

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV,
Klinik der Universität München
Vorstand : Prof. Dr. Martin Reincke

Neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie des adulten Wachstumshormonmangels

Klinische Prüfung des oralen Macimorelin-GH-Stimulationstests, der
langwirksamen Wachstumshormone MOD-4023, TV-1106, GX-H9 und
Patientenbefragung zu Compliance und Krankheitsverständnis bei
Wachstumshormonmangel.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felix Amereller

aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla-Pozza
PD Dr. Josefine Römmler-Zehrer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Sylvère Störmann

Dekan: Prof. Dr. med Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Physiologie der somatotropen Achse	5
1.2 Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen.....	10
1.3 Langwirksame Präparate, Art der Anwendung und Nebenwirkungen	17
2. Methoden und Patientenkollektiv	19
2.1 Macimorelin-Studie AEZS-130-052 (Phase 3).....	19
2.2 OPKO-Studie CP-4-005 (Phase 3).....	23
2.3 Teva-Studie TV1106-GHD-201 (Phase 2)	27
2.4 Genexine-Studie GX-H9-002 (Phase 2)	31
2.5 Fragebogen zu Compliance und Krankheitsverständnis.....	34
2.6 Patientenkollektiv.....	36
2.7 Labormessungen und technische Untersuchungen.....	42
2.8 verwendete Software	43
3. Ergebnisse	44
3.1 Ergebnisse der Macimorelin-Studie	44
3.2 Ergebnisse der OPKO-Studie.....	47
3.3 Ergebnisse der Teva-Studie	66
3.4 Ergebnisse der Genexine-Studie	70
3.5 Ergebnisse des Fragebogens	73
4. Diskussion	76
4.1 Macimorelin-Studie.....	76
4.2 Studien mit langwirksamen GH-Präparaten	80
4.3 Fragebogen zu Compliance und Krankheitsverständnis.....	87

5. Zusammenfassung	91
Literaturverzeichnis	94
Abkürzungsverzeichnis	105
Abbildungsverzeichnis	107
Tabellenverzeichnis	108
Anhang.....	109
1. Dosisplan OPKO-Studie (MOD-4023)	109
2. Fragebogen zu Therapietreue und Krankheitsverständnis bei AGHD	109
3. Probanden der Macimorelin-Studie.....	112
4. Ergebnisse der Macimorelin-Studie	118
Publikationsliste.....	131
Danksagung	132
Eidesstattliche Versicherung	133

1. Einleitung

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (*adult growth hormone deficiency, AGHD*, im folgenden lediglich als *GHD* abgekürzt) ist eine seltene, und in der Allgemeinbevölkerung wenig bekannte Erkrankung. Die Therapie dieser Erkrankung hat in den vergangenen Jahrzehnten mehrere große Veränderungen und Entwicklungen durchlaufen. Nach der Entdeckung des Wachstumshormons Mitte des 20. Jahrhunderts, wurden bereits seit den 1960er Jahren Kinder mit Präparaten aus Hypophysen menschlicher Leichen behandelt. 1985 wurden diese aufgrund der Infektionsgefahr mit der Creutzfeld-Jakob-Krankheit verboten. Wenig später konnte dann mithilfe rekombinanter Gentechnik humanes Wachstumshormon hergestellt werden, als zweites Peptidhormon nach dem Insulin überhaupt. Es wurde 1995 für Kinder, und später auch für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel zugelassen, für die ebenfalls der Behandlungsbedarf gezeigt werden konnte.

Seit einigen Jahren deuten sich nun Entwicklungen in der pharmakologischen Forschung an, die einschneidende Veränderungen in der Behandlung des GHD mit sich bringen könnten. Davon ist sowohl die Diagnostik durch die Entwicklung neuer Tests betroffen, als auch die Therapie durch die Entwicklung langwirksamer Wachstumshormonpräparate (*long-acting growth hormone, LAGH*), von denen man sich vor allem eine bessere Compliance und Patientenzufriedenheit erhofft. In dieser Arbeit sollen ein GHD-Diagnostest (Macimorelin) und drei langwirksame GH-Präparate der Firmen OPKO, Teva und Genexine klinisch geprüft werden. Außerdem wurde eine Patienten-Befragung zur Compliance bei GHD durchgeführt, um den vermeintlichen Vorteil der langwirksamen Präparate zu evaluieren.

1.1 Physiologie der somatotropen Achse

1.1.1 Das Wachstumshormon

Wachstumshormon (*GH, Somatropin, Somatotropin*) ist ein aus 191 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon. Strukturell und evolutionsbiologisch ist es eng mit Prolaktin und dem plazentaren Wachstumshormon verwandt, die nebst weiteren homologen Hormonen zu einer als „Somatotropin-Familie“ bezeichneten Gruppe gehören (Kohler *et al.*, 2008). GH ist, anders als etwa Insulin, speziesspezifisch, was vor der Entwicklung des rekombinanten humanen GH (*rhGH*) seine Gewinnung aus menschlichen Leichen notwendig machte.

GH wird in den somatotropen azidophilen Zellen der Adenohypophyse (*Hypophysenvorderlappen, HVL*) in mehreren Isoformen mit jeweils unterschiedlicher Molekülmasse produziert. Diese entstehen durch verändertes Splicing der beiden GH-Gene, welche in der q22-24 Region des Chromosoms 17 lokalisiert sind (Leung *et al.*, 2002). GH ist das quantitativ bedeutsamste Hormon des HVL, etwa 50 % der HVL-Zellen sind somatotrop (Welsch and Sobotta, 2006). Seine Halbwertszeit im Plasma beträgt zwischen 13 und 19 Minuten (Sohmiya and Kato, 1992; Doga *et al.*, 2006).

1.1.2 Sekretion

Die Sekretion von GH erfolgt pulsatil und ist dabei Tageszeit-, alters- und geschlechtsabhängig. Die höchsten Serumspiegel im Verlauf der zirkadianen Rhythmik treten während den ersten NREM-Schlafphasen¹ der Nacht auf (Takahashi, Kipnis and Daughaday, 1968), Frauen haben im Durchschnitt höhere Werte als Männer. Auf die Lebenszeit bezogen ist die GH-Ausschüttung in der Pubertät am stärksten, um dann mit fortschreitendem Alter immer weiter abzunehmen.

1.1.3 Regulation

Die Regulation der hypophysären Sekretion erfolgt durch hypothalamische Kerne, die das sekretionsfördernde *growth hormone-releasing hormone (Somatoliberin, GHRH)* sowie das sekretionshemmende *growth hormone-inhibiting hormone (Somatostatin)* in die Hypophysenpfortader freisetzen. Der Hypothalamus wird dabei von verschiedensten Faktoren beeinflusst, die in Tabelle 1 dargestellt sind.

¹ NREM: non-rapid eye movement (Tiefschlafphasen).

GHRH scheint NREM-Phasen durch Wirkung auf GABAerge Neuronen einzuleiten (Peterfi *et al.*, 2010).

Tabelle 1 : Einflussfaktoren der GH-Sekretion auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene (Kojima *et al.*, 1999; Leung *et al.*, 2002; Speckmann, Hescheler and Köhling, 2008)

<i>Regelkreis-Ebene</i>	<i>Stimulierender Reiz</i>	<i>Inhibierender Reiz</i>
Hypothalamus	Hypoglykämie	Hyperglykämie
	Aminosäuren	Fettsäuren
	Körperlicher und psychischer Stress	Hypo- und Hyperthyreose
	Serotonin, Dopamin	Nikotin
	Testosteron, Östrogen	IGF-I, GH
Hypophyse	GHRH	Somatostatin (GHIH)
	Ghrelin	IGF-I, GH

1.1.4 Der Somatotropin-Rezeptor

GH bindet im Gewebe an den Somatotropin-Rezeptor (*growth hormone receptor, GHR*). Dieser transmembranäre Zytokinrezeptor wird von fast allen Geweben exprimiert, am stärksten jedoch von Skelettmuskel-, Nieren- und Leberzellen (Ballesteros *et al.*, 2000). In letzteren wird bei Bindung von GH die Synthese und Sekretion von IGF-I initiiert, in den anderen Zielzellen werden Signalwege mit mitogener und anaboler Wirkung aktiviert. Es existieren zwei Unterformen des GH-Rezeptors: den sogenannten *full length GHR* und den *truncated GHR*, welcher eine verkürzte Form des ersten ist (Ballesteros *et al.*, 2000).

1.1.5 Growth hormone binding protein

Etwa 50 % des GH im Serum ist an *growth hormone binding protein (GHBP)* gebunden (Baumann *et al.*, 1990). GHBP ist der lösliche extrazelluläre Teil des GH-Rezeptors (Baumann, 2002). In der gebundenen Form kann GH nicht an freie (zellständige) GH-Rezeptoren binden, und ist somit nicht direkt wirksam, hat jedoch eine um ein vielfaches verlängerte Halbwertszeit (Baumann, Amburn and Buchanan, 1987). Der GHBP-Wert im Serum hängt unter anderem von der Körperzusammensetzung, Alter und dem Geschlecht ab, scheint jedoch auch indirekt einen Rückschluss auf die Menge an GH-Rezeptoren zu ermöglichen (Schilbach and Bidlingmaier, 2015).

1.1.6 IGF-I – der Mediator

Während die anderen HVL-Hormone (außer das mit GH verwandte Prolaktin) glandotrope Hormone sind, also ihre eigentliche Wirkung erst über ein im Zielorgan gebildetes Effektorhormon erzielen, zählt GH zu den nicht-glandotropen Hormonen. Dennoch erzielt auch GH seine Hauptwirkung mittels eines Mediators, dem IGF-I (*Insulin-like growth factor I, Somatomedin C*).

Wie der Name bereits vermuten lässt, ähnelt seine molekulare Struktur (70 Aminosäuren) stark der des Insulins (Rinderknecht and Humbel, 1978). IGF-I wird, wie oben bereits erwähnt, nach Stimulation durch GH in Hepatozyten, jedoch auch in fast allen anderen Geweben des Körpers gebildet. Die entscheidende Rolle für das Längenwachstum scheint hierbei – entgegen früherer Annahmen – im Knochen und Bindegewebe selbst gebildetes, parakrin wirkendes IGF-I zu spielen (Le Roith *et al.*, 2001). Im Serum wird IGF-I zum größten Teil an IGF-bindende-Proteine gebunden, die seine Halbwertszeit verlängern, und von denen das IGFBP-3 (*Insulin-like growth factor-binding protein 3*) quantitativ das wichtigste ist. IGF-I bindet an den IGF-I-Rezeptor, der auf fast allen Zellen des Körpers vorkommt, und über Tyrosinkinase die Zellproliferation stimuliert und die Apoptose hemmt (Barton *et al.*, 2002). Auch der IGF-I-Rezeptor und der Insulin-Rezeptor ähneln sich in intrazellulärer Wirkung und Struktur stark, weswegen IGF-I auch an den Insulin-Rezeptor bindet (wenn auch mit sehr viel geringerer Affinität als Insulin) (Speckmann, Hescheler and Köhling, 2008). Die IGF-I Serumwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht und nehmen – analog zum GH – nach einem Maximum in der Pubertät mit steigendem Lebensalter immer weiter ab. Hier haben jedoch Frauen insgesamt etwas niedrigere Werte als Männer, wobei der Unterschied zwischen den Geschlechtern gering ist (Bidingmaier *et al.*, 2014).

1.1.7 Wirkungen von GH und IGF-1

Systemisch betrachtet vermittelt und unterstützt also IGF-I die Wirkung von GH, dennoch wirken die beiden Hormone auf spezifische Gewebe oder Stoffwechselfunktionen bezogen teils antagonistisch, teils synergistisch. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Wirkungen von GH/IGF-I im Einzelnen sowie die Gesamtwirkung (netto) der somatotropen Achse auf die verschiedenen Gewebe und Stoffwechselbereiche.

Tabelle 2: Übersicht über die Effekte von GH und IGF-I (Le Roith *et al.*, 2001; Speckmann, Hescheler and Köhling, 2008)

Gewebe/ Metabolit	GH	Mechanismus der GH Wirkung	IGF-I	Mechanismus der IGF-I- Wirkung	GH/IGF-I Netto- Wirkung
Knochen + Binde- gewebe	↑	Stimuliert Zellproliferation	↑↑↑	(Skelett-) Wachstum, v.a. parakrin	↑↑ Wachstum
Fettgewebe	↓	Lipolyse, Synergismus mit Cortisol bei Stress	↑	Aufbau von Fettgewebe, Hemmung der Lipolyse	↓↔ Anstieg der freien Fettsäuren, leichte Abnahme des Fettgewebes ²
Glukose im Serum (BZ, Blutzucker)	↑↑↑	Hemmt Glykolyse und Glukose- aufnahme in extrahepatische Gewebe	↓	Insulin-ähnlich (Glukoseaufnah- me in Gewebe, Glykolyse, Lipogenese)	↑↑ ³ BZ-Anstieg, diabetogen
Proteine	↑	Aufnahme von Aminosäuren in Gewebe, Proteinsynthese	↑	s. GH	↑ Anabole Wirkung
Weitere IGF-I/GH Wirkungen	Wachstum von: inneren Organen, Zunge, Haaren, Verdickung der Haut Niere: Synthese von Calcitriol ⁴ , Steigerung der GFR ⁵ Blut: Förderung der Erythropoese, Synthese von Fibrinogen Immunsystem: Stimulation von T-Lymphozyten und Makrophagen Stimulation der Schweißdrüsen				

Die Effekte einer externen GH-Zufuhr im Rahmen der GHD-Therapie werden im entsprechenden Kapitel beschrieben.

² Vor allem bei exogener Zufuhr zu beobachten. Im physiologischen Zustand eventuell auch Zunahme des Fettgewebes in der Nettobilanz möglich.

³ Die IGF-I-Wirkung durch einen von GH induzierten Anstieg von IGFBP unterdrückt. Daher überwiegt die GH-Wirkung.

⁴ Zur Mineralisierung des Knochens, in Zusammenspiel mit dem Wachstumsreiz auf den Knochen

⁵ Glomeruläre Filtrationsrate

1.2 Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen

1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz für AoGHD⁶ wird in der Literatur mit 1,0 – 1,65 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen pro Jahr angegeben (Carroll *et al.*, 1998; Sassolas *et al.*, 1999; Stochholm *et al.*, 2006), Männer erkranken möglicherweise etwas häufiger als Frauen (Stochholm *et al.*, 2006). Die Prävalenz für Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen in Europa beträgt 29-45 pro 100 000 Personen (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014).

1.2.2 Ätiologie

Die häufigste Ursache für AoGHD sind Hypophysentumore und deren Behandlung durch chirurgische Eingriffe oder Bestrahlung (Molitch *et al.*, 2006). Dabei sind die häufigsten Tumore Hypophysenadenome, gefolgt von Kraniopharyngeomen. Sie können eine Hypophyseninsuffizienz durch Kompression der Portalgefäße verursachen, durch direkte Gewebsschädigung oder durch Erhöhung des intrasellären Drucks (Arafah *et al.*, 2000). Das Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz nach Adenomchirurgie ist sowohl von den Eigenschaften des Tumors abhängig als auch von der Erfahrung des Chirurgen (Molitch *et al.*, 2006). Bei der Radiotherapie hingegen sind die entscheidenden Faktoren die Strahlendosis, sowie das Alter des Patienten (je jünger, desto seltener). So beträgt die Wahrscheinlichkeit für einen GHD mehr als 50 %, wenn die biologisch wirksame Strahlendosis größer als 40 Gy war (Gleeson *et al.*, 2004). Eine weitere häufig übersehene Ursache sind Subarachnoidalblutungen und Schädel-Hirn-Traumata (Schneider *et al.*, 2007), wobei letztere bei über 25 % der Betroffenen noch Monate nach dem Ereignis zum GHD führen können (Agha *et al.*, 2004). Im allgemeinen ist bei einer Schädigung des HVL die somatotrope Achse die erste, die ausfällt (Molitch *et al.*, 2006) und außerdem diejenige, welche sich nach Adenomchirurgie am seltensten erholt (Arafah, 1986). Tabelle 3 fasst bekannte Ursachen des GHD zusammen.

⁶ Adult onset GHD, im Erwachsenenalter neu aufgetretene GHD.

Tabelle 3: Ätiologie des GHD (Molitch *et al.*, 2006)

Angeboren	Genetische Defekte	Defekte, die zu MPPHD ⁷ führen Isolierter GHD: <ul style="list-style-type: none"> - Transkriptionsfaktor-Defekte - GH-Gen-Defekte - GH-Rezeptor-Gen-Defekte - GHRH-Rezeptor-Gen-Defekte Prader-Willi-Syndrom
	Anatomische Defekte	Schwere angeborene Hirndefekte (z.B. Encephalocoele, Hydrocephalus etc.) Rathke Zyste Arachnoidalzyste
Erworben	Tumoren	Hypophysenadenom Kraniopharyngeom Gliom/Astrozytom Germinom Metastasen anderer Karzinome Andere selläre/supraselläre Raumforderungen
	Trauma/Läsion	Schädel-Hirn-Trauma Perinataler Sauerstoffmangel Postpartale Nekrose (Sheehan-Syndrom)
	Infektionen	Tuberkulose Andere Infektionen des ZNS
	Entzündliche Genese	Hypophysitis Sarkoidose Histiozytose X
	Iatrogene Genese	Bestrahlung Chirurgie
Idiopathisch	Idiopathischer Wachstumshormonmangel	

1.2.3 Diagnostik

Auf Wachstumshormonmangel sollte getestet werden, wer eine hinweisende medizinische Vorgeschichte hat (z.B. Hypophysenadenom, Bestrahlung, schweres Schädel-Hirn-Trauma) oder wer Symptome einer Hypophyseninsuffizienz zeigt. Bei einem isolierten Wachstumshormonmangel können eine relative Zunahme der Fettmasse (vor allem am Stamm (Vahl *et al.*, 1996; Bonert *et al.*, 2004; Roemmler *et al.*, 2010)) mit relativer Abnahme der Muskelmasse, verminderte Leistungsfähigkeit und verminderte Lebensqualität wegweisend sein, meist steht jedoch die Symptomatik der anderen Hormonausfälle im Vordergrund. Ebenso sollte dem Befund einer *empty sella*⁸ in der MRT- oder CT-Bildgebung nachgegangen werden, der zufällig oder

⁷ Multipler Hypophysenhormonmangel (*multiple pituitary hormone deficiencies, MPPHD*)

⁸ morphologische Entität, bei der die *sella turcica* komplett mit zerebrospinalen Liquor gefüllt ist.

sekundär in der Verlaufskontrolle nach Hirntumoren erhoben werden kann (Ji *et al.*, 2009).

