Steven W.: A Single-Dose Comparison of the Acute Effects between the New Somatostatin Analog SOM230 and Octreotide in Acromegalic Patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004), 89(2): 638-645.
39. van der Hoek, Joost; Waaijers, Marlijn; van Koetsveld, Peter M.; Spij-Moorij, Diana; Feelders, Richard A.; Schmid, Herbert A.; Schoeffter, Philippe; Cervia, Davide; Taylor, John E.; Culler, Michael D.; Lamberts, Steven W.J.; Hofland, Leo J.: Distinct functional properties of native Somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism 2005; 289: E278-E287.
40. van der Hoek Joost, van der Lelij Aart-Jan, Feelders Richard A., de Herder Wouter W., Uitterlinden Piet, Poon Kwai W., Boerlin Viktor, Lewis Ian, Hofland Leo J., Lamberts Steven W.: The somatostatin analogue SOM230, compared with octreotide, induces differential effects in several metabolic pathways in acromegalic patients. Clinical Endocrinology (2005) 63: 176-184.
41. Hofland, Leo J.; van der Hoek, Joost; van Koetsveld, Peter M.; de Herder, Wouter W.; Waaijers, Marlijn; Spij-Mooij, Diana; Bruns, Christian; Weckbecker, Gisbert; Feelders, Richard; van der Lely, Aart-Jan; Beckers, Albert; Lamberts, Steven W.J.: The Novel Somatostatin Analog SOM230 Is a Potent Inhibitor of Hormone Release by Growth Hormone- and Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas *in Vitro*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004), 89 (4): 1577-1585.

42. Holdaway Ian M., Rajasoorya Raja C., Gamble Greg D.: Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2004) 89 (2): 667-674.
43. Holdaway I.M., Rajasoorya: Epidemiology of Acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
44. Horvath Eva, Kovacs Kalman: Pathology of Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 161-165.
45. Hua Shih-Che, Yan Yuan-Horng, Chang Tien-Chung: Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *European Journal of Endocrinology* (2006) 155: 831-837.
46. Jallad Raquel S., Musolino Nina R., Salgado Luiz R., Bronstein Marcello D.: Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary* (2006) 10: 53-59.
47. Katznelson Laurence: Diagnosis and treatment of acromegaly. *Growth Hormone & IGF Research* (2005) 15: 31-35
48. Katznelson Laurence, Kleinberg David, Vance Mary Lee, Stravou Stavros, Pulaski Karen J., Schoenfeld David A., Hayden Douglas L., Wright Margaret E., Woodburn Carol J., Klibanski Anne: Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clinical Endocrinology* (2001) 54: 183-188.
49. Kelly P., Maher K., Monson J.P., Grossman A.B., Jenkins P.J.: A single-center study to investigate the efficacy and safety of repeat subcutaneous injections of lanreotide Autogel (ATG; *Somatuline Depot*) in patients with acromegaly previously treated with Octreotide. *Endocrine Practice*, [Epub ahead of print] 2009 Oct 15:1-27.
50. Kleinberg, David L.: Primary Therapy for Acromegaly with Somatostatin Analogs and a Discussion of Novel Peptide Analogs. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2005; 6: 29-37.
51. Lamberts S W J, van der Lely A J, Hofland L J: New somatostatin analogs: will they fulfil old promises? *European Journal of Endocrinology* (2002) 146: 701-705.
52. Lesche, Sarah; Lehmann, Diana; Nagel, Falko; Schmid, Herbert A.; Schulz, Stefan: Differential Effects of Octreotide and Pasireotide on Somatostatin