Der erste diagnostische Schritt besteht in der Bestimmung des basalen GH und IGF-I-Werts. Das IGF-I ist dabei ein geeigneter Screening Parameter, kann jedoch aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren einen GHD weder bestätigen noch ausschließen (Ho, 2007).

Bei Patienten mit drei oder mehr insuffizienten Hypophysenhormonen und einem IGF-I unter dem alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereich besteht eine 95- bis 97-prozentige Wahrscheinlichkeit, dass ein GH Mangel vorliegt, weshalb kein weiterer Test mehr benötigt wird (Hartman *et al.*, 2002; Ho, 2007). Ansonsten ist die Durchführung eines Stimulationstests für die Sicherung der Diagnose erforderlich. Dafür ist, historisch bedingt, der Insulin-Toleranz-Test Goldstandard. Mittlerweile ist allerdings die Stimulation mit GHRH + Arginin (ARG-GHRH), GHRH + growth hormone releasing peptide (*GHRP*), sowie die Stimulation mit Glukagon ebenso etabliert (Ho, 2007). Dennoch sind die verschiedenen Tests aufgrund ihrer unterschiedlichen Einflussfaktoren und Ausschlusskriterien nicht als gleichwertig zu betrachten. In Tabelle 4 werden die beiden meistbenutzten Tests gegenüber gestellt.

Tabelle 4: Vergleich des ITT und des ARG-GHRH-Tests (Biller *et al.* 2002; Aimaretti *et al.* 1998; Ho 2007)

	Insulin-Toleranz-Test	ARG-GHRH-Test
Methode (Infusion von)	0,10 I.E. Insulin/kg KG	
Cut-off (Serum-GH)	<3 ng/ml	abhängig vom BMI ⁹
Sensitivität	96 %	95 %
Spezifität	92 %	91 %
Nachteile	Eingeschränkte Anwendbarkeit bei Patienten mit Epilepsie, Herzerkrankungen, reduziertem Allgemeinzustand	Falsch negatives Ergebnis bei GHD hypothalamischen Ursprungs Ergebnis durch Fettleibigkeit beeinflusst

Besteht der Verdacht auf einen hypothalamisch verursachten GHD bei einem Patienten, bei dem das Herbeiführen einer Hypoglykämie kontraindiziert ist, der also für beide

⁹ Body-Mass-Index

Tests nicht in Frage kommt, kann auch Arginin ohne GHRH appliziert werden. Hierbei sollte aber ein niedrigerer Grenzwert von 1,4 ug/l verwendet werden (Biller *et al.*, 2002).

Nach der Diagnosestellung sollte der Schweregrad der möglichen Auswirkungen des GHD evaluiert werden. Dazu wird eine DXA-Messung (*dual X-ray absorptiometry*) empfohlen, die auch im weiteren Verlauf alle zwei Jahre durchgeführt werden sollte. Sie ermöglicht die Bestimmung der Körperzusammensetzung und Knochendichte. Weiterhin sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. die Blutlipide oder Blutdruck überwacht werden (Ho, 2007).

1.2.4 Auswirkungen des Wachstumshormonmangels und Effekte der GH-Therapie

Ziel der Behandlung mit GH ist die Vermeidung der mit GHD einhergehenden Symptome und Risikodispositionen. Bei der Indikationsstellung gibt es zwei verschiedene Ansätze: die Behandlung aller Patienten mit laborchemisch gesichertem „ernsten“ (*severe*) GHD unter der Cut-off Grenze, oder die Auswahl der zu behandelnden Patienten nach Kriterien der GHD-Symptomatik wie Knochendichte, Lebensqualität oder kardiovaskulärem Risiko (Doga *et al.*, 2006).

a. Körperzusammensetzung (Fett- und Muskelmasse)

Eine der am besten gesicherten Auswirkungen von GHD ist die Veränderung des Körperfettanteils. An GHD erkrankte Personen haben weniger Skelettmuskelmasse und Magermasse¹⁰ bei gleichzeitiger Vermehrung der Fettmasse, insbesondere des intraabdominalen Viszeralfetts (Doga *et al.*, 2006; Molitch *et al.*, 2006; van Bunderen *et al.*, 2014). Der BMI und das Taillen-Hüft-Verhältnis¹¹ (*waist-to-hip ratio, WHR*) sind erhöht, bei weiblichen Patienten noch mehr als bei männlichen (Abdu *et al.*, 2001). Besonders eine erhöhte WHR gilt als starker Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dobbelsteyn *et al.*, 2001).

Passend dazu ist eine der am besten gesicherten Wirkungen der GH-Therapie die Lipolyse des viszeralen sowie subkutanen Fetts (Molitch *et al.*, 2006; Roemmler *et al.*, 2010). Weniger stark sind die Effekte bei der Zunahme der Muskelmasse. So haben GHD-Patienten auch mit Substitutionstherapie eine verringerte Muskelkraft im Vergleich zu Gesunden (Molitch *et al.*, 2006).

¹⁰ Körpermasse minus Fettmasse (*lean body mass*).

¹¹ Das Verhältnis der Umfänge von Taille und Hüfte.

b. Lipidstoffwechsel

In den meisten Studien zeigten sich bei GHD-Patienten erhöhte Werte für *Low Density Lipoprotein (LDL)* und Gesamtcholesterin (Doga *et al.*, 2006). Ursache dafür könnte die Funktion von GH beim Metabolismus von VLDL und Apolipoprotein B100 sein (Cummings *et al.*, 1997). In machen Studien fanden sich zudem niedrige Werte für *high density lipoprotein (HDL)* und erhöhte Triglyzerid-Spiegel. Diese Veränderungen im Lipidstoffwechsel, insbesondere der LDL-Werte, tragen maßgeblich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko von GHD-Patienten bei (Abdu *et al.*, 2001).

In den meisten Studien konnte durch GH-Therapie eine Senkung des LDL und eine Erhöhung des HDL erreicht werden (Molitch *et al.*, 2006). Jedoch konnten diese Ergebnisse nicht immer reproduziert werden. Zu viele unabhängige Faktoren, aber auch die gewählte GH-Dosis beeinflussen die Lipidwerte (Roemmler *et al.*, 2010).

c. Glukosestoffwechsel

Als gesichert gilt eine erhöhte Insulinresistenz als Auswirkung des GHD (Molitch *et al.*, 2006). Wie oben in Tabelle 2 gezeigt, verbessert ein hohes IGF-I die Insulinsensitivität, während ein hoher (therapeutischer) GH-Spiegel eine antagonistische, hyperglykämische Wirkung hat. Dies erklärt möglicherweise, warum die Effekte einer GH-Therapie auf den Glukosestoffwechsel des einzelnen Individuums schwer vorhersehbar sind (Molitch *et al.*, 2006). So zeigten sich in verschiedenen Studien positive, negative, oder keine Auswirkungen einer Substitution. Ein weiterer Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte die jeweilige Dauer der GH-Therapie sein: eine kurze Behandlungsdauer scheint einen negativen Einfluss zu haben, langfristig zeigte sich jedoch meist kein oder ein positiver Einfluss auf die Insulinsensitivität (Roemmler *et al.*, 2010). Zudem ist der Effekt auch dosisabhängig: eine Verschlechterung trat vor allem bei hohen Dosen (0,5 mg/d oder mehr) auf (Roemmler *et al.*, 2010).

d. Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit GHD stellen aufgrund ihrer metabolischen Situation (erhöhtes LDL, Insulinresistenz und vermehrtes Viszeralfett) eine Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Zudem konnten noch weitere Auswirkungen des GHD auf das kardiovaskuläre System identifiziert werden: so haben die Patienten in jeder Altersgruppe mehr atheromatöse Plaques und eine höhere Intima-Media-Dicke als die

Vergleichsgruppe (Markussis *et al.*, 1992). In mehreren Studien konnte eine Abnahme der Muskelmasse des linken Ventrikels gezeigt werden, in einigen auch eine verringerte Ejektionsfraktion und eine diastolische Insuffizienz (Doga *et al.*, 2006; Molitch *et al.*, 2006). GHD ist zudem assoziiert mit arteriellem Hypertonus und endothelialer Dysfunktion (Smith *et al.*, 2002).

Durch Behandlung mit GH konnten linksventrikuläre Muskelmasse, enddiastolisches Volumen und Schlagvolumen signifikant gebessert werden (Maison and Chanson, 2003). Möglicherweise ist die mit GH-Substitution einhergehende Verbesserung der subjektiven Leistungsfähigkeit darauf zurückzuführen (Molitch *et al.*, 2006). Außerdem konnte der diastolische Blutdruck gesenkt werden (Maison and Chanson, 2003) und die Steifheit der Arterien nahm ab¹² (Smith *et al.*, 2002). Laborzeichen der endothelialen Inflammation wie C-reaktives Protein und Interleukin-6 sanken ebenfalls (Sesnilo *et al.*, 2000; Molitch *et al.*, 2006).

Insgesamt ist ein deutlich erhöhtes 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei GHD festzustellen, welches sich nach zwei Jahren Therapie halbieren, und nach weiteren zwei Jahren Therapie auf ein normales Level bringen lässt (Schneider *et al.*, 2011).

e. Knochendichte und Frakturrisiko

Die meisten Studien zeigen für GHD-Patienten eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose, eine um durchschnittliche 1 SDS verringerte Knochendichte (*bone mineral density, BMD*) sowie ein 2,7-fach erhöhtes Frakturrisiko (Doga *et al.*, 2006; Molitch *et al.*, 2006; van Bunderen *et al.*, 2014), andere dagegen eine normale Knochendichte (Murray, Adams and Shalet, 2006). Der Zeitpunkt der Erkrankung scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen: je jünger, desto ausgeprägter die Osteopenie (Molitch *et al.*, 2006), da GH bei Erwachsenen womöglich keine entscheidende Funktion bei der Mineralisierung des Knochens mehr hat (Roemmler *et al.*, 2010). Nach Beginn der GH-Behandlung kann die BMD aufgrund eines gesteigerten Knochenstoffwechsels sogar erniedrigt sein, steigt danach aber um 4-10 % (van Bunderen *et al.*, 2014). Es gibt Hinweise auf ein gesenktes Frakturrisiko, aber noch zu wenig Studien dazu (van Bunderen *et al.*, 2014).

¹² gemessen durch Pulswellenanalyse.

f. Lebensqualität und Psyche

Die Lebensqualität (*quality of life, QoL*) von Patienten mit GHD wird mit standardisierten Fragebögen gemessen. Als Goldstandard gilt der „*quality of life assessment of GH Deficiency in adults (QoL-AGHDA)*“ Fragebogen, der 1999 entwickelt und in viele Sprachen übersetzt wurde (McKenna *et al.*, 1999). Dabei wird die Anzahl an „JA“-Antworten gemessen: 0 entspricht einer optimalen QoL, 25 der niedrigsten QoL. GHD-Patienten erreichen häufig schlechtere Werte als die gesunde Bevölkerung, die Ergebnisse sind jedoch variabel. Am besten reproduzierbar sind Einbußen in den Bereichen Vitalität, körperliche und mentale Leistungsfähigkeit und Zufriedenheit mit dem eigenen Aussehen. In einigen Studien konnte durch GH-Substitution eine Verbesserung der QoL gezeigt werden, vor allem wenn die Ausgangswerte niedrig waren (Murray *et al.*, 1999; Doga *et al.*, 2006; Molitch *et al.*, 2006). Umgekehrt traten bei abruptem Absetzen der GH-Therapie Müdigkeit, Depression, Reizbarkeit und Leistungsminderung auf (McMillan *et al.*, 2003a).

g. Mortalität

Patienten mit Hypophyseninsuffizienz weisen eine signifikant erhöhte Mortalität auf, die in erster Linie auf kardiovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Ereignisse zurückzuführen sind (Rosén and Bengtsson, 1990; Tomlinson *et al.*, 2001). Bislang konnte nicht belegt werden, dass eine Behandlung mit GH die Mortalität vermindert (Doga *et al.*, 2006), wobei auch unklar ist, welchen Anteil an der Mortalität der GH-Mangel trägt. So könnten zerebrovaskuläre Ereignisse auch auf begleitende Umstände der Grunderkrankungen zurückzuführen sein, wie zum Beispiel Bestrahlung des Schädels bei Hypophysentumoren (Molitch *et al.*, 2006).

1.2.5 Therapietreue (Compliance)

Beim GHD besteht in besonderem Maße ein Missverhältnis zwischen dem oftmals geringen subjektiven Leidensdruck und den Unannehmlichkeiten der Therapie. Die tägliche Injektion und die damit einhergehenden Begleiterscheinungen wie Schmerzen oder Rötung an der Einstichstelle, aber auch Unzufriedenheit mit den Behandlungsergebnissen und ein schlechtes Arzt-Patienten-Verhältnis sind der Compliance bei GHD abträglich (Desrosiers, O'Brien and Blethen, 2005; Rosenfeld, Bakker and Rosenfeld, R. G., Bakker, 2008). Beschrieben wurde eine signifikante

Verschlechterung der Compliance nach dem ersten Jahr (Auer *et al.*, 2016) bis hin zum vierten Jahr der Therapie (Zaninelli Ludimyla *et al.*, 2008), wahrscheinlich stellt sich aber nach einer gewissen Zeit ein Plateau ein (Abdi *et al.*, 2014). Eine schlechte Compliance reduziert nachweislich die erwünschten Effekte der GH-Therapie (vor allem bei Kindern nachgewiesen) (Kapoor *et al.*, 2008; Cutfield *et al.*, 2011). Zur Verbesserung der Compliance wurde bereits versucht, die wöchentliche Dosis auf Injektionen alle zwei Tage aufzuteilen (Johansson *et al.*, 2003), allerdings war weder ein Vorteil bezüglich Compliance, noch bezüglich Patientenpräferenz eindeutig (Abdi *et al.*, 2014). Von den neuen LAGH, die ein Injektionsintervall von einer oder mehreren Wochen ermöglichen, erhofft man sich nun die Unannehmlichkeiten der Therapie weiter reduzieren zu können und damit möglicherweise die Compliance zu verbessern.

1.3 Langwirksame Präparate, Art der Anwendung und Nebenwirkungen

1.3.1 Langwirksame Präparate (LAGH)

Bereits von 1999 bis 2004 war das erste langwirksame GH-Präparat namens „*Nutropin Depot*“ auf dem Markt verfügbar. Der Hersteller hatte dabei rhGH in natürlich abbaubare, polymerische Mikrosphären eingebettet, aus denen die sukzessive Freisetzung des Hormons vom Injektionsort durch Diffusion und Abbau der Polymere erfolgte (Kemp *et al.*, 2004). Im Jahr 2007 wurde in Korea das wöchentlich zu verabreichende „LB03002“ zugelassen, bei welchem rhGH in Partikeln aus Hyaluronsäure eingebunden und mit mittelkettigen Fettsäuren in Suspension gebracht war (Biller *et al.*, 2011). Bei beiden Präparaten handelte es sich somit um Depotformulierungen des herkömmlichen Somatotropins, und nicht um ein langwirksames Hormon im engeren Sinne.

Durch neue molekularbiologische Techniken wie PEGylierung, nonkovalente Albumin-Bindung oder GH-Fusionsproteine konnten in den letzten Jahren Wirkstoffe entwickelt werden, bei denen eine lange HWZ durch Modifizierung des GH-Moleküls selbst erreicht wurde. Diese Wirkstoffe, welche sich noch in der klinischen Prüfung befinden, sind in Tabelle 5 dargestellt. Alle Präparate werden subkutan injiziert.