- Receptor Internalization and Trafficking *in Vitro*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2009) 94: 654-661.
53. Lewis Ian, Bauer Wilfried, Albert Rainer, Chandramouli Nagarajan, Pless Janos, Weckbecker Gisbert, Bruns Christian: A Novel Somatostatin Mimic with Broad Somatostatin Release Inhibitory Factor Receptor Binding and Superior Therapeutic Potential. Journal of Medicinal Chemistry 2003; 46: 2334-2344.
  54. Lucas T., Astorga R. and the Spanish-Portuguese Autogel Study Group on Acromegaly: Efficacy of lanreotide Autogel<sup>®</sup> administered every 4-8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticles 30 mg: a phase III trial. Clinical Endocrinology (2006) 65; 320-326.
  55. Lüdecke Dieter K., Abe Takumi: Transphenoidal Microsurgery for Newly Diagnosed Acromegaly: A Personal View after More than 1,000 Operations. Neuroendocrinology 2006; 83: 230-239.
  56. Maiza Jean Christophe, Vezzosi Delphine, Matta Maria, Donadille Florence, Loubes-Lacroix Florence, Cournot Maxime, Bennet Antoine, Caron Philippe: Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-I hypersecretion and tumor size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. Clinical Endocrinology (Oxford) 2007, 67 (2): 282-289.
  57. Marie P.: Sur deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congénital des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. Revue de médecine (1886) 6: 297-333.
  58. Melmed, Shlomo; Cook, David; Schopohl, Jochen; Goth, Miklos I.; Lam, Karen S.L.; Marek, Josef: Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel<sup>®</sup> therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with 52 week open extension. Pituitary, [Epub ahead of print] 2009 Jul 29.
  59. Melmed Shlomo: Update in Pituitary Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2008) 93: 331-338.
  60. Mestrón Antonio, Webb Susann M, Astorga Ricardo, Benito Pedro, Catalá Miguel, Gaztambide Sonia, Gómez José-Manuel, Halperín Irene, Luca-Morante Tomás, Moreno Basilio, Obiols Gabriel, de Pablos Pedro, Páramo

- Concha, Picó Antonio, Torres Elena, Varela César, Vázquez José-Antonio, Zamora Juana, Albareda Mercé, Gilibert Montserrat: Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology* (2004) 151: 439-446.
61. Minkowski Oskar: Über einen Fall von Akromegalie. *Berliner klinische Wochenschrift* 1887; 24: 371-374.
  62. Moran A, Asa SL, Kovacs K, Horvath E, Singer W, Sagman U, Reubi JC, Wilson CB, Larson R, Pescovitz OH: Gigantism due to pituitary mammosomatotroph hyperplasia. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323 (5): 322-327.
  63. Murray, Robert D.; Melmed, Shlomo: A Critical Analysis of Clinical Available Somatostatin Analog Formulations for Therapy of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008, 93: 2957-2968.
  64. Öberg Kjell: Future Aspects of Somatostatin-Receptor-Mediated Therapy. *Neuroendocrinology* (2004) 80 (suppl 1): 57-61.
  65. Paisley A.N., Roberts M.E., Trainer P.J.: Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. *Clinical Endocrinology* (2007) 66: 723-726.
  66. Petersenn Stephan: SOM230 – ein Somatostatin-Analagon mit erweitertem Bindungsspektrum. *Glandula* 19/04: 36f.
  67. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, Buchelt A, Ho Y-Y, Hu K, Farrall AJ, Melmed S, Biller BMK and the Pasireotide Acromegaly Study Group: Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, Phase II trial. 2009 (z.Z. noch unveröffentl.).
  68. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK: Determinations of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical Endocrinology* (1994) 41: 95-102.
  69. Ronchi C.L., Boschetti M., Degli Uberti E.C., Marinotti S., Grottoli S., Lombardi G., Tamburrano G., Arvigo M., Angeletti G., Boscani P.F., Beck-Peccoz P., Arosio M.: Efficacy of a slow-release formulation of Lanreotide (Autogel® 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with

- Octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clinical Endocrinology* (2007) 67: 512-519.
70. Sata Akira, Ho Ken K.Y.: Growth hormone measurement in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* (2007) 10: 165-172.
71. Schmid Herbert A.: Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. *Molecular and Cellular Endocrinology* (2008) 286: 69-74.
72. Schmid Herbert A., Schoeffter Phillipe: Functional Activity of the Multiligand Analog SOM230 at Human Recombinant Somatostatin Receptor Subtypes Supports Its Usefulness in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl. 1): 47-50.
73. Sheppard Michael C.: Primary medical therapy for acromegaly. *Clinical Endocrinology* (2003) 58: 387-399.
74. Steffin B, Gutt B, Bidlingmaier M, Dieterle C, Oltmann F, Schopohl J: Effects of the long-acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* (2006) 155: 73-78.
75. Stoller Walter A: Changing paradigms in the surgical and medical management of acromegaly. *Expert Review of Anticancer Therapy* (2006) 6 (suppl. 9): 47-53.
76. Su Deng-Huang, Liao Kuo-Meng, Chen Huan-Wen, Chang Tien-Chun: Long-term Primary Medical Therapy with Somatostatin Analogs in Acromegaly. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006; 105: 664-669.
77. Taboada Giselle F, Luque Raul M, Bastos Wildebranham, Guimarães Renata F C, Marcondes Jorge B, Chimelli Leila M C, Fontes Rosita, Mata Paulo J P, Niedermeyer Filho Paulo, Carvalho Denise P, Kineman Rhonda D, Gadelha Mônica R: Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR 1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology* (2007) 156: 65-74.
78. Tichomirowa Maria A., Daly Adrian F., Beckers Albert: Treatment of Pituitary Tumors. *Somatostatin. Endocrine* (2005) 28: 93-99.
79. Tolis George, Angelopoulos Nicholas G., Katounda Eugenia, Rombopoulos Grigorios, Kaltzidou Victoria, Kaltsas Dimitrios, Protonotariou Anthi, Lytras Aristides: Medical Treatment of Acromegaly: Comorbidities and Their

- Reversibility by Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 249-257.
80. Trepp Roman, Evertst Regula, Stettler Christoph, Fischli Stefan, Allemann Sabine, Webb Susann M., Christ Emanuel R.: Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clinical Endocrinology* (2005) 63: 103-110.
  81. T'Sjoen Guy, Bex Marie, Maiter Dominique, Velkeniers Brigitte, Abs Roger: Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian Registry on acromegaly. *European Journal of endocrinology* (2007) 157: 411-417.
  82. Tzanela M.: Dynamic Tests and Basal Values for Defining Active Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 200-204.
  83. Webb S.M., Prieto L., Badia X., Albareda M., Catalá M., Gaztambide S., Luca T., Páramo C., Picó A., Lucas A., Halperin I., Obiols G., Astorga R.: Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clinical Endocrinology* (2002) 57: 251-258.
  84. Yuen K.C.J., Dunger D.B.: Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in visceral fat and insulin sensitivity in adults. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007; 9: 11-22.

## Abkürzungsverzeichnis

AcroQoL	Fragebogen zur Lebensqualität bei Akromegalie (Acromegaly-Quality of Life)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AS	Aminosäure
bzw.	beziehungsweise
CT	Computer-Tomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ggf.	gegebenenfalls
GH	Growth Hormone = Wachstumshormon
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
HbA <sub>1c</sub>	Fraktion des glykosylierten Hämoglobins
hGH	humanes Wachstumshormon
IC <sub>50</sub>	Konzentration eines Inhibitors, um 50% der Rezeptoren zu hemmen
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
i.m.	intramuskulär
LAR	Long Acting Release
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MEN	Multiple Endokrine Neoplasien
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MP	Mikropartikel
NYHA	New York Heart Association
OGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
pK <sub>i</sub>	chemische Lösungskonstante
PR	Prolonged Release
®	eingetragener Markenname
s.c.	subkutan
SR	Slow Release
SSTR	Somatostatin -Rezeptor
TRH	Thyroid-Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea-Stimulierendes Hormon