Tabelle 5: Übersicht über den Entwicklungsstand von LAGH (Stand: 2016)

Erklärung der Abkürzungen in der ersten Zeile:

INJ: (geplantes) Injektionsintervall in Wochen

DIS: Das Präparat ist Gegenstand dieser Dissertation

Phase: Phase der klinischen Studien für GHD

Name (Hersteller)	Mechanismus	INJ	DIS	Phase	Publikation
NNC0195-0092 (NOVO NORDISK)	Kopplung an Fettsäure, die nicht-kovalente Albuminbindung ermöglicht	1-2		3	(Rasmussen <i>et al.</i> , 2014)
MOD-4023 (OPKO)	Fusion mit C-terminalem Peptid des β -HCG	1	✗	3	(Hershkovitz <i>et al.</i> , 2016)
VRS-317 (VERSARTIS)	Fusion mit „XTEN“-Peptid, dadurch verminderte renale und rezeptor-vermittelte Clearance	1		2	(Cleland <i>et al.</i> , 2012)
ProFuse GH (Asterion)	Fusionsprotein mit GHBP	4		prä-klinisch	(Christiansen <i>et al.</i> , 2016)
ACP-001 (ASCENDIS PHARMA)	Durch PEGylierung ¹³ von rhGH langsame Freisetzung, Reservoirfunktion	1		2	(Höybye <i>et al.</i> , 2012)
TV-1106 (Teva)	Fusion mit Albumin -> „Albutropin®“	1	✗	2	(Osborn <i>et al.</i> , 2002)
ARX201 (AMBRX¹⁴)	MonoPEGylierung	1		eingestellt	(Cho <i>et al.</i> , 2011)
GX-H9 (Genexine)	Fusion mit Hybrid-Fc-Fragment aus IgD und IgG4	1-2	✗	2	(Kim <i>et al.</i> , 2013)

1.3.2 Dosierung

Die Überlegungen zur Dosierung der LAGH in den klinischen Studien orientieren sich an den Dosierungsvorgaben zu herkömmlichen GH-Präparaten. Die zur Substitution benötigte rhGH-Dosis variiert interindividuell und ist abhängig von Alter, Geschlecht und Östrogenstatus des Patienten (höhere Dosis bei Frauen als bei Männern, sowie bei oraler Östrogeneinnahme). Dies macht eine Titration der optimalen Dosis notwendig, bei der mit einer niedrigen Dosis begonnen werden sollte (0,2 – 0,3 mg/d beim herkömmlichen Somatotropin; entspricht 0,6 – 0,9 IU). Daraufhin wird alle 1 – 2 Monate eine Steigerung der Dosis um 100 – 200 μ g/d empfohlen, unter Berücksichtigung von möglichen Nebenwirkungen und mit dem Ziel eines sowohl klinischen als auch biochemischen Ansprechens im Sinne eines IGF-I-Werts im mittleren alters- und

¹³ Bindung an Polyethylenglycol, häufig eingesetztes Verfahren zur Verringerung der Immunogenität und Erhöhung der HWZ

¹⁴ In Kooperation mit MERCK SERONO

geschlechtsspezifischen Referenzbereich (Doga *et al.*, 2005; Ho, 2007; Molitch *et al.*, 2011).

1.3.3 Nebenwirkungen

Bei richtiger Dosierung und Überwachung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann die Therapie mit herkömmlichen GH-Präparaten als sicher und nebenwirkungsarm bezeichnet werden. Obwohl die GH-Therapie die Insulinresistenz erhöhen kann, wurden keine erhöhten Inzidenzen für Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 beobachtet (Ho, 2007), manche Studien zeigten sogar verminderte Inzidenzen (van Bunderen *et al.*, 2014). Es gibt des weiteren keine Hinweise auf vermehrte Rezidive von Hypophysentumoren oder häufigeres Auftreten anderer Tumoren aufgrund der GH-Therapie¹⁵ (Ho, 2007), jedoch ist die Gabe von rhGH bei einer bestehenden malignen Erkrankung kontraindiziert (Molitch *et al.*, 2011). Diese Kontraindikationen gelten auch für LAGH in den klinischen Studien.

2. Methoden und Patientenkollektiv

2.1 Macimorelin-Studie AEZS-130-052 (Phase 3)

Alle Informationen im Absatz 2.1 sind dem Studienprotokoll AEZS-130-052 entnommen (Aeterna Zentaris GmbH, 2016). Die multizentrische Studie wurde im Klinikum der Universität München von April bis September 2016 durchgeführt.

¹⁵ Ein häufigeres Auftreten von sekundären Hirntumoren ist auf die Bestrahlung des Primärtumors zurückzuführen (van Bunderen *et al.*, 2014).

2.1.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, Macimorelin als GH-Stimulationstest (Macimorelin-GHST) mit dem Insulin-Toleranz-Test (ITT) zu vergleichen. Sekundärer Endpunkt war die Anwendungssicherheit des Macimorelin-GHST.

2.1.2 Studienpräparat

Das Studienpräparat Macimorelin ist ein Peptidmimetikum mit ähnlichen physiologischen Effekten wie Ghrelin. Es bindet am GHS-Rezeptor (*Growth Hormone Secretagogue Receptor*, Ghrelin-Rezeptor), und stimuliert somit die Ausschüttung von GH. Die Affinität zum Rezeptor wurde in vorklinischen Studien anhand der Verdrängung von Ghrelin vom GSH-Rezeptor gezeigt. Es zeigte bei Applikation des 80-fachen der für Menschen empfohlenen Dosis im Tiermodell keine toxischen Effekte. Es wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert, inhibiert oder induziert es dabei aber nicht.

In Phase 1 der klinischen Studien bewirkte Macimorelin eine Dosis-abhängige GH-Ausschüttung mit einem GH-Peak nach etwa einer Stunde und hatte eine HWZ von 3-4 h. In Phase 2 wurde der Macimorelin-GHST an GHD-Patienten mit gesicherter Diagnose und sicher gesunden Probanden getestet, und hatte bei einem Cut-Off von 2,7 ng/ml eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 92 %. In Phase 3, der aktuellen Studie, wurde allerdings ein Cut-Off von 2,8 ng/ml gewählt. Dies geschah aufgrund einer Forderung der FDA¹⁶, die das Erreichen des primären Endziels als nicht erfüllt ansah und qualitative Mängel an der Dokumentation der Phase 2-Studie beanstandete. Ernsthafte unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten nicht auf, am häufigsten wurden Geschmackstörungen angegeben.

Das Studienpräparat lag als Pulver zum Herstellen einer Trinklösung mit der Konzentration von 0,5 mg/ml vor. Neben dem Wirkstoff Laktose enthielt es Polyvinylpyrrolidon, Natriumstearyl fumarat, Saccharin und Siliciumdioxid.

2.1.3 Studiendesign

Der Macimorelin-GHST wurde in einer offenen, randomisierten, multizentrischen Studie mit dem ITT verglichen. Die Probanden wurden je nach Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines GHD in eine von vier Gruppen stratifiziert, und innerhalb der Gruppen

¹⁶ Food and Drug Administration, zuständige Arzneimittelzulassungsbehörde der USA.

randomisiert in zwei Arme, die entweder mit dem Macimorelin-GHST oder dem ITT begannen, um danach den jeweils anderen Test durchzuführen. Wenn möglich, wurde noch ein zweiter Macimorelin-GHST (Bestätigungstest) zur besseren Validierung durchgeführt.

Tabelle 6: Gruppeneinteilung nach Vorliegen von Risikofaktoren

Gruppe	Eines der folgenden Kriterien trifft zu:
A: hohe Wahrscheinlichkeit eines GHD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Strukturelle Läsion von Hypothalamus oder Hypophyse und niedriges IGF-I ▪ ≥ 3 HVL-Hormoninsuffizienzen und niedriges IGF-I ▪ Childhood-onset GHD und niedriges IGF-I
B: mittlere Wahrscheinlichkeit eines GHD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proband erfüllt weder die Kriterien von A, C oder D
C: niedrige Wahrscheinlichkeit eines GHD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nur 1 Risikofaktor für GHD (z.B. SHT)¹⁷ oder nur 1 HVL-Hormoninsuffizienz ▪ Isolierte idiopathische childhood-onset GHD ohne weitere HVL-Hormoninsuffizienzen
D: Gesunde Probanden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesunde Probanden, zu Gruppe A passend im Hinblick auf Geschlecht, Alter, BMI und Östrogenstatus bei Frauen

2.1.4 Einschlusskriterien¹⁸

Es konnten Probanden im Alter von 18-65 Jahren in die Studie eingeschlossen werden, bei denen einer der folgenden Punkte erfüllt war: strukturelle Läsion, Operation oder Bestrahlung von Hypothalamus oder Hypophyse; SHT als Erwachsener; andere Hypophysenhormoninsuffizienz; idiopathische Childhood-onset GHD (CoGHD).

2.1.5 Ausschlusskriterien

Nicht teilnehmen durften Probanden, auf die einer der folgenden Punkte zutraf: GH-Therapie im letzten Monat (3 Monate für LAGH); anderer GHST in der letzten Woche; nicht adäquat behandelte thyreotrope oder gonadotrope Insuffizienz im letzten Monat; Medikamenteneinnahme, die die Sekretion von GH oder Somatostatin beeinflussen könnte; Einnahme von Medikamenten die CYP3A4 induzieren; dauerhaft symptomatische psychiatrische Vorerkrankung; Morbus Parkinson; Morbus Cushing oder Kortisongabe oberhalb der Cushingschwelle; Diabetes mellitus I oder schlecht

¹⁷ Schädel-Hirn-Trauma

¹⁸ Für gesunde Probanden galten eigene Voraussetzungen, die für diese Arbeit keine Rolle spielen.

eingestellter Diabetes mellitus II (HbA1c > 8 %); BMI \geq 40 kg/m²; Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie im letzten Monat; heftige sportliche Aktivität 24 h vor einem der GHST; Überempfindlichkeit gegen Macimorelin oder Insulin oder einer der beigefügten Arzneimittelträger; klinisch relevante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung; QTc > 500 ms; Behandlung mit QT-Zeit-verlängernden Medikamenten; GOT⁻¹⁹, gGT⁻²⁰ oder GPT⁻²¹ Erhöhung über den 2,5-fachen Normwert, Erhöhung von Kreatinin oder Bilirubin über den 1,5-fachen Normwert; Epilepsieerkrankung; Immunsuppression; Krebserkrankung; schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen ohne adäquate Verhütungsmethode.

2.1.6 Ablauf und Evaluation der Tests

Die Patienten mussten nüchtern erscheinen (seit 8 h keine Nahrungs- und Medikamenteneinnahme²²). Bei beiden Tests wurden Blutzucker, Cortisol im Serum, GH im Serum und ACTH²³ im Plasma zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt (siehe Tabelle 7). Um den Einfluss von Macimorelin auf den Insulinspiegel zu beobachten, wurde bei einem Typ 2-Diabetiker und einem Nicht-Diabetiker, zusätzlich²⁴ Insulin im Serum bestimmt. Die Vitalparameter Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Temperatur wurden zum Zeitpunkt 0 min und 60 min der Tests bestimmt.

Tabelle 7: Macimorelin-GHST und ITT

Test	Macimorelin-GHST	ITT
Dosis	0,5 mg/kg KG	0,1 IU/kg KG ²⁵
Messzeiten (min)	Pre-dose - 0 - 30 - 45 - 60 - 90	Pre-dose - 0 - 15 - 30 - 45 - 60 - 90 - 120
Cut-Off GH-Wert	2,8 ng/ml	2,6 ng/ml ²⁶

¹⁹ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.

²⁰ γ -Glutamyltransferase.

²¹ Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

²² Falls eine Medikamenteneinnahme erfolgte, wurde diese unter „Anmerkungen“ angegeben .

²³ Adrenocorticotropes Hormon.

²⁴ Die Messungen erfolgten zusätzlich zu den vom Sponsor vorgeschriebenen Messungen.

²⁵ Bei BMI > 30 kg/m² wurden 0,15 IU/kg KG verwendet

²⁶ Cut-Off des Labors der Medizinischen Klinik der LMU. Im Studienprotokoll des Sponsors wird ein Cut-Off von 5,1 ng/ml vorgeschlagen, siehe Diskussion.

Die Interpretation der Tests geschah folgendermaßen: wenn der höchste erreichte GH-Wert (GH-Peak) unter der Cut-Off Grenze lag, galt der Test als positiv für das Vorliegen eines GHD. Beim ITT musste eine Hypoglykämie erreicht werden, die als Blutzucker unter 40 mg/dl definiert war. Hierbei galten kapillär und venös gemessene Werte.

Die Reliabilität der Tests wurde folgendermaßen berechnet:

Test 1 +	Test 1 -	Positive Übereinstimmung:	$A/(A+C)$
Test 2 +	A B	Negative Übereinstimmung:	$D/(B+D)$
Test 2 -	C D	Übereinstimmung gesamt:	$(A+D)/(A+B+C+D)$
	<hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black; margin: 0;"/> A+C B+D		

Die Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit wurde mit einem Fragebogen gemessen. Zur Akzeptanz der Tests sollten die Probanden folgende Aussage beurteilen: „Falls der heutige Test irgendwelche Beschwerden verursacht hat, so waren diese leicht zu ertragen.“ Die Zustimmung konnte auf einer Skala von „1 – Dem stimme ich überhaupt nicht zu“ bis „5 – Dem stimme ich uneingeschränkt zu“ angegeben werden. Weiterhin sollte die aus Sicht des Probanden unangenehmste Begleiterscheinung oder körperliche Beschwerde während des Tests angegeben werden. Zuletzt sollte der Proband die Frage beantworten „Wenn Sie irgendwann in der Zukunft nochmal einen Wachstumshormonstimulationstest machen müssten, für welchen der beiden, die Sie durchgeführt haben, würden Sie sich entscheiden?“.

Die Anwendungssicherheit aus Sicht des begleitenden Prüfarztes wurde erfasst, in dem der Arzt durch den Test verursachte Komplikationen notierte, und die Aussage „Falls der heutige Test irgendwelche Beschwerden verursacht hat, wurden diese vom Probanden gut vertragen.“ auf einer Skala von „1 – Dem stimme ich überhaupt nicht zu“ bis „5 – Dem stimme ich uneingeschränkt zu“ bewertete. Zudem wurden beim ITT die aufgetretenen Hypoglykämie-Symptome notiert, und im Schweregrad als mild – moderat – ernst beurteilt.

2.2 OPKO-Studie CP-4-005 (Phase 3)

Alle Informationen im Absatz 2.1 sind dem Studienprotokoll CP-4-005 entnommen (OPKO Biotech Ltd., 2013). Die multizentrische Studie wurde im Klinikum der

Universität München im Februar 2015 begonnen, die Verlängerungsphase dauerte bei Abgabe dieser Arbeit noch an.

2.2.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, die überlegene Wirksamkeit von MOD-4023 im Vergleich zum Placebo sowie dessen Anwendungssicherheit zu belegen. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Fettmasse bei erwachsenen Patienten mit GHD. Sekundäre Endpunkte waren die Wirksamkeit von MOD-4023 auf andere Parameter der Körperzusammensetzung, die Verträglichkeit des Präparats, sowie IGF-I- und IGFBP-3-Spiegel.

2.2.2 Studienmedikament

Das Studienmedikament MOD-4023 ist ein rekombinant hergestelltes, langwirksames GH-Präparat zur subkutanen Injektion. Seine verlängerte HWZ konnte mit einer vom Hersteller „Prolor Biotech“ (2013 akquiriert von „OPKO Health, Inc.²⁷“) patentierten Technik erzielt werden. Dieser liegt die Beobachtung zugrunde, dass die β -Ketten der zwei Hormone LH²⁸ und β -HCG²⁹ fast identisch sind, bis auf ein C-terminales Peptid, welches nur das β -HCG trägt. β -HCG hat eine im Vergleich zu LH zehnfach verlängerte HWZ im Blut. Daraus wurde geschlossen, dass dieses C-terminale Peptid (CTP) auch anderen Proteinen eine längere HWZ in vivo verleihen könnte. Bei MOD-4023 wurde eine Kopie von CTP an den N-Terminus, und zwei weitere CTP-Kopien an den C-Terminus von hGH angefügt. Der Netto-hGH-Gehalt von MOD-4023 beträgt aufgrund dieser Modifikationen 72,6 %.

In vorklinischen Studien konnte der gewünschte Effekt bestätigt werden, die Daten sprachen für eine Injektion alle 7 - 14 Tage. In klinischen Studien der Phase 1 und 2 ergaben sich keine Bedenken bezüglich der Sicherheit des Präparats, die Nebenwirkungen waren mit denen von herkömmlichem GH vergleichbar und meist milder Natur (Goth *et al.*, 2012). Der IGF-I-Peak trat 48 h nach Injektion auf. Der IGF-I-Wert am 4. Tag nach Injektion korrelierte am besten mit dem durchschnittlichen IGF-I-Spiegel, deshalb wurde der 4. Tag nach Injektion (*post-dose*) als idealer Messzeitpunkt ausgewählt.

²⁷ OPKO Biotech, OPKO Biologics und OPKO Health bezeichnen alle dasselbe Unternehmen.

²⁸ luteinisierendes Hormon.

²⁹ humanes Choriongonadotropin.

Das für diese Arbeit verwendete Studienpräparat war eine Injektionslösung mit MOD-4023 in jeweils verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen von 5, 10 oder 20 mg/ml, außerdem enthalten waren 10 mmol/l Natriumcitrat und 147 mmol/l Natriumchlorid, der pH betrug 6,0. Als Placebo wurde eine Lösung derselben Zusammensetzung, aber ohne den Wirkstoff verwendet.

2.2.3 Studiendesign

Das Präparat wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie in 60 Zentren in etwa 20 Ländern getestet. Die Patienten wurden randomisiert und im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe aufgeteilt. Es wurde stratifiziert randomisiert, unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren: Geschlecht, Alter (bis einschließlich 50 Jahre/älter als 50 Jahre), geographische Region (USA/Europa), GHD-onset Typ (AoGHD/CoGHD).

Die Studie bestand aus zwei, jeweils 26-wöchigen Abschnitten. In Abschnitt I wurde, wie beschrieben, eine Gruppe mit Placebo behandelt. In Abschnitt II wurde die Doppelverblindung aufgehoben und alle Probanden erhielten den Wirkstoff.