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Aminosäure-Struktur von Somatostatin.....	12
Abb. 2: Aminosäure-Struktur von Octreotide.....	14
Abb. 3: Aminosäure-Struktur von Lanreotide .....	15
Abb. 4: Aminosäure-Struktur von Pasireotide.....	16
Abb. 5: Studienübersicht zur Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel <sup>®</sup> .....	29
Abb. 6: Studienübersicht der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR .....	33
Abb. 7: IGF-I und GH Verlauf des Patienten E-H.....	37
Abb. 8: GH-Profile des Patienten E-H.....	38
Abb. 9: IGF-I und GH Verlauf des Patienten H-H .....	40
Abb. 10: GH-Profile des Patienten H-H .....	41
Abb. 11: IGF-I und GH Verlauf des Patienten I-U.....	43
Abb. 12: GH-Profile des Patienten I-U.....	44
Abb. 13: IGF-I und GH Verlauf der Patientin A-H .....	46
Abb. 14: GH-Profile der Patientin A-H .....	47
Abb. 15: IGF-I und GH Verlauf des Patienten O-H .....	49
Abb. 16: GH-Profile des Patienten O-H .....	50
Abb. 17: Verlauf der HbA <sub>1c</sub> Werte der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel <sup>®</sup> .....	51
Abb. 18: IGF-I Werte dargestellt als xULN der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel <sup>®</sup> .....	53
Abb. 19: GH-Mittelwerte der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel <sup>®</sup> .....	54
Abb.20: HbA <sub>1c</sub> -Mittelwerte der Patienten der Studie mit Lanreotide Autogel <sup>®</sup> .....	55
Abb. 21: IGF-I und GH Verlauf des Patienten T-A.....	57
Abb. 22: GH-Profile von Patient T-A.....	60
Abb. 23: ACTH-Test von Patient T-A vor und nach ein- und 3-monatiger Behandlung mit Pasireotide LAR 20mg i.m.. .....	60
Abb. 24: Subjektiv empfundene Intensivität von akromegalen Symptomen des Patienten T-A. ....	61
Abb.25: IGF-I und GH Verlauf des Patienten T-U.....	63

Abb. 26: GH-Profile von Patient T-U.....	64
Abb. 27: ACTH-Test von Patient T-U vor und nach ein- und 3-monatiger Behandlung mit Pasireotide LAR 60mg i.m. ....	65
Abb. 28: Subjektiv empfundene Intensivität von akromegalen Symptomen des Patienten T-U. ....	66
Abb. 29: IGF-I und GH Verlauf des Patienten E-O.....	68
Abb. 30: GH-Profile von Patient E-O.....	69
Abb. 31: ACTH-Test von Patient E-O vor und nach ein- und 3-monatiger Behandlung mit Pasireotide LAR 40mg i.m. ....	71
Abb. 32: Subjektiv empfundene Intensivität von akromegalen Symptomen des Patienten E-O. ....	72
Abb. 33: HbA <sub>1c</sub> Verlaufswerte der Patienten, die mit Pasireotide LAR behandelt wurden.....	73
Abb. 34 IGF-I Werte dargestellt in xULN der Patienten der Studie mit Pasireotide LAR.....	74
Abb. 35: HbA <sub>1c</sub> Mittelwerte der Patienten der Studie mit Pasireotide LAR .....	76

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Bindung von Somatostatin und dessen Analoga an die SSTR-Untertypen (pKi).....	17
Tabelle 2: Bindungsaffinität: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler IC50.....	17
Tabelle 3: Patientencharakteristik der Dosisintervallstudie mit Lanreotide LAR.....	23
Tabelle 4: Patientencharakteristik der Dosisfindungsstudie mit Pasireotide LAR .....	25
Tabelle 5: Zusammenstellung von Studientag zu Visit-Nummer bei der Studie mit Pasireotide LAR .....	56

## Anhang

## 1. IGF-I alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte

Nichols Advantage (nach 14)

IGF-I Normbereiche (ng/ml)		MALES					FEMALES				
		AGE	+2SD	+1SD	Mean	-1SD	-2SD	+2SD	+1SD	Mean	-1SD
1	136	90	54	29	13	178	117	70	37	16	
2	133	87	53	28	12	175	115	69	36	15	
3	138	91	55	30	13	184	122	74	40	17	
4	152	102	63	35	16	205	137	86	48	22	
5	173	119	76	44	22	235	162	104	61	31	
6	203	143	95	58	31	276	195	130	80	44	
7	240	173	119	76	44	327	236	163	105	62	
8	285	210	149	99	62	386	285	202	135	84	
9	336	253	184	127	83	450	339	246	170	111	
10	392	300	223	159	107	515	394	292	208	140	
11	449	349	264	193	134	577	447	336	244	169	
12	504	396	304	226	162	629	492	374	276	194	
13	552	438	340	256	186	665	523	401	297	212	
14	588	470	367	279	205	678	534	410	305	219	
15	608	487	382	292	216	663	521	399	296	211	
16	608	487	382	292	216	622	486	369	271	191	
17	586	468	365	278	204	582	451	340	247	171	
18	554	440	341	257	187	546	421	314	226	154	
19	524	414	319	239	172	515	394	292	208	140	
20	497	391	299	222	158	488	371	273	192	128	
25	402	309	230	165	112	397	294	209	141	89	
30	350	265	194	135	89	352	257	179	117	71	
35	323	242	174	120	77	330	239	165	106	63	
40	307	228	163	111	70	318	229	157	100	58	
45	296	219	156	105	66	307	220	150	95	54	
50	285	210	148	99	61	292	208	140	88	49	
55	271	199	139	92	56	272	192	127	78	42	
60	255	186	129	84	50	248	172	112	67	35	
65	238	172	118	75	44	223	152	97	56	27	
70	223	159	108	68	38	204	137	85	48	22	
75-80	213	151	101	63	35	199	133	82	45	21	

## Immulite 2000 (nach 27)

Age	Sex	n	A: IGF-I, ng/ml									
			0.1 Perc.	2.5 Perc.	50 Perc.	95 Perc.	97.5 Perc.	-2 SD	-1 SD	Mean	+1 SD	+2 SD
1-7 d*	m/f	28/17	10	10	13	27	32	3	9	15	21	27
8-15 d*	m/f	20/20	10	11	25	35	41	7	16	25	34	43
0.5-6 mo*	m/f	13/12	39	48	155	272	313	6	81	156	231	306
6-12 mo	m/f	10/9	34	57	140	298	344	56	89	140	222	350
1.0-1.9 y	m/f	11/16	33	55	134	284	327	54	85	134	211	333
2.0-2.9 y	m/f	14/3	31	51	125	263	303	50	79	125	196	309
3.0-3.9 y	m/f	3/2	30	49	119	251	289	48	76	119	187	294
4.0-4.9 y	m/f	3/4	29	49	118	246	283	48	75	118	184	288
5.0-5.9 y	m/f	8/5	30	50	119	248	286	49	76	119	186	291
6.0-6.9 y	m/f	17/14	31	52	124	258	297	51	80	124	194	302
7.0-7.9 y	f	9	39	62	140	277	316	61	93	140	212	321
7.0-7.9 y	m	13	31	52	125	261	300	51	80	125	195	305
8.0-8.9 y	f	15	44	70	155	302	344	69	103	155	233	349
8.0-8.9 y	m	13	35	58	139	287	329	57	89	139	216	335
9.0-9.9 y	f	15	52	81	178	343	389	80	119	178	265	395
9.0-9.9 y	m	13	41	67	159	325	373	66	102	159	245	380
10.0-10.9 y	f	25	62	97	210	400	453	96	142	210	311	460
10.0-10.9 y	m	18	49	80	188	382	438	79	122	188	289	446
11.0-11.9 y	f	23	79	122	259	488	551	120	176	259	381	559
11.0-11.9 y	m	22	62	101	233	470	538	99	152	233	357	547
12.0-12.9 y	f	18	101	155	324	604	680	152	222	324	473	691
12.0-12.9 y	m	17	82	131	301	604	690	129	197	301	460	701
13.0-13.9 y	f	25	125	190	391	716	805	187	270	391	565	817
13.0-13.9 y	m	21	108	172	388	765	872	170	256	388	586	886
14.0-14.9 y	f	30	148	222	446	800	896	219	312	446	636	908
14.0-14.9 y	m	32	137	215	470	905	1026	212	316	470	700	1043
15.0-15.9 y	f	48	161	238	467	823	917	235	331	467	659	930
15.0-15.9 y	m	40	153	236	500	940	1060	232	341	500	734	1077
16.0-16.9 y	f	41	157	228	438	755	839	225	314	438	610	850
16.0-16.9 y	m	31	150	227	468	858	964	224	324	468	676	978
17.0-17.9 y	f	30	135	194	363	615	680	192	264	363	500	689
17.0-17.9 y	m	21	133	199	398	711	795	196	279	398	566	807
18.0-18.9 y	f	22	114	162	296	491	541	160	218	296	403	548
18.0-18.9 y	m	14	116	170	330	576	640	167	235	330	463	649
19.0-19.9 y	f	16	99	138	247	403	442	136	183	247	332	447
19.0-19.9 y	m	10	102	147	278	476	527	145	201	278	386	534
20.0-20.9 y	f	36	88	122	217	351	384	121	162	217	290	389
20.0-20.9 y	m	34	93	132	246	414	457	131	179	246	337	463
21.0-25.0 y	m/f	91/64	85	116	199	313	341	115	151	199	262	345
26.0-30.0 y	m/f	24/30	88	117	194	296	321	116	150	194	251	324
31.0-35.0 y	m/f	22/26	85	113	183	275	297	112	143	183	235	300
36.0-40.0 y	m/f	28/24	80	106	171	256	277	105	134	171	219	280
41.0-45.0 y	m/f	24/26	74	98	160	241	261	97	124	160	205	263
46.0-50.0 y	m/f	26/24	68	91	149	227	246	90	116	149	193	249
51.0-55.0 y	m/f	26/26	63	84	140	215	233	84	108	140	182	236
56.0-60.0 y	m/f	24/24	58	78	131	203	220	78	101	131	171	222
61.0-65.0 y	m/f	40/38	54	72	123	191	207	72	94	123	160	210
66.0-70.0 y	m/f	10/12	49	67	115	179	195	66	87	115	150	198
71.0-75.0 y	m/f	35/21	45	62	107	168	184	61	81	107	141	186
76.0-80.0 y	m/f	8/16	42	57	99	158	172	57	75	99	132	174
81.0-85.0 y	m/f	4/9	38	53	92	148	162	52	69	92	123	164