2.2.4 Einschlusskriterien

Es konnten Patienten im Alter von 23-70 Jahren in die Studie eingeschlossen werden, bei denen jeder der folgenden Punkte erfüllt war: Diagnose eines GHD gemäß der Leitlinie der GH Research Society von 2007 (Ho, 2007); suffiziente Therapie im Falle weiterer Hormonmängel (Werte im Normbereich in den letzten drei Monaten); keine somatotrope Therapie jedweder Art in den letzten 9 Monaten; IGF-I-Werte beim Screening ≤ -1 SDS des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereich; Patienten mit Morbus Cushing seit mind. 2 Jahren in Remission; BMI zwischen 23,0 und 35,0 kg/m²; keine anti-rhGH-Antikörper im Serum beim Screening; adäquate Kontrazeption bei Frauen bzw. Verhütungsmethode bei Männern; negativer Serum-Schwangerschaftstest bei weiblichen Patientinnen; gemäß „American Cancer Society“ empfohlene Krebsvorsorgeuntersuchungen auf dem aktuellen Stand; keine geplanten Ernährungs- oder Trainingsumstellungen während der Studie; auswertbare DXA-Untersuchung beim Screening; unterschriebene Einverständniserklärung.

2.2.5 Ausschlusskriterien

Nicht teilnehmen durften Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutraf: schwangere oder stillende Frauen; Größenzunahme eines gutartigen intrakraniellen Tumors in den letzten 12 Monaten; Zustand nach Krebserkrankung (Ausnahme: Patienten, deren GHD auf einen malignen intrakraniellen Tumor oder eine Leukämie zurückzuführen ist, nach fünf Rezidiv-freien Jahren); erhöhter intrakranieller Druck; Herzinsuffizienz in einem NYHA-Stadium³⁰ >II; bekannter Diabetes mellitus; erhöhte Leberenzyme (nicht-vorbekannte GOT- oder GPT-Erhöhung um den dreifachen Normwert, oder zweifache Erhöhung des Bilirubinwerts); GFR unter 30 ml/min; Zustand nach Akromegalie; Wiederauftreten eines M. Cushing in den letzten zwei Monaten; Verdacht auf Karpaltunnelsyndrom in den letzten sechs Monaten; systemische Therapie mit Glukokortikoiden (außer Substitutionstherapie); Einnahme von Anabolika (außer gonadale Substitutionstherapie); bekannte Non-Compliance, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch; kein ausreichend guter Gesundheitszustand für eine sichere Studienteilnahme nach Ermessen des Versuchsleiters; Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten zwei Monaten (12 Monate Sperre bei Studien die Einfluss auf den Glukosestoffwechsel haben könnten); Zustand nach positiver HBV-, HCV oder HIV-Serologie; familiäre Lipodystrophie.

2.2.6 Studienablauf

Die Patienten spritzten nach erfolgreichem Screening wöchentlich das ihnen zugeteilte Präparat. Etwa alle vier Wochen fanden Studienvisiten statt, jeweils am dritten oder vierten Tag nach Injektion. Ausnahmen waren Visite 5, 9 und 13, diese fanden am Injektionstag vor der Gabe der Medikation statt. An diesen Terminen wurde auf MOD-4023- und hGH-Antikörper getestet. Visite 16 fand nach einer zweiwöchigen Wash-Out-Phase statt.

Folgende Untersuchungen wurden bei jedem Termin durchgeführt: Anamnese, vor allem in Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (*adverse events, AE*) und Begleitmedikation; Messung der Vitalparameter (Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck); Körpergewicht; Laboruntersuchungen: Serumspiegel von MOD-4023, IGF-I und IGFBP-3, Nüchtern-Blutzucker und Insulin (sowie HbA1c alle drei Monate); Urin-Schwangerschaftstest bei weiblichen Probandinnen.

³⁰ Stadieneinteilung gemäß der New York Heart Association.

Folgende Untersuchungen wurden an vier Terminen zusätzlich zu den oben genannten durchgeführt, und zwar in den Wochen 15, 26, 39 und 52 nach Screening: vollständige körperliche Untersuchung; Taillen-Hüft-Verhältnis; QoL-AGHDA (Fragebogen zur Lebensqualität); 12-Kanal-EKG; Laboruntersuchungen: Differentialblutbild, Schilddrüsenhormone, Cortisol, Osteocalcin, Leberenzyme, Elektrolyte, Blutfette. Bei den DXA-Messungen wurde bei Screening, V 10 und V 15 Fett-, Mager-, Knochenmasse und Fettverteilung bestimmt, die Knochendichte wurde nur beim Screening und V 15 gemessen (gesamter Körper, Wirbelsäule L1 –L4, Femur gesamt, Femurhals und Trochanter major).

Außerdem wurde nach jeder Injektion ein sog. Patiententagebuch ausgefüllt, bei dem der Injektionsschmerz auf einer Skala von 0-10 angegeben und jegliche Begleiterscheinungen notiert werden konnten.

Die Startdosis wurde, wie in den Leitlinien zur herkömmlichen GH-Therapie ebenfalls empfohlen, in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und oraler Östrogeneinnahme gewählt (siehe Dosisplan, Anhang 1). Alle vier Wochen wurde die Dosis vom Medical Monitor der Studie (das Studienpersonal der Klinik war verblindet) gemäß dem Dosisplan angepasst, mit dem Ziel den IGF-I-Wert zwischen -0.5 und +1.5 SDS zu halten.

2.3 Teva-Studie TV1106-GHD-201 (Phase 2)

Alle Informationen im Absatz 2.2 sind dem Studienprotokoll TV1106-GHD-201 entnommen (Teva Pharmaceutical Industries, 2012). Die multizentrische Studie wurde im Klinikum der Universität München von Dezember 2013 bis Mai 2015 durchgeführt.

2.3.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit des Studienpräparats TV-1106 (Albutropin®) bei wöchentlicher Anwendung zu evaluieren. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des IGF-I-Wertes im Vergleich zum unbehandelten Zustand bei erwachsenen Patienten mit GHD. Sekundäre Endpunkte waren die Wirkung von Albutropin® auf den Cholesterinwert und den BMI, die durchschnittlich benötigte Dosis, Compliance und Patientenzufriedenheit mit der wöchentlichen Injektion, und Veränderungen der Lebensqualität.

2.3.2 Studienmedikament

Das Studienmedikament TV-1106 (Albutropin®) ist ein von Teva Pharmaceutical Industries Ltd. entwickeltes, langwirksames GH-Präparat zur subkutanen Injektion. Es wird mithilfe von genveränderten Hefezellen als Fusionsprotein (Molekülmasse: 88.5 kD) aus humanem Serumalbumin (HSA) und rhGH hergestellt, dabei wird der C-Terminus von HSA an den N-Terminus von hGH ohne weitere Verbindungssequenz gebunden. HSA weist aufgrund verschiedener Mechanismen eine sehr lange Serum-HWZ von etwa 19 d auf, und wird kaum renal ausgeschieden (Larsen *et al.*, 2016). Diese Eigenschaften macht sich Albutropin® zunutze, während die pharmakodynamische Wirkung von hGH unbeeinträchtigt bleibt.

Das Studienpräparat lag als Injektionslösung mit Wirkstoffkonzentrationen von 25 bzw. 50 mg/ml vor. Neben dem Wirkstoff waren Natriumphosphat, Mannitol, Trehalose und Polysorbat 80 enthalten, der pH betrug 7,2.

In vorklinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Albutropin® anhand von GH-sensitiven Ratten-Lymphomzellen untersucht. Zudem wurde *in vivo* eine Gewichtszunahme und vermehrtes Knochenwachstum in hypophysectomierten Ratten gezeigt. Studien zur Toxizität ergaben keine Hinweise auf ein toxisches Potenzial des Präparats, es führte als humanes Protein lediglich zu starken Immunreaktionen im Affen- und Rattenmodell. Die klinischen Studien an Gesunden und GHD-Patienten sprachen für eine wöchentliche Injektion, wobei nach 3 Wochen 98 % des Kumulationsgleichgewichts (*steady state*) erreicht wurden. Es ergaben sich keine ernststen Bedenken bezüglich der Sicherheit des Präparats. Bei drei Patienten traten nicht-neutralisierende Antikörper auf, die aber spontan rückläufig waren. Bei hohen Dosen über 50 mg zeigte sich bei gesunden Probanden eine vorübergehende hyperglykämie Wirkung und eine statistisch signifikant erhöhte Herzfrequenz 24-48 h nach Injektion. Diese Nebenwirkungen traten jedoch ausschließlich bei Dosen oberhalb des therapeutischen Bereichs auf.

2.3.3 Studiendesign

Das Präparat wurde in einer randomisierten, offenen Studie in etwa 20 Zentren weltweit mit dem Standardpräparat Genotropin® verglichen. Die ca. 50 Patienten wurden im Verhältnis 4:1 auf die beiden Studienarme aufgeteilt. Die Studie war in zwei Abschnitte

gegliedert: eine 12-wöchige Hauptphase zur Dosisfindung und eine 52-wöchige Verlängerungsphase, die vor allem der Überwachung der Anwendungssicherheit diene.

2.3.4 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten im Alter von 23-70 Jahren eingeschlossen, bei denen jeder der folgenden Punkte erfüllt sein musste: Diagnose eines GHD gemäß den aktuellen Leitlinien; stabile GH Substitution in den letzten drei Monaten mit einem IGF-I-Wert beim Screening von -1,5 bis +2,0 SDS des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereich; Reduktion des IGF-I-Werts in der Wash-Out-Phase unter 0 oder um mind. 1 SDS; suffiziente Therapie im Falle weiterer Hormonmängel (Werte im Normbereich in den letzten drei Monaten); guter Allgemeinzustand und regelmäßige Krebsvorsorgeuntersuchungen; BMI zwischen 19,0 und 35,0 kg/m²; adäquate Kontrazeption bei Frauen bzw. Verhütungsmethode bei Männern; Ausschluss eines wachsenden Hypophysentumors; im Vollbesitz der geistigen Kräfte unterschriebene Einverständniserklärung.

2.3.5 Ausschlusskriterien

Nicht teilnehmen durften Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutrifft: akute oder chronische Krankheit, die eine sichere Studienteilnahme nach Ermessen des Versuchsleiters gefährdet; aktuelle oder abgelaufene Krebserkrankung (Ausnahme: Patienten, deren GHD auf einen intrakraniellen Tumor zurückzuführen ist und vor über 12 Monaten diagnostiziert wurde); Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, Turner-Syndrom, unbehandelter Nebenniereninsuffizienz, florider Akromegalie oder Cushing-Syndrom; schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen in der Vorgeschichte; bekannte Allergie gegen rhGH, HSA, aus Hefezellen hergestellte Proteine oder andere Bestandteile des Präparats; Antikörper gegen hGH nach der Wash-Out-Phase; benötigte Albutropin®-Dosis über 50 mg/Woche (entspricht Genotropin®-Dosis von 1,8mg/d); schwerwiegendes Trauma, Operation, oder Erkrankung in den letzten 6 Monaten, schwere Infektion in den letzten 4 Wochen; erhöhter intrakranieller Druck bei GH-Substitution in der Vorgeschichte; Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie in den letzten drei Monaten; pathologisches EKG; arterielle Hyper- oder Hypotonie; erhöhte Leberenzyme (nicht-vorbekannte GOT-, GPT- oder Bilirubinerhöhung um den zweifachen Normwert); positiver HIV-, HBV- oder HCV-Screeningtest; Einnahme von Appetithemmern; Patienten mit Migräne, klinisch relevanten Ödemen, Karpaltunnelsyndrom; bekannter Diabetes mellitus; schwangere oder stillende Frauen;

Einnahme von Steroiden (außer zur Substitutionstherapie); nicht-abgeklärte, Melanomverdächtige Hautläsion; Medikamenten- oder Drogenmissbrauch in den letzten zehn Jahren; psychische Erkrankung, die Studienablauf und Compliance beeinträchtigen könnte.

2.3.6 Studienablauf

Die Patienten mussten beim Screening stabil mit einem herkömmlichen GH-Präparat eingestellt sein und einen normalen IGF-I-Wert (-1,5 bis +2,0 SDS) aufweisen. Nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte eine vierwöchige Wash-Out-Phase, nach der der IGF-I-Wert ≤ 0 SDS und um mindestens 1 SDS niedriger als beim Screening sein musste.

Die Startdosis für die Patienten im Albutropin®-Arm wurde errechnet, indem die bisherige tägliche rhGH-Dosis mit dem Faktor 16,8 multipliziert wurde. Dieser Umrechnungsfaktor kommt folgendermaßen zustande: nur ein Viertel des Molekulargewichts von Albutropin® ist rhGH, der Rest ist HSA (Faktor 4); die Dosis soll für 7 Tage reichen (Faktor 7); aus Sicherheitsgründen soll mit einer Startdosis von 60 % der eigentlichen Äquivalenzdosis begonnen werden (Faktor 0,6) (eine Aufdosierung erfolgt dann im Verlauf in Abhängigkeit des IGF-I-Werts). Der eigentliche Umrechnungsfaktor zur Äquivalenzdosis von Albutropin® ist demnach rhGH-Dosis X 28. Aufgrund der Erfahrungen aus den vorklinischen Studien (siehe oben) waren keine Dosen über 50 mg erlaubt.

Die wöchentlich zu injizierende Dosis wurde im Verlauf der Hauptphase individuell angepasst, mit dem Ziel den IGF-I-Wert im Bereich von +/- 0,5 SDS des Screeningwerts zu halten. Bei Dosen über 14 mg Albutropin® (\leftrightarrow 0,5 mg rhGH) wurde um 5,6 mg (\leftrightarrow 0,2 mg rhGH) reduziert oder erhöht, bei niedrigeren Dosen wurde die Dosis um 2,8 mg (\leftrightarrow 0,1 mg rhGH) verändert.

In der Hauptphase fanden die Visiten in der Klinik in Woche 3, 6, 9 und 12 statt, in der Verlängerungsphase in Monat 2, 4, 8 und 12. Die Visiten fanden immer am 7. Tag nach der Injektion statt, lediglich in der letzten Woche der Hauptphase (12. Woche) wurde an Tag 1 (Injektionstag), 2, 3, 4, und 7 Blut abgenommen.

Laborchemisch wurden IGF-I und IGFBP-3, Nüchtern-Blutzucker, HbA1c und Cholesterin bestimmt, sowie ein Differentialblutbild, Schilddrüsenhormone, Cortisol, Leberenzyme und Elektrolyte zur Überwachung der Patientensicherheit. Klinisch

wurden Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Temperatur) und Körpergewicht erfasst. Die Patienten füllten zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf Fragebögen zu ihrer Injektionserfahrung und den QoL-AGHDA aus.

2.4 Genexine-Studie GX-H9-002 (Phase 2)

Alle Informationen im Absatz 2.3 sind dem Studienprotokoll GX-H9-002 entnommen (Genexine Inc., 2014). Die multizentrische Studie wurde im Klinikum der Universität München von September bis Dezember 2015 durchgeführt.

2.4.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, Wirksamkeit und Sicherheit des Studienpräparats GX-H9 in unterschiedlichen Dosierungen und Injektionsintervallen zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des IGF-I-Wertes im zeitlichen Verlauf und in Abhängigkeit der Dosis, sekundärer Endpunkt war die Anwendungssicherheit.

2.4.2 Studienmedikament

Das Studienmedikament GX-H9 ist ein von Genexine Inc. entwickeltes, langwirksames GH-Präparat zur subkutanen Injektion. Es wird mithilfe von CHO-Zellen³¹ als Fusionsprotein aus rhGH und dem Fc-Fragment eines Hybrid-Antikörpers (hyFc) hergestellt. Das hyFc-Protein aus IgD und IgG4 bindet nicht an Fc-Rezeptoren, und bewirkt somit keine Opsonierung oder antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Der IgD-Anteil des hyFc hat den Vorteil einer hoch flexiblen Struktur, während der IgG4-Anteil für die verlängerte HWZ verantwortlich ist. Die Molekülmasse beträgt etwa 103 kD.

Das Studienpräparat lag als Injektionslösung mit einer Wirkstoffkonzentration von 30 mg/ml vor. Neben dem Wirkstoff waren in der Phosphat-gepufferten Kochsalzlösung Poloxamer 188 und Saccharose enthalten.

In vorklinischen Studien konnte in hypophysektomierten Ratten eine größere Gewichtszunahme und ein stärkeres Knochenwachstum als bei der äquimolaren Menge (bzgl. hGH-Gehalt) an Genotropin® gezeigt werden. Studien zur Toxizität ergaben keine Hinweise auf ein toxisches oder embryotoxisches Potenzial des Präparats. Im Affenmodell trat bei hohen Dosen eine reversible Schwellung der Brustdrüse auf, sowie

³¹ *Chinese Hamster Ovary cells*, eine immortalisierte Zelllinie aus Ovarien des chinesischen Zwerghamster (Quelle: Wikipedia).

Antikörper ohne toxikologische Wirkung. In der klinischen Phase-1-Studie sprachen die PK-Ergebnisse für ein Injektionsintervall von einer oder zwei Wochen, im Falle des zweiwöchigen Intervalls mit der doppelten Dosis. Der IGF-I-Peak trat 48 – 96 h nach Injektion auf, GH-Peaks gab es nach 12 und 32 h. Es ergaben sich keine Bedenken bezüglich der Sicherheit des Präparats. Hyperglykämien und Antikörper traten nicht auf.

2.4.3 Studiendesign

Das Präparat wurde in einer randomisierten, offenen, Verum-kontrollierten, multizentrischen Studie an etwa 60 Patienten getestet. Diese wurden in vier Gruppen aufgeteilt:

Tabelle 8: Studiengruppen mit unterschiedlicher GX-H9-Dosis

Gruppe	GX-H9 Dosis in mg/kg KG ³²	Injektionsintervall	Entspricht wöchentlicher Dosis
1	0,1	wöchentlich	0,1 mg/kg KG
2	0,3	alle zwei Wochen	0,15 mg/kg KG
3	0,3	wöchentlich	0,3 mg/kg KG
4	0,6	alle zwei Wochen	0,3 mg/kg KG

Der in dieser Arbeit vorgestellte Patient OD wurde in Gruppe 2 randomisiert und erhielt somit alle zwei Wochen GX-H9.

2.4.4 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten im Alter von 20-65 Jahren eingeschlossen, bei denen jeder der folgenden Punkte erfüllt sein musste: Diagnose eines GHD durch Stimulationstest; suffiziente Therapie im Falle weiterer Hormonmängel (Werte im Normbereich in den letzten drei Monaten); IGF-I-Wert beim Screening ≤ -1 SDS; BMI zwischen 18,0 und 35,0 kg/m²; negativer Test auf rhGH-Antikörper; adäquate Kontrazeption bei Frauen bzw. Verhütungsmethode bei Männern; negativer Schwangerschaftstest bei Frauen.

2.4.5 Ausschlusskriterien

Nicht teilnehmen durften Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutraf: Größenzunahme eines intrakraniellen Tumors in den letzten 12 Monaten; aktuelle Krebstherapie, aktuelle oder abgelaufene Krebserkrankung (Ausnahme: Patienten, deren

³² Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht.

GHD auf einen malignen intrakraniellen Tumor oder eine Leukämie zurückzuführen ist, oder erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom hatten); pathologisches EKG; intrakranielle Hypertension; insuffizient therapierter Diabetes mellitus mit HbA1c \geq 7 %; erhöhte Leberenzyme (GOT oder GPT-Erhöhung um den zweifachen Normwert); Kreatininwert höher als das 1,5-fache des Normwerts; aktive Akromegalie in den letzten 18 Monaten; aktives Cushing-Syndrom in den letzten 12 Monaten; Karpaltunnelsyndrom; Prader-Willi-Syndrom; akute oder chronische Krankheit sowie jeder sonstige Zustand, der nach Ermessen des Versuchsleiters die Studienergebnisse beeinflussen könnte; Behandlung mit Kortison außer zur Substitutionstherapie in den letzten 3 Monaten; schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen mit konkretem Kinderwunsch; Behandlung mit anabolen Steroiden außer zur Substitutionstherapie in den letzten 3 Monaten, orale Östrogenkontrazeptiva sind nicht erlaubt; Medikamenten- oder Drogenmissbrauch, Non-Compliance in der Vorgeschichte; Zustand nach positiver HBV-, HCV oder HIV-Serologie; Verdacht auf oder bekannte Allergie auf rhGH; Blutverlust oder Blutspende über 500 ml in den letzten 90 Tagen.

2.4.6 Studienablauf

Nach dem Screening folgte zunächst eine einmonatige Wash-Out-Phase für diejenigen Patienten, die zuletzt GH substituierten. Dieser schloss sich eine 12-wöchige Behandlungsphase an.

IGF-I und IGFBP-3-Werte wurden jeweils am 4. Tag nach der Injektion gemessen. Eine Ausnahme stellten die zwei ersten und die zwei letzten Wochen der Behandlungsphase dar (Woche 1-2 und 11-12): hier sollte ein Verlaufsprofil der IGF-I und IGFBP-3-Werte über das Injektionsintervall von zwei Wochen durch häufige Messungen erstellt werden. Die Messungen erfolgten unmittelbar vor und 12 h nach der Injektion, sowie am 2., 3., 4., 8., 11. und 14. Tag nach der Injektion.

Zudem wurden bei den Visiten in der Klinik die im Protokoll vorgeschriebenen Sicherheitsuntersuchungen durchgeführt. Dies beinhaltete Anamnese (vor allem in Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Begleitmedikation); Messung der Vitalparameter (Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck) und laborchemische Untersuchungen.

2.5 Fragebogen zu Compliance und Krankheitsverständnis

2.5.1 Ziele

Ziel der Befragung war die Erfassung der Compliance und des Krankheitsverständnisses bei GHD-Patienten der Medizinischen Klinik der LMU. Weiterhin sollte untersucht werden, inwiefern Bildungsgrad, Wissen über GHD, childhood/adult-onset, subjektiv empfundene GH-Wirkung, Alter und Geschlecht einen Einfluss auf die Compliance und die Therapiebereitschaft haben. Außerdem wurden die Gründe erfasst, warum die Patienten ohne GH-Therapie diese ablehnten. Zuletzt wurde die Bereitschaft erfragt, auf LAGH umzusteigen bzw. eine Therapie damit zu beginnen, wie die Compliance bei LAGH eingeschätzt wird, und ob Patienten, die bereits LAGH im Rahmen einer klinischen Studie erhalten haben, dies als vorteilhaft empfanden.

2.5.2 Erstellung

Für diese Fragestellungen fand sich in der Literatur kein passender, bereits validierter Fragebogen. Deshalb wurde für diese Arbeit ein neuer Fragebogen erstellt. Dieser ist im Anhang dargestellt (Anhang 2).

An demographischen Daten sollten Geschlecht, Alter, und Bildungsgrad erfasst werden. Hierbei wurde, einer Empfehlungen des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt, 1999) folgend, der Bildungsgrad nach dem höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss operationalisiert. Als Gründe für fehlende Substitution bzw. Ablehnung der Therapie wurden vier Antwortmöglichkeiten zum Ankreuzen angegeben (Mehrfachauswahl war möglich), zudem konnten weitere Gründe schriftlich angegeben werden.

Die Fragen zur Compliance orientierten sich an validierten Compliance-Fragebögen, die im Übersichtsartikel „*From Morisky to Hill-Bone; Self-Reports Scales for Measuring Adherence to Medication*“ aufgeführt sind (Leppée, 2014). Die Fragen wurden vor allem dem *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ) von Morisky et al. und der *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) von Thompson et al. entnommen und an GHD-Patienten angepasst. Das Wissen über GHD der Patienten wurde erfasst, indem diese in Abschnitt C des Fragebogens gebeten wurden, ihnen bekannte Auswirkungen von GHD auf die Gesundheit anzugeben.

2.5.3 Versendung des Fragebogens

Der Fragebogen wurde mit Rücksendeumschlag an 106 Patienten verschickt. Dies ermöglichte eine komplett anonyme Antwort der Patienten. Empfänger waren Patienten mit gesicherter GHD-Diagnose, die seit dem Jahr 2000 mindestens einmal in der Medizinischen Klinik der LMU in Behandlung waren. Es wurden 64 ausgefüllte Fragebögen zurück geschickt (Rücklaufquote 60,3%). 6 Fragebögen wurden in der Ambulanz direkt an Patienten ausgeteilt und von den Patienten dort ausgefüllt.

2.5.4 Auswertung

Für die Bewertung der Compliance wurde ein Score erstellt, der sich aus den Antworten der Fragen 1-8, ohne Frage 4 und 7 berechnete. Frage 1 zur allgemeinen Compliance (wie oft wird GH vergessen?) sollte am stärksten gewichtet werden. Die Antworten wurden mit Werten von 0 für „nie“ bis 4 für „>3/Woche“ kodiert (Intervall = 1). Frage 2 erfragte die Compliance auf Reisen. Da Reisen im Normalfall eine Ausnahmesituation darstellen, sollte die Frage geringer gewichtet werden. Dafür wurden die Antworten wie Frage 1 kodiert, aber durch 4 geteilt (Intervall = 0,25). Die Antworten auf Frage 3 (GH in den letzten 7 Tagen gespritzt?) wurden mit 0 für „Ja“ und 1 für „Nein“ kodiert. Damit wurde auch diese Frage um ein Viertel weniger gewichtet als Frage 1. Die Fragen 5, 6 und 8 erfragen die Compliance in bestimmten Situationen, z.B. im Krankheitsfall, und dienen der differenzierteren Bestimmung der Compliance. Da auf diese Fragen nur selten etwas anderes als „nie“ geantwortet wurde, wurden diese Fragen wie Frage 1 kodiert (Intervall = 1), um diese feinen Unterschiede statistisch hervorzuheben. Das Score-Ergebnisses stand demnach in umgekehrtem Zusammenhang zur Compliance, und wurde als ordinal skaliert behandelt.

Die Antworten zum Wissen über GHD wurden in verschiedene Symptomkategorien eingeteilt. Im Folgenden sind die Symptomkategorien dargestellt, sowie exemplarische Antworten (kursiv), die darunter gezählt wurden.

- Leistungsfähigkeit: Müdigkeit, schnelle Erschöpfung, z.B. *„man ist nicht so fit“*, *„man erbringt beim Sport weniger Leistung“*.
- Körperzusammensetzung: weniger Muskelmasse, mehr Fettmasse, mehr abdominales Fett, z.B. *„man wird dick“*, *„man verliert Muskeln“*.
- Stoffwechsel: Störungen des Lipidstoffwechsels, Störungen des Glukosestoffwechsels, z.B. *„gestörter Stoffwechsel“*, oder *„Diabetes“*.

- Kardiovaskuläres Risiko: erhöhter Blutdruck, z.B. „*Risiko für Herzkrankheiten*“.
- Knochendichte: z.B. „*Osteoporose*“.
- QoL und Psyche: z.B. „*Depression*“, „*schlechte Stimmung*“, „*weniger Wohlbefinden*“.
- Mortalität: z.B. „*schlechtere Lebenserwartung*“.

Die Anzahl der genannten Kategorien ergaben den Score für „Wissen über GHD“. Der Wert 0 bedeutete also, dass der Patient über gar keine, der Wert 3 dass er über drei verschiedene Symptomkategorien von GHD informiert war. Machte er mehrere korrekte Angaben über dieselbe Symptomkategorie, wurde trotzdem nur ein Punkt vergeben. Das Ergebnis wurde als ordinal skaliert behandelt.

2.5.5 Statistik

Zur Berechnung der Korrelationen wurden Kendall-tau-b (ordinal – ordinal), Mann-Whitney-U (nominal – ordinal) und Chi-Quadrat bzw. Fisher-Test (nominal – nominal) verwendet. Die Korrelation zwischen Compliance und Alter (metrisch) wurde aufgrund der rechtsschiefen Altersverteilung ebenfalls mit Kendall-tau-b berechnet. Bei allen Angaben und Berechnungen zur Compliance wurden nur Patienten die GH substituierten betrachtet, da nur sie Angaben dazu machen konnten.

2.6 Patientenkollektiv

Es konnten 9 Teilnehmer für den Macimorelin-GHST und insgesamt 6 Teilnehmer für die Studien mit LAGH rekrutiert werden. 70 Patienten füllten den Compliance-Fragebogen aus.

Tabelle 9: Übersicht über die durchgeführten Studien und die Anzahl der Teilnehmer

Name (Hersteller)	Mechanismus	Phase	Anzahl Patienten
Macimorelin	GHST mit Ghrelin-ähnlichem Molekül	3	9
MOD-4023 (OPKO)	Fusion mit C-terminalem Peptid des β -HCG	3	3
TV-1106 (Teva)	Fusion mit Albumin	2	2
GX-H9 (Genexine)	Fusion mit Hybrid-Fc-Fragment aus IgD und IgG4	2	1
Compliance-Fragebogen	Erfassung von Krankheitsverständnis und Therapietreue	-	70

Im Folgenden wird das Patientenalter stets zum Zeitpunkt des jeweiligen Screenings angegeben. Die Medikamentendosierungen sind als Tagesdosen angegeben (sofern nicht anders angegeben) und beziehen sich auf den Zeitpunkt des Screenings. Die angegebenen Initialen stimmen nicht mit den tatsächlichen Initialen der Studienteilnehmer überein.

2.6.1 Probanden der Macimorelin-Studie

Monographien aller Studienteilnehmer mit demographischen Daten, metabolischem Profil und klinischer Vorgeschichte befinden sich im Anhang (Anhang 3).

Tabelle 10: Übersicht Probanden Macimorelin-Studie

Initialen	w/m	Alter	BMI	struktur. Läsion	niedriges IGF-I	HVL-Insuff.	Risikogruppe
EP	m	26	26,3 ³³	×		3	B
EK	m	65	24,7		×	3	A

³³ Patient ist Triathlet und durchtrainiert, nicht prä-adipös.

HC	m	60	33,5	×		1	B
KA	m	50	32,2	×		-	C
OD	m	60	27,9	×	×	3	A
OH	m	32	34,0	×		3	B
RG	w	19	25,3	×		-	C
UB	w	58	27,4	×		-	C
ÜK	m	49	27,4	×		-	C

Niedriges IGF-I = IGF-I beim Screening unter der 2,5ten Perzentile

HVL-Insuff. = Anzahl der insuffizienten HVL-Hormone

Es gab 7 männliche und 2 weibliche Teilnehmer. Das Alter lag im Median bei 50 Jahren, der BMI im Median bei 27,4 kg/m². 8/9 Probanden wiesen eine strukturelle Läsion der Hypophyse durch eine Raumforderung mit anschließender chirurgischer Therapie auf. 7/9 Probanden hatten beim Screening einen IGF-I-Wert im Normbereich, 5/9 hatten eine oder mehr HVL-Hormoninsuffizienzen. So wurden 2 Probanden in die höchste Risikogruppe A eingeteilt, 3 Probanden in B (mittleres Risiko), und 4 Probanden in C (niedriges Risiko).

2.6.2 Patienten der OPKO-Studie: Demographie, Krankheits- und Therapiegeschichte

a. Patient IS, 44 Jahre, IT-Angestellter.

Im Alter von 12 Jahren wurde bei Hr. IS ein Kraniopharyngeom diagnostiziert und transspheoidal reseziert. Post-operativ bestand eine komplette Hypophyseninsuffizienz. Mit 16 Jahren wurde eine transkraniale Revisions-OP nach Größenzunahme des Resttumors durchgeführt. Nach der Diagnose des GHD war Hr. IS mit Genotropin® behandelt worden und erreichte eine Körpergröße von 1,72 m. Ein Tumorrest bestand bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, jedoch ist das Ausbleiben einer weiteren Größenzunahme in den letzten 14 Jahren durch MRT-Untersuchungen dokumentiert.

Hr. IS führte die GH-Therapie im Erwachsenenalter fort, hatte jedoch wiederholt Compliance-Probleme. So wurden bei Visiten in den letzten 15 Jahren trotz Therapie mehrfach IGF-I-Werte unterhalb des Referenzbereichs dokumentiert. Die

Hormonsubstitution zum Zeitpunkt des Screenings bestand aus Hydrocortison 30 mg, L-Thyroxin 125 µg, Testosteron (Nebido®) 1000 mg alle drei Monate, ADH (Desmopressin nasal) 40 µg. Nebenerkrankung: Zustand nach Hepatitis C-Infektion (Erstdiagnose 1997, adäquat therapiert, seit 2005 keine Virus-DNA und keine Antikörper nachweisbar). Keine weitere Medikation.

b. Patient IG, 44 Jahre, Industriekaufmann.

Hr. IG war in seiner Kindheit durch geringe Körpergröße und verzögerte Entwicklung aufgefallen. Mit 15 Jahren (Körpergröße 1,50 m, Pubertät zu dem Zeitpunkt nicht eingetreten) wurde die Diagnose einer idiopathischen HVL-Insuffizienz mit Beeinträchtigung der gonadotropen, thyreotropen und corticotropen Achse gestellt. Ein GHD wurde mit 17 Jahren diagnostiziert, die Substitution mit GH daraufhin begonnen. Im Alter von 19 Jahren erreichte Hr. IG eine Körpergröße 1,75 m, daraufhin wurde die Therapie beendet. Mit 27 Jahren nahm er für 11 Monate an einer Studie mit GH teil, die Substitution wurde darüber hinaus aber nicht fortgeführt. Der Patient war also bis auf ein Jahr seit seinem 20. Lebensjahr bezüglich des GHD unbehandelt.

Die Hormonsubstitution bestand aus Hydrocortison 25 mg, L-Thyroxin 150 µg und Testosteron (Nebido®) 1000 mg alle drei Monate. An Nebenerkrankungen bestanden eine Autoimmunthyreoiditis mit Struma, arterieller Hypertonus, Adipositas I°, chronische asymptomatische CK- und gGT-Erhöhung, Hyperurikämie. Weitere Medikation: Amlodipin 5 mg.

c. Patientin AM, 25 Jahre, Ergotherapeutin in Ausbildung.

Fr. AM fiel im Alter von 8 Jahren mit chronischen Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit, Sehen von Doppelbildern und Ptosis auf. Die Bildgebung ergab den Befund eines 2 cm x 2 cm großen suprasellären Tumors, histo-pathologisch wurde ein supraselläres Germinom diagnostiziert. Die Therapie erfolgte chirurgisch, systemisch mit Ifosfamid (später Umstellung auf Cyclophosphamid), und radiotherapeutisch mit einer lokalen Bestrahlung (Gesamtdosis 40 Gy). Es resultierte eine komplette Hypophyseninsuffizienz. Im Alter von 16 Jahren entsprach das Skeletalter von Fr. AM dem eines 13-jährigen Mädchens, daraufhin substituierte die Patientin 3 Jahre lang mit Genotropin® 0,8 mg und erreichte eine Körpergröße von 1,65 m. Die Therapie wurde anschließend aus Angst vor möglicher tumoriger Wirkung beendet. Nach Beginn einer oralen Kontrazeption mit 21 Jahren erfuhr Fr. AM eine

Gewichtszunahme von ca. 20 kg und eine Veränderung der Körperzusammensetzung mit zunehmend stammbetonter Adipositas. Aufgrund dessen willigte sie einer erneuten GH-Substitution im Rahmen der OPKO-Studie ein.