## 2. Fragebogen zur Dosisintervallstudie mit Lanreotide Autogel® 120 mg

(Der Fragebogen ist Eigentum der IPSEN GROUP und entspricht [außer den Fragen zur Präferenz] dem Fragebogen „AcroQoL“)

1. Wegen der Akromegalie fehlt mir die Kraft in den Beinen?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

2. Wegen der Akromegalie fühle ich mich hässlich?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

3. Wegen der Akromegalie fühle ich mich deprimiert?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

4. Wegen der Akromegalie finde ich, dass ich schrecklich auf Photos ausschaue?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

5. Wegen der Akromegalie verabrede ich mich wegen meines Aussehens weniger mit meinen Freundinnen/Freunden?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

6. Wegen der Akromegalie versuche ich zwischenmenschliche Beziehungen zu vermeiden?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

7. Wegen der Akromegalie finde ich, dass ich anders im Spiegel aussehe?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

8. Wegen der Akromegalie spüre ich Ablehnung seitens der Leute aufgrund meiner Krankheit?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

9. Wegen der Akromegalie habe ich Probleme bei der Erledigung meiner täglichen Aufgaben (zum Beispiel bei der Arbeit, beim Lernen, beim Haushalt, bei familiären oder Freizeitaktivitäten)?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

10. Wegen der Akromegalie werde ich aufgrund meines Aussehens anders angesehen?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

11. Wegen der Akromegalie sind einige Körperteile (Nase, Füße, Hände ...) zu groß?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

12. Wegen der Akromegalie habe ich Probleme, wenn ich etwas mit den Händen mache, z.B. beim Nähen oder wenn ich Werkzeuge verwende?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

13. Wegen der Akromegalie ist meine Arbeitsleistung und die Erledigung meiner täglichen Aufgaben beeinträchtigt?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

14. Wegen der Akromegalie habe ich Gelenkschmerzen?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

15. Wegen der Akromegalie fühle ich mich müde?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

16. Wegen der Akromegalie schnarche ich nachts?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

17. Wegen der Akromegalie habe ich Probleme bei der Aussprache von Wörtern wegen der Größe meiner Zunge?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