Die Hormonsubstitution bestand aus Hydrocortison 37,5 mg, L-Thyroxin 75 µg, ADH (Desmopressin) 0,2 mg, und einem kontrazeptivem Östrogenpräparat. An Nebenerkrankungen bestanden multiple Allergien³⁴, allergisches Asthma, atopische Dermatitis, Z.n. depressiver Episode 2012. Keine weitere Medikation.

2.6.3 Patienten der Teva-Studie: Demographie, Krankheits- und Therapiegeschichte

a. Patient LK, 69 Jahre, Größe:174 cm.

Hr. LK hatte sich 1991 initial mit einem Chiasma-Syndrom vorgestellt. Diagnostisch zeigte sich ein hormoninaktives Hypophysenadenom, es erfolgte eine transsphenoidale Teilresektion. Als Residuum verblieben auf dem linken Auge eine temporale Hemianopsie und ein Tinnitus. Post-operativ bestand eine Insuffizienz der gonadotropen, somatotropen und corticotropen Achse. 2007 war eine Re-Operation bei Größenzunahme des Tumors notwendig. Im Jahr 2016, nach dem Abschluss der Teva-Studie, ergab sich die Erstdiagnose einer thyreotropen Insuffizienz. Somit bestand eine komplette HVL-Insuffizienz.

Die Substitutionstherapie mit Genotropin® wurde, soweit dokumentiert, seit der Diagnose des GHD konsequent durchgeführt. In den letzten 6 Jahren vor dem Screening wurde die Dosis unter Berücksichtigung des IGF-I-Werts schrittweise reduziert, von 0,8 mg im Jahr 2007, (2006: 0,6 mg; 2009: 0,4 mg) auf 0,2 mg im Jahr 2010.

Die Hormonsubstitution zum Zeitpunkt des Screenings bestand aus Hydrocortison 15 mg, Testosteron (Nebido®) 1000 mg alle drei Monate, DHEA 10 mg, GH 0,3 mg. Nebenerkrankung: arterieller Hypertonus, Hyperurikämie, Katarakt, Glaukom, Schlafapnoesyndrom, Tinnitus. Medikation diesbezüglich: Hydrochlorothiazid 12,5 mg, Irbesartan 150 mg.

b. Patient OD, 60 Jahre, früh-berenteter Lagerist.

³⁴ Allergien: Laut Patientin Asthma-Anfälle oder Hautreaktionen auf Birke, Bleifuß, Erle, Hausstaubmilben, Heu, Stroh, Getreide, Gräser, Katzen, Hunde, Hühnerfedern, sowie bei Verzehr von Äpfeln, Haselnüssen, Nektarinen, Kiwis.

Im Alter von 10 Jahren erkrankte Hr. OD mit Kopfschmerzen und Sehstörungen. Die radiologische Diagnostik zeigte einen Hypophysentumor, welcher umgehend reseziert wurde. Histo-pathologisch ergab sich der Befund eines Kraniopharyngeoms. Postoperativ sistierte das Wachstum bei einer Körpergröße von 1,40 m. Erst mit 18 Jahren wurde die GH-Substitution begonnen, so konnte eine Körpergröße von 1,66 m erreicht werden. Nach mehrjähriger Pause (genaue Dauer unklar), begann Hr. OD im Jahr 2006 erneut mit der GH-Therapie (Humatrope 0,3 mg). Im Rahmen der Teva-Studie 02/2014 - 05/2015 und im Rahmen der Genexine-Studie 09 - 12/2015 wurde er mit LAGH behandelt. Danach blieb bis zum Macimorelin-Screening ein halbes Jahr lang das IGF-I im Normbereich, sodass zunächst keine weitere GH-Therapie erfolgte. Es bestand eine komplette Hypophyseninsuffizienz, bezüglich der thyreotropen Achse lediglich partiell. Hormonsubstitution: Hydrocortison 10 mg, L-Thyroxin 112 µg, Testosteron (Nebido®) 1000 mg alle drei Monate, ADH (Nocutil-Spray) 20 µg. Weitere Medikation: Terbinafin p.o.

2.6.4 Patienten der Genexine-Studie

Bei dem Patienten der Genexine-Studie handelt es sich um Patient OD, siehe Teva-Teilnehmer.

2.6.5 Patientenkollektiv des Compliance-Fragebogens

70 Patienten füllten den Fragebogen aus. Das Patientenkollektiv war bezüglich der erhobenen demographischen Parameter ausgeglichen verteilt, es gab lediglich verhältnismäßig wenig junge Patienten unter 40 Jahre.

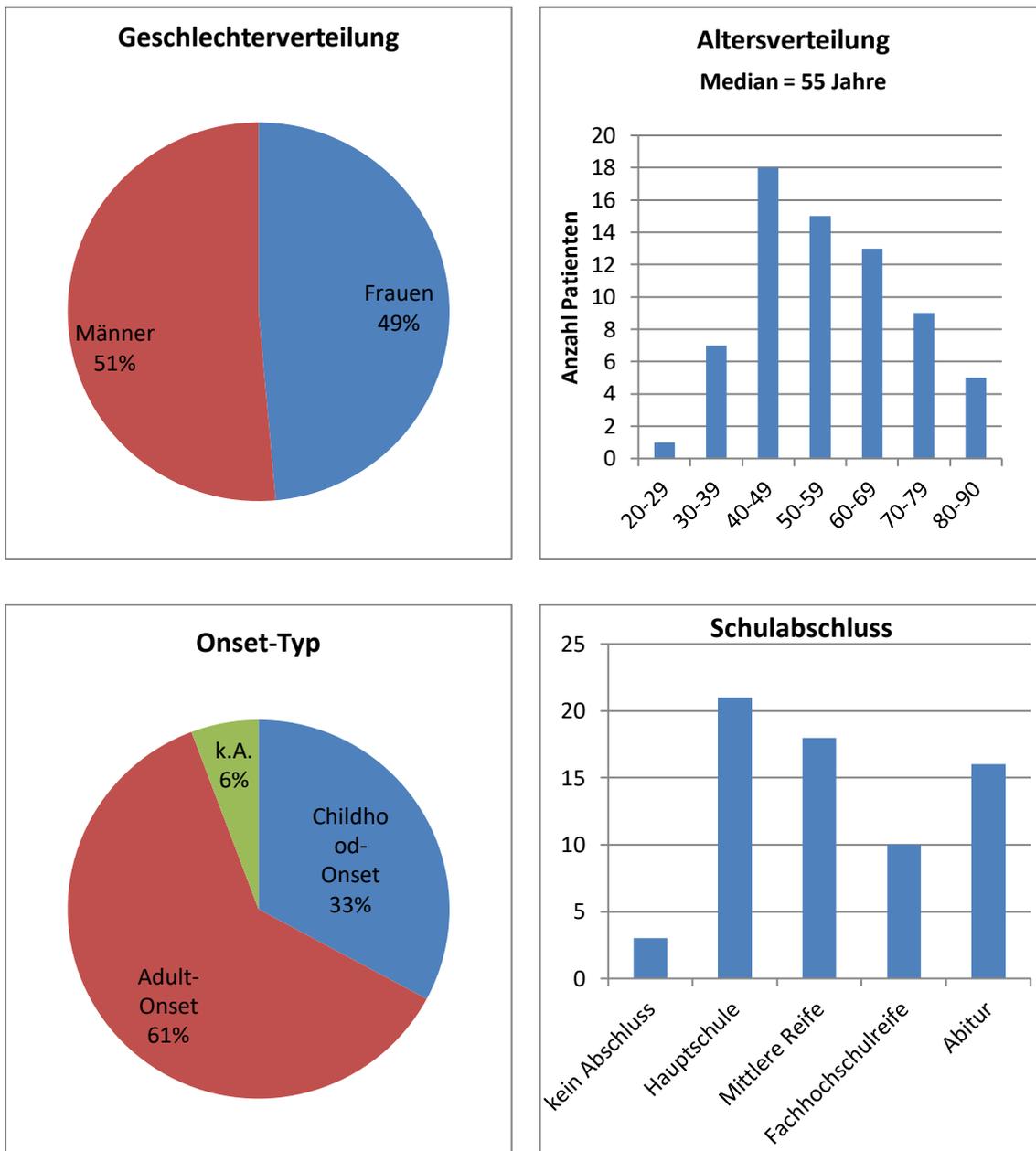


Abbildung 1: Patientenkollektiv der Fragebogen-Teilnehmer

2.7 Labormessungen und technische Untersuchungen

Alle Referenzwerte und Normbereiche wurden vom jeweiligen Labor übernommen.

a. IGF-I, IGF-BP3 und GH

Alle in dieser Arbeit angegebenen Serumkonzentrationen von IGF-I, IGF-BP3 und GH wurden gemessen im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München, Leitung: Dr. med. M. Bidlingmaier. Es wurde das Analysensystem iSYS der Firma IDS verwendet.

b. Macimorelin-Studie

Alle Werte wurden im Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München gemessen.

c. OPKO-Studie

Die Laborwerte außer IGF-I und IGFBP-3 wurden von Labcorp Clinical Trials in Mechelen, Belgien gemessen. Die MOD-4023-Serumkonzentrationen und Anti-MOD-4023-Antikörper wurden von Intertek Pharmaceutical Services in San Diego, CA, USA gemessen. Die DXA-Scans wurden am Institut für klinische Radiologie des Klinikums der Universität München durchgeführt.

d. Teva-Studie

Die Laborwerte außer IGF-I und IGFBP-3 wurden vom Central Clinical Laboratory in Madison, NJ, USA gemessen.

e. Genexine-Studie

Siehe oben, IGF-I und IGFBP-3.

2.8 verwendete Software

Alle Grafiken und Tabellen wurden mit Excel oder Word in Microsoft Office 2007 erstellt. Zur Auswertung der Fragebögen wurde SPSS, Version 23, von IBM verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Macimorelin-Studie

Die detaillierten Ergebnisse der Tests sind im Anhang dargestellt (Anhang 4). In Tabelle 11 wird eine Übersicht der Ergebnisse gezeigt. „+“ steht dabei für ein positives Testergebnis, d.h. der GH-Peak lag unter dem jeweiligen Cut-Off (ITT: 2,6 ng/ml, Macimorelin-GHST: 2,8 ng/ml). Ein Überschreiten des Cut-Offs (Test negativ) wurde mit „-“ dargestellt.

Tabelle 11: Testergebnisse, Patienten sortiert nach absteigendem GHD-Risiko

Patient	Risikogruppe (nach absteigendem Risiko)	ITT		Macimorelin 1		Macimorelin 2	
		GH-Peak	+/-	GH-Peak	+/-	GH-Peak	+/-
OD	A	BLQ ³⁵	+	BLQ	+	BLQ	+
EK	A ³⁶	0,97	+	4,92	-	3,37	-
EP	B ³⁷	1,2	+	2,62	+	3,17	-
HC	B	0,29	+	1,58	+	2,08	+
OH	B	0,05	+	0,16	+	0,11	+
KA	C ³⁸	0,45	+	0,48	+	0,76	+
UB	C	4,33	-	4,00	-	5,59	-
ÜK	C	18,45	-	13,65	-	25,33	-
RG	C	5,13	-	12,29	-		

³⁵ *Below Limit of Quantification*, Wert liegt unter der Nachweisgrenze.

³⁶ Patient EK hatte beim Screening einen IGF-I-Wert von 50 ng/ml bei einer unteren Referenzwertgrenze von 49 ng/ml. Bei Messungen zwei Wochen vorher betrug der Wert 42 ng/ml, im Jahr 2015 47 ng/ml, und im Jahr 2017 42 ng/ml, und lag somit immer unterhalb des Referenzbereichs. Deswegen wurde der Punkt „niedriges IGF-I“ für die Risikoeinschätzung bei Hr. EK als erfüllt betrachtet.

³⁷ Das Screening erfolgte einen Monat nach dem 26. Geburtstag von Hr. EP. Würde man ihn der Altersgruppe 20-25 Jahre zuordnen, statt den 26-30-Jährigen, läge sein IGF-I-Wert unterhalb des Referenzbereichs, womit er Risikogruppe A zuzuordnen wäre.

³⁸ Bei späteren Messungen nach Ablauf der Studie lag der IGF-I-Wert von Patient KA unterhalb des Referenzbereichs. Damit wäre er in Gruppe A eingestuft worden. Dies stimmt besser mit den positiven Testergebnissen überein.

Aus Tabelle 11 wird ersichtlich, dass der ITT und der Macimorelin-GHST bei 7 von 9 Probanden zum gleichen Ergebnis kamen. Es zeigte sich auch insgesamt die zu erwartende Korrelation von Testergebnis und anhand von Risikofaktoren im Voraus ermittelte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines GHD.

Macimorelin bewies sich als effektiver Stimulator der GH-Ausschüttung. Der GH-Peak war im Macimorelin-GHST im Vergleich zum ITT im Durchschnitt um den Faktor 2,4 höher (Maximum: 7,2; Minimum 0). Am häufigsten (Modalwert) trat der GH-Peak zum Messzeitpunkt 45 min auf (Durchschnitt: 47 min).

3.1.1 Wirkung von Macimorelin auf Blutzucker, Insulin, ACTH und Cortisol

Die Gabe von Macimorelin zeigte keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel. Die Standardabweichung der Blutzuckerwerte innerhalb eines Testdurchlaufs betrug im Median 4,4 mg/dl (Maximum 14,4 mg/dl, Minimum 1,7 mg/dl). Zum Vergleich: die Standardabweichung der Blutzuckerwerte beim ITT betrug im Median 19,4 mg/dl. ACTH- und Cortisolspiegel blieben ebenfalls unbeeinflusst.

Die Wirkung von Macimorelin auf den Insulinhaushalt wurde bei Patient EK (Typ 2-Diabetiker) und bei Patient OD (Nicht-Diabetiker) beobachtet. In Abbildung 2 ist der Insulinspiegel während des Macimorelin-GHST dargestellt.

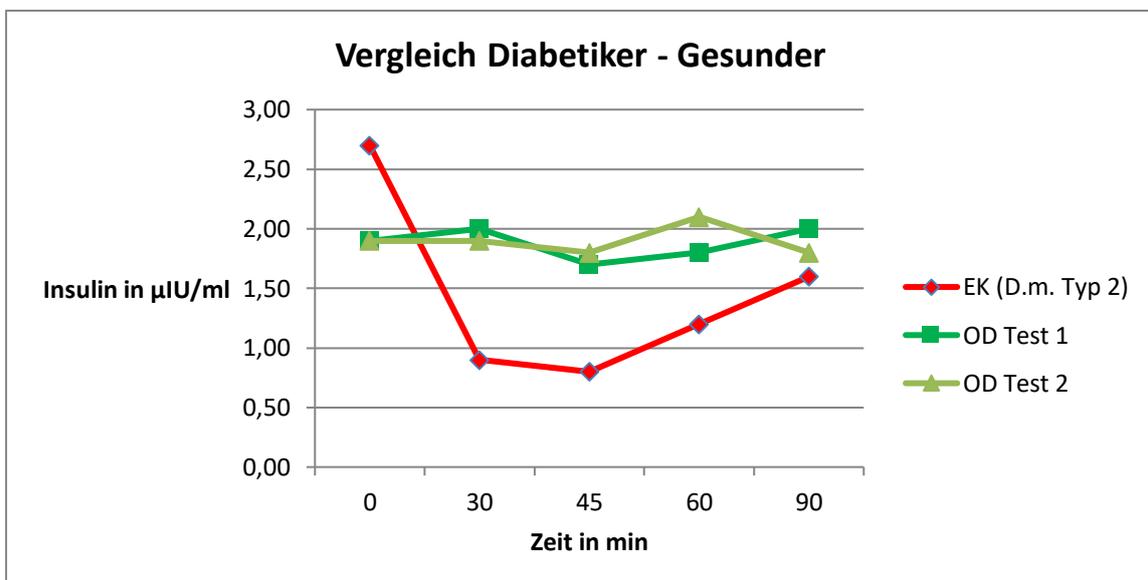


Abbildung 2: Insulinspiegel beim Macimorelin-GHST

Erkennbar ist eine deutlich unterschiedliche Reaktion der Probanden. Bei Patient EK (Diabetiker) fiel der Insulinspiegel von 2,7 µIU/mL auf 0,8 µIU/mL (Differenz 1,9

$\mu\text{IU/mL}$), bei Patient OD (Nicht-Diabetiker) blieb er stabil zwischen 1,7 $\mu\text{IU/mL}$ und 2,0 $\mu\text{IU/mL}$ bzw. 1,8 $\mu\text{IU/mL}$ und 2,1 $\mu\text{IU/mL}$ (Differenz jeweils 0,3 $\mu\text{IU/mL}$). Bei Patient EK zeigte sich außerdem mit 22 bzw. 25 mg/dl die größte Zunahme des BZ aller Probanden.

3.1.2 Reliabilität des Tests

Für die Übereinstimmungen zwischen den Tests ergaben sich folgende Werte:

ITT – Macimorelin-GHST 1:

Positiv: 83,3 % Negativ: 100 % Gesamt: 88,8 %

Übereinstimmung ITT – Macimorelin-GHST 2:

Positiv: 66,6 % Negativ: 100 % Gesamt: 75 %

Übereinstimmung Macimorelin-GHST 1 – Macimorelin-GHST 2:

Positiv: 100 % Negativ: 75 % Gesamt: 87,5 %

Wird das ITT-Ergebnis in seiner Funktion als Goldstandard-Test als richtiges Ergebnis angenommen³⁹, ergibt sich für den Macimorelin-GHST insgesamt eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 100%.

3.1.3 Patientenakzeptanz

Der Aussage „Falls der heutige Test irgendwelche Beschwerden verursacht hat, so waren diese leicht zu ertragen.“ wurde beim Macimorelin-GHST bei allen 17 Durchläufen vom jeweiligen Probanden „uneingeschränkt zugestimmt (5)“. Beim ITT wurde bei 9 Durchläufen 6-mal „uneingeschränkt zugestimmt (5)“, 3-mal lediglich „zugestimmt (4)“. Als unangenehmstes Symptom beim ITT wurden zwei Mal Schwitzen, und jeweils einmal Schwindel, Durst und Benommenheit angegeben. 4-mal wurde keine Angabe gemacht. Beim Macimorelin-GHST wurde bei allen 17 Durchläufen keine Angabe zu unangenehmen Begleiterscheinungen gemacht. Alle 9 Probanden gaben an, sollten sie in Zukunft nochmal einen GHST machen zu müssen, den Macimorelin-GHST zu bevorzugen.

3.1.4 Anwendungssicherheit

Bei den gemessenen Blutdruckwerten zeigten sich keine Auffälligkeiten oder signifikante Unterschiede zwischen den Tests. Alle Hypoglykämiesymptome wurden als mild oder moderat beurteilt, es traten keine ernsten Symptome auf. Die vom Prüfarzt

³⁹ Im Protokoll ist der ITT ausdrücklich nur als Vergleichstest, nicht als sicher korrekter Test definiert.

notierten Hypoglykämiesymptome beinhalteten Durst (6-mal), Müdigkeit (6-mal), Wärmegefühl (5-mal), Hunger (4-mal), Schwindel (4-mal), Schwitzen (3-mal), jeweils 2-mal: Mundtrockenheit, Übelkeit, verschwommenes Sehen, jeweils 1-mal: Unruhe, Kribbeln, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen am Abend, flush-artige Symptome, Schwächegefühl. Bei 4 Probanden traten kognitive Symptome auf, diese waren verlangsamte Reaktionsfähigkeit (3-mal), verlangsamte Sprache, Benommenheit und Konzentrationsstörungen. Komplikationen traten bei beiden Tests nicht auf. Die Verträglichkeit aus Sicht des Prüfarztes wurde beim Macimorelin-GHST bei allen 17 Durchläufen mit „5“ bewertet („volle Zustimmung“ dass der Test „gut vertragen“ wurde). Der ITT wurde bei 9 Durchläufen 8-mal mit „5“ bewertet, einmal mit „4“.

Insgesamt zeigte sich der ITT demnach als deutlich nebenwirkungsreicher und beschwerlicher für die Probanden, jedoch wurden beide Tests aus ärztlicher Sicht als sicher bewertet.

3.2 Ergebnisse der OPKO-Studie

3.2.1 Ergebnisse von Patient IS

a. Somatotrope Achse

MOD-4023 zeigte eine gute Wirkung auf die IGF-I-Sekretion. Beim Screening lag das IGF-I bei 23 ng/ml (-4,11 SDS). Bei V 6 wurde mit 111 ng/ml (-0,28 SDS) der IGF-I-Zielbereich erreicht. Von V 11 bis V 15 war der Patient stabil im Zielbereich mit einer Dosis von 7,5 mg/Woche eingestellt. Dies entspricht einer täglichen hGH-Dosis von 0,77 mg⁴⁰. In Abbildung 3 ist die Korrelation des Wirkspiegels mit IGF-I- und IGFBP-3-Werten⁴¹, und somit die dosisabhängige Wirkung von MOD-4023 klar zu erkennen.

⁴⁰ Der Netto-hGH-Gehalt von MOD-4023 beträgt 72,6 %.

⁴¹ Die Werte für IGFBP-3 in ng/ml wurden mit 2 multipliziert und auf die rechte vertikale Achse aufgetragen, um sie anschaulich darstellen zu können.

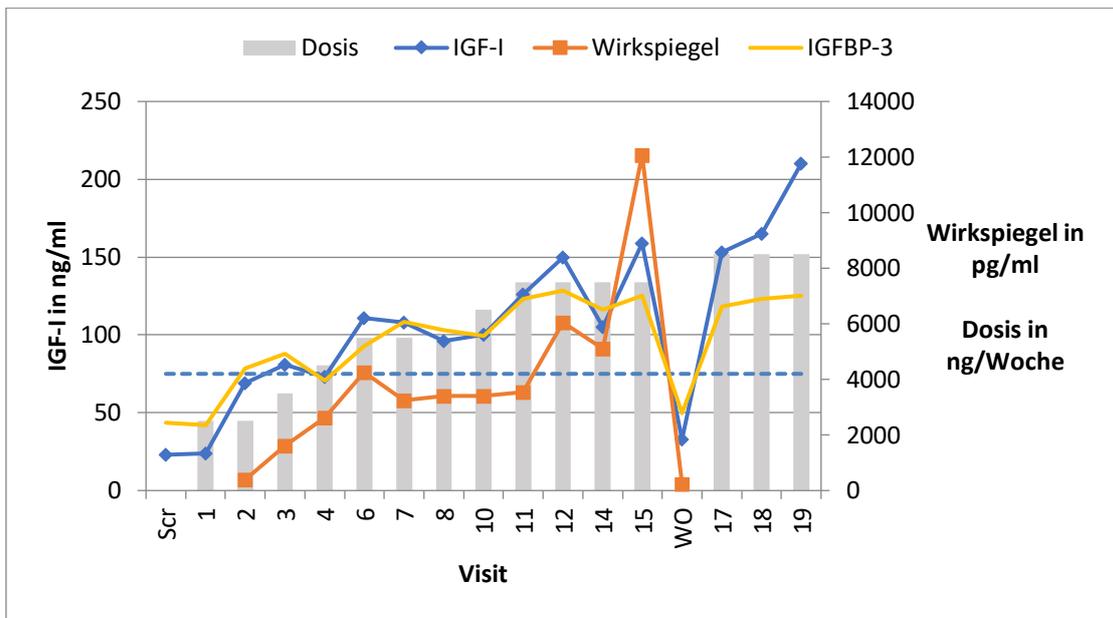


Abbildung 3: Dosis, MOD-4023-Wirkspiegel, IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Pat. IS

WO = Wash-Out-Phase

Der untere IGF-I-Normwert (2,5te Perzentile gleichaltriger Männer) ist als blaue gestrichelte Linie dargestellt

Anmerkung: in der Verlängerungsphase der Studie wurde der Wirkspiegel nicht mehr bestimmt.

b. Glukosestoffwechsel

Nüchtern-Blutzucker, Nüchtern-Insulinspiegel und HbA1c blieben stets innerhalb des Normbereichs. Weder positive noch negative Trends waren zu erkennen.

c. Lipidstoffwechsel

Unter MOD-4023 veränderten sich die Lipidparameter von Patient IS positiv. Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride wurden gesenkt, während HDL-Cholesterin leicht anstieg.

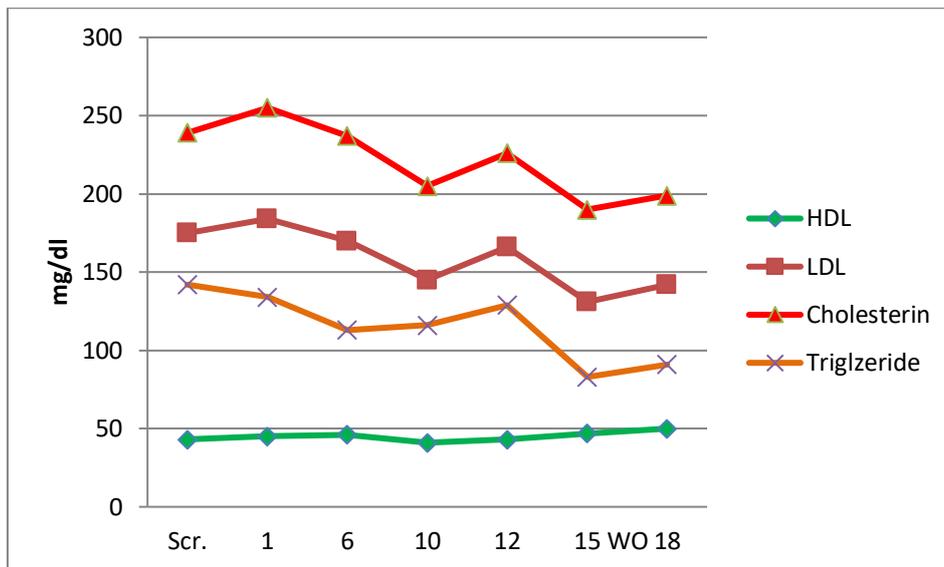


Abbildung 4: Lipidparameter bei Patient IS

Die Werte für LDL- und Gesamt-Cholesterin waren bei allen Visiten erhöht⁴², nur bei den letzten zwei Messungen lag Gesamt-Cholesterin innerhalb des Normbereichs von <199 mg/dl.

d. Körperzusammensetzung

Bei Patient IS waren keine relevanten Veränderungen des BMI zu beobachten. Er blieb im Bereich von 28,9 – 29,8 kg/m². Die WHR zeigte sogar eine leichte Verschlechterung bei Zunahme des Hüftumfangs (96,5 cm bei V 1; 100 cm bei V 18) und Abnahme des Taillenumfangs (109 cm bei V 1; 102 cm bei V 18).

Eine positive Veränderung zeigte sich allerdings bei den DXA-Untersuchungen in Form einer Zunahme der Magermasse und Abnahme der Fettmasse (siehe Abbildung 5 links). Dementsprechend sank auch der Körperfettanteil, sowohl in den androiden als auch in den gynoiden Fettzonen (Abbildung 5 rechts).

⁴² Der anzustrebende LDL-Cholesterin-Wert ist abhängig von individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren. In dieser Arbeit wurde der vom Labor vorgeschlagene Normbereich von < 99 mg/dl übernommen, höhere Werte sind jedoch nicht unbedingt als pathologisch zu betrachten.

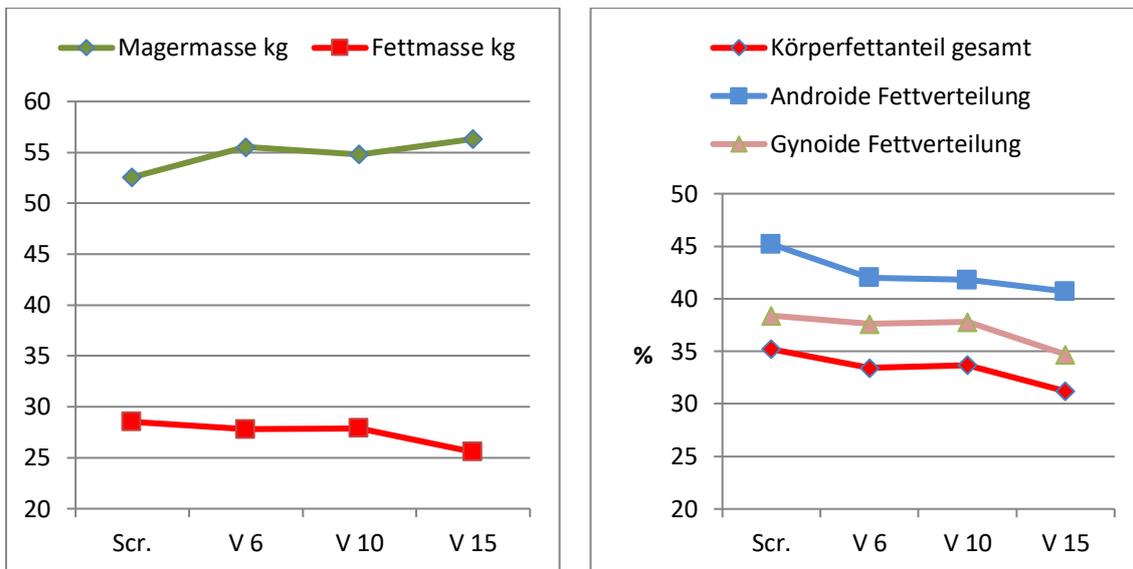


Abbildung 5: Magermasse, Fettmasse und Fettverteilung bei Patient IS

Der Körperfettanteil betrug zwischen 35,2 % (V 1) und 31,2 % (V15), und schwankte somit zwischen der 30. und 40. Perzentile seiner geschlechtsspezifischen Altersgruppe⁴³. Das Android/Gynoid-Fettverhältnis war mit Werten über 1,1 deutlich erhöht, und lag weit über der Untergrenze der 10. Perzentile der geschlechtsspezifischen Altersgruppe (0,88).

e. Knochendichte und Knochenstoffwechsel

Patient IS hatte beim Screening insgesamt eine Knochendichte (BMD, *bone mineral density*) im oberen Bereich des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichs. Der durchschnittliche Z-Score über alle Messbereiche hinweg lag bei +0,45. Lediglich im Bereich des femoralen Trochanter major hatte er mit einem Z-Score von -0,8 (0,838 g/cm²) eine unterdurchschnittliche BMD. Im Verlauf der Studie verringerte sich die BMD in allen gemessenen Bereichen geringfügig (siehe Abbildung 6). Die verschiedenen gemessenen Bereiche waren dabei alle im etwa selben Maße betroffen. Im Mittel nahm der Z-Score in allen Bereichen bis V 15 um 0,2 (Minimum 0,1; Maximum 0,3) ab.

⁴³ Alle Referenzwerte der Körperzusammensetzung sind *Reference standards for body fat measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults* (Imboden et al., 2017) entnommen.

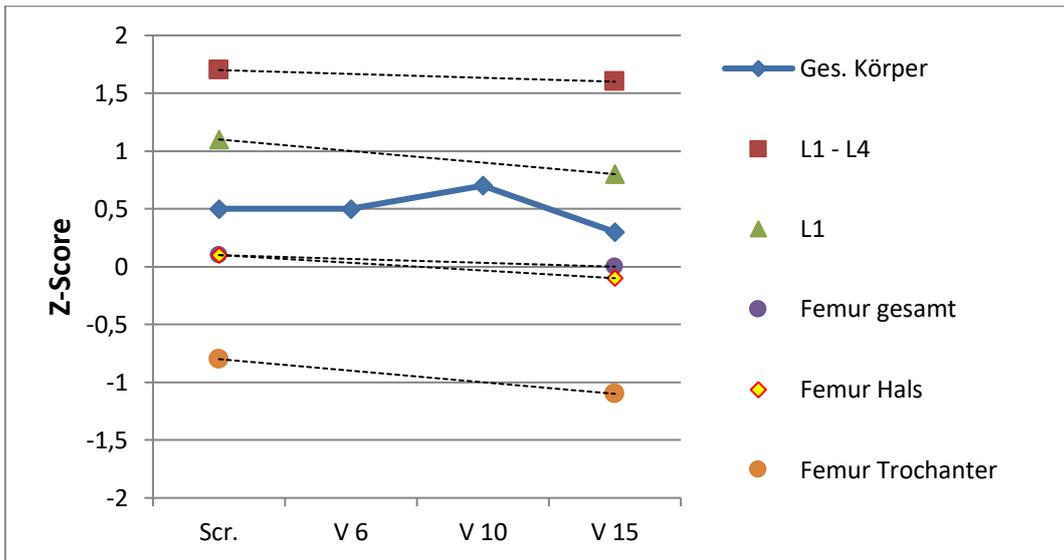


Abbildung 6: Knochendichte bei Patient IS⁴⁴

Osteocalcin stieg in diesem Zeitraum deutlich an, von zunächst Werten im niedrigen Normbereich (V 1: 25,0 ng/ml) zu Werten oberhalb des Normbereichs (V 15: 78,2 ng/ml) (Normbereich: 14 – 70 ng/ml).

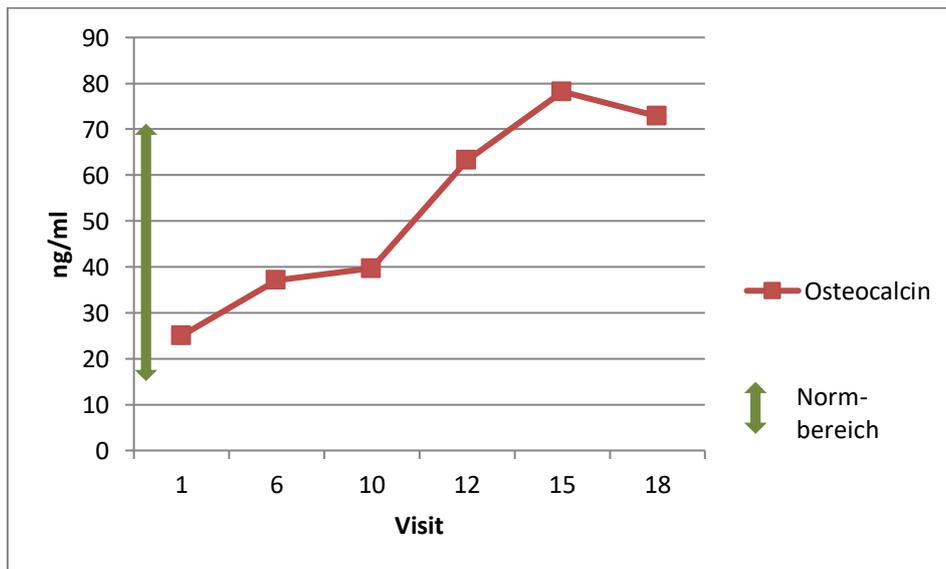


Abbildung 7: Osteocalcin bei Patient IS

⁴⁴ Anmerkung: es wird zur Übersichtlichkeit immer der Lendenwirbel mit der niedrigsten Knochendichte einzeln dargestellt, in diesem Fall L 1.

f. Blutdruck

Bei den gemessenen Blutdrücken (systolisch und diastolisch) traten keine pathologischen Werte auf. Im Studienverlauf ließ sich eine minimale Tendenz zur Blutdrucksenkung erkennen (Abbildung 8).