18. Wegen der Akromegalie habe ich Probleme beim Geschlechtsverkehr?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

19. Wegen der Akromegalie fühle ich mich als kranker Mensch?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

20. Wegen der Akromegalie bestimmen die hierdurch hervorgerufenen physischen Veränderungen mein Leben?

Vollkommen einverstanden – Ziemlich einverstanden – Weder/noch – Wenig einverstanden – Gar nicht einverstanden

21. Wegen der Akromegalie habe ich wenig Lust auf Sex?

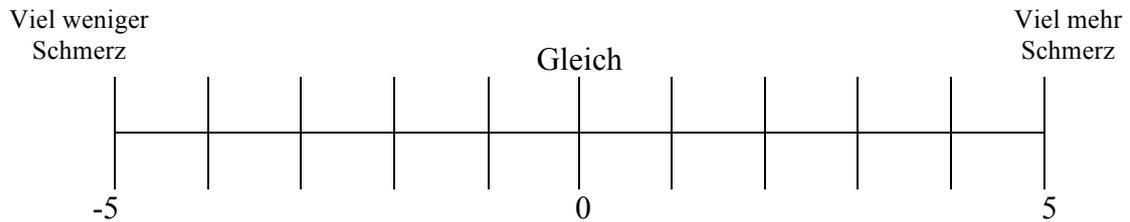
Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

22. Wegen der Akromegalie fühle ich mich schwach?

Immer – Oft – Manchmal - Selten – Nie

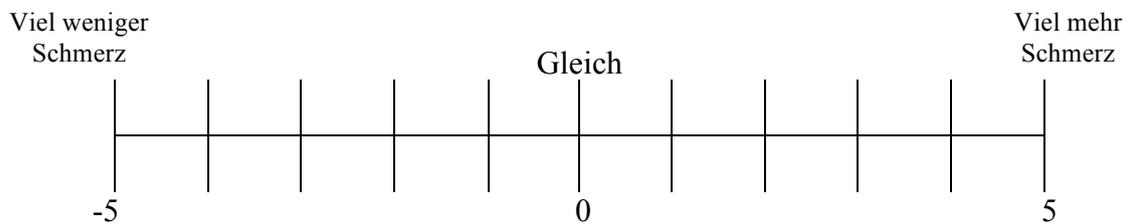
## Präferenz

Frage 1: Wie war der Schmerz während in Injektion verglichen mit der vorherigen  
Behandlung (bitte die Linie an der entsprechenden Stelle markieren)?



Frage 2: Wie waren die Beschwerden nach der Injektion verglichen mit der  
vorherigen

Behandlung (bitte die Linie an der entsprechenden Stelle markieren)?



Frage 3: Würden Sie in Zukunft die aktuelle oder die vorherige Behandlung  
vorziehen?

Die neue Behandlung – Die vorherige Behandlung – Keine Präferenz

Frage 4: Wenn Sie eine entsprechende Einweisung bekämen, könnten Sie sich  
vorstellen, sich selbst die neue Injektion zu geben?

Ja – Nein – Weiß ich nicht

Frage 5: Wenn er/sie eine entsprechende Einweisung bekämen, könnten Sie sich  
vorstellen, sich von Ihrem Lebenspartner/Freund die Injektion geben zu lassen?

Ja – Nein – Weiß ich nicht

## Danksagung

Mein Dank gilt vor allem Herrn Professor Dr. Jochen SCHOPOHL für die Überlassung und Betreuung des Themas, sowie Frau Dr. Josefine RÖMMLER und Frau Dr. Birgit STEFFIN für die Betreuung bei der Durchführung der Studien und der Betreuung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt den Mitarbeiterinnen des Endokrinologischen Labors für die freundliche Unterstützung und die Durchführung der vielen Hormonanalysen, sowie den Mitarbeiterinnen der Endokrinologischen Ambulanz für die Unterstützung bei der Betreuung der Patienten.

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe und außer der angegebenen mich keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe und alle Kenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

München, den 20.04.2010

*Stephan Hoffmann*