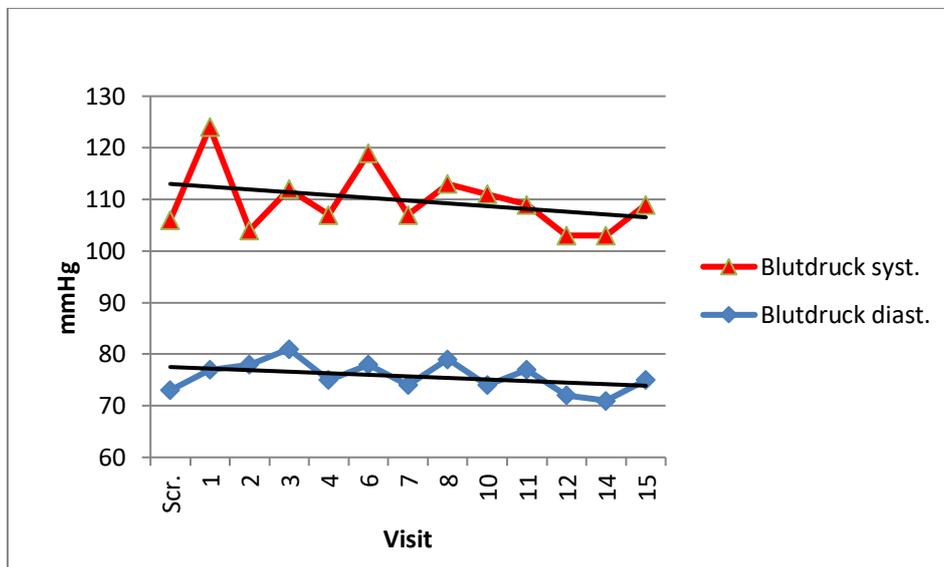


Abbildung 8: Blutdruck bei Patient IS.

Es sind jeweils lineare Trendlinien dargestellt.

g. Lebensqualität

Patient IS gab in allen drei QoL-AGHDA-Fragebögen 0 „JA“-Antworten, also eine optimale Lebensqualität, an.

h. Anwendungssicherheit

Bei Patient IS traten zu keinem Zeitpunkt anti-MOD-4023- oder anti-hGH-Antikörper auf. Außer einer bekannten chronischen Hypophosphatämie gab es keine klinisch signifikanten pathologischen Laborwerte. Die körperlichen Untersuchungen und die 12-Kanal-EKGs erbrachten ebenfalls keine klinisch signifikanten pathologischen Ergebnisse. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen Hinweis auf erhöhten intrakraniellen Druck.

Es trat ein als „möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ gewertetes unerwünschtes Ereignis (AE, *adverse event*) auf: nach den ersten drei Injektionen litt Hr. IS jeweils in den folgenden drei Tagen unter gereizter Stimmung, die

auch seiner Frau aufgefallen sei. Ein zeitlicher Zusammenhang mit der Nebido®-Injektion (Testosteron) konnte ausgeschlossen werden. Im weiteren Verlauf der Studie trat dies nicht mehr auf.

i. Injektionserfahrung

Es wurden 56 Patiententagebücher von Patient IS erfasst. 29-mal gab er brennenden Schmerz als Begleiterscheinung an, die durchschnittliche Schmerzintensität lag bei 2,45/10, der maximale angegebene Schmerz bei 4/10.

3.2.2 Ergebnisse von Patient IG

a. Somatotrope Achse

MOD-4023 zeigte bei Patient IG eine gute Wirkung auf den IGF-I-Wert. Beim Screening lag das IGF-I bei 32 ng/ml (-3,45 SDS). Ab V 4 konnte der Patient auf einen IGF-I-Wert innerhalb des Referenzbereichs eingestellt werden. Die dazu verwendete Dosis war 4,5 mg/Woche bzw. ab V 12 5,5 mg/Woche. Dies entspricht einer täglichen hGH-Dosis von 0,47 bzw. 0,57 mg⁴⁵.

Ab V 10 fiel eine Senkung der gemessenen Wirkspiegel auf. Der IGF-I-Wert blieb dabei jedoch stabil. Es traten zu keinem Zeitpunkt anti-MOD-4023- oder anti-hGH-Antikörper auf. Die Ursache dieser Senkung blieb unklar, von Seiten des Sponsors wurden keine Maßnahmen zur Aufklärung dieses Phänomens ergriffen.

⁴⁵ Der Netto-hGH-Gehalt von MOD-4023 beträgt 72,6 %.

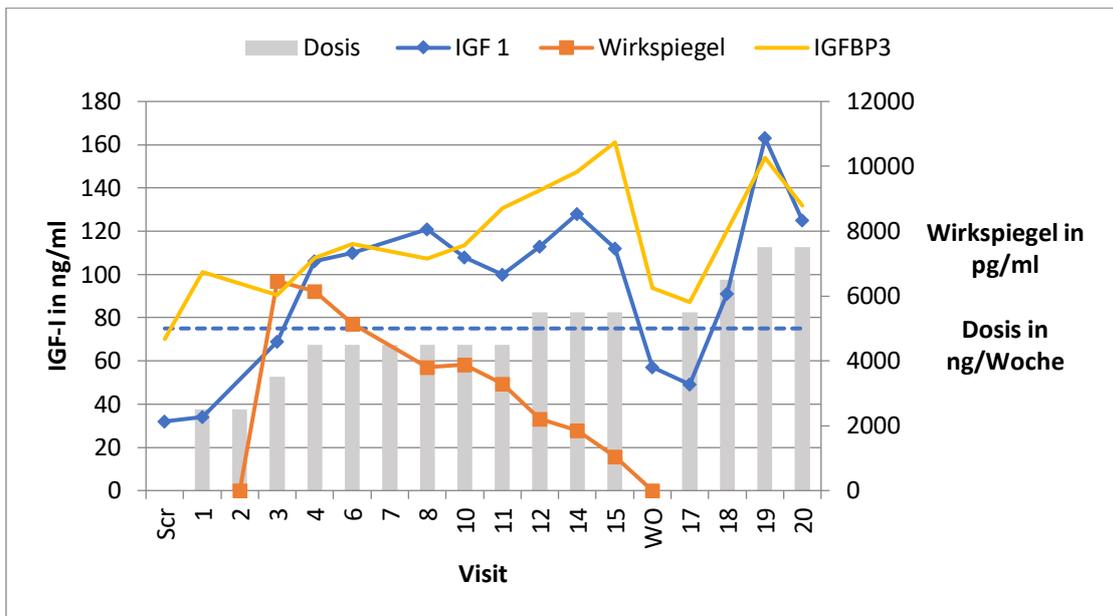


Abbildung 9: Dosis, MOD-4023-Wirkspiegel, IGF-I- und IGFBP-3⁴⁶-Werte bei Pat. IG
 WO = Wash-Out-Phase

Der untere IGF-I-Normwert (2,5te Perzentile gleichaltriger Männer) ist als blaue gestrichelte Linie dargestellt

Anmerkung: in der Verlängerungsphase der Studie wurde der Wirkspiegel nicht mehr bestimmt. Die Werte von V 5, 9 und 13 wurden nicht berücksichtigt, da sie 7 d nach Injektion bestimmt wurden, und nicht 3-4 d nach Injektion, wie die restlichen Messwerte.

b. Glukosestoffwechsel

Nüchtern-Blutzucker, Nüchtern-Insulinspiegel und HbA1c blieben stets innerhalb des Normbereichs⁴⁷. Es war ein lediglich angedeuteter Trend zur Erhöhung dieser Werte zu beobachten (Abbildung 10).

⁴⁶ Die Werte für IGFBP-3 in ng/ml wurden mit 2 multipliziert und auf die rechte vertikale Achse aufgetragen, um sie anschaulich darstellen zu können.

⁴⁷ Bei V 19 betrug der Nüchtern-BZ 104 mg/dl, und überschritt damit ein einziges Mal den Normbereich von <100 mg/dl.

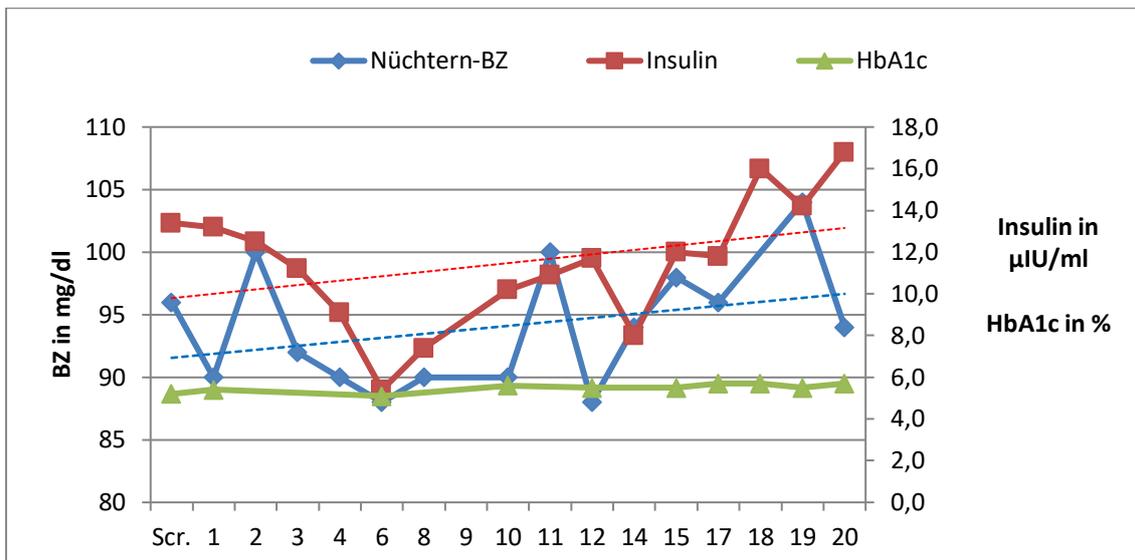


Abbildung 10: Parameter des Glukosestoffwechsels bei Patient IG

Es sind lineare Trendlinien für Insulin (rot) und Blutzucker (blau) eingefügt.

c. Lipidstoffwechsel

Unter MOD-4023 zeigte sich keine Veränderung der Lipidparameter bei Patient IG. LDL-Cholesterin war im gesamten Studienverlauf erhöht⁴⁸, Gesamt-Cholesterin meist ebenfalls (V 1, V 12-20). Triglyzeride waren nur bei V 1 und V 20 erhöht.

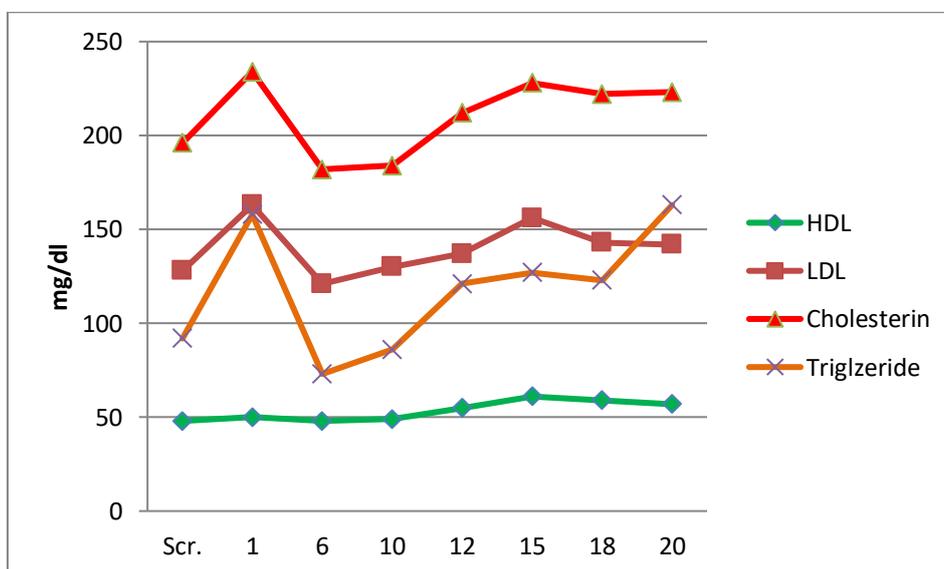


Abbildung 11: Lipidparameter bei Patient IG

⁴⁸ Der anzustrebende LDL-Cholesterin-Wert ist abhängig von individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren. In dieser Arbeit wurde der vom Labor vorgeschlagene Normbereich von < 99 mg/dl übernommen, höhere Werte sind jedoch nicht unbedingt als pathologisch zu betrachten.

d. Körperzusammensetzung

Der BMI von Patient IG blieb im Verlauf der Hauptstudie relativ konstant zwischen 34 und 35,3 kg/m². Während der Wash-Out-Phase stieg er von 34,8 kg/m² (V 15) auf 36,7 kg/m² (V 17) an. Anschließend blieb er konstant in diesem Bereich (36 - 36,9 kg/m²). Bei der WHR war ebenfalls keine Veränderung zu erkennen. Entsprechend dem BMI stieg der Hüftumfang über die Wash-Out-Phase von 108 cm auf 130 cm (V18), ansonsten blieben die Werte im Rahmen der Messgenauigkeit konstant.

Auch bei den DXA-Untersuchungen zeigte sich eine Zunahme der Fettmasse (siehe Abbildung 12 links). Der Körperfettanteil konnte nicht gesenkt werden (Abbildung 12 rechts). Er lag zwischen 37,5 % (V 10) und 40,2 % (V 20) und somit in der 20. Perzentile der geschlechtsspezifischen Altersgruppe. Das Android/Gynoid-Fettverhältnis war mit Werten über 1,0 deutlich erhöht, und lag weit über der Untergrenze der 10. Perzentile der geschlechtsspezifischen Altersgruppe (0,88).

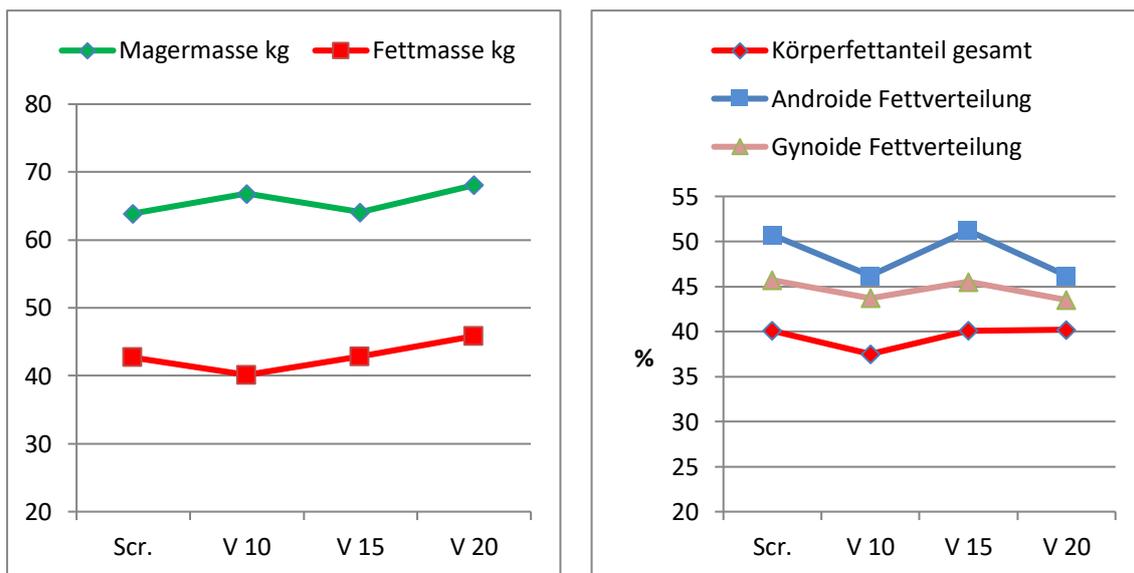


Abbildung 12: Magermasse, Fettmasse und Fettverteilung bei Patient IG

e. Knochendichte und Knochenstoffwechsel

Patient IG hatte beim Screening insgesamt eine BMD im unteren Bereich des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichs. Der durchschnittliche Z-Score über alle Messbereiche hinweg lag bei -0,3. Lediglich die Werte für den gesamten Femur und für den femoralen Trochanter major hatten einen positiven Z-Score. Im Studienverlauf ließ sich kein konsistenter Trend erkennen. Der Z-Score der Knochendichte im gesamten Körper nahm um 0,2 zu, der Z-Score der Lendenwirbel 1-4 nahm um -0,4 ab, am Femur

gab es keine relevante Veränderung (gesamter Femur Differenz -0,1). Bei den Werten für die Wirbelsäule von V 15 scheint es sich um eine Fehlmessung zu handeln, da sich die Werte von Screening und V 20 ähnelten, während die von V 15 unplausibel erhöht waren (Beispiel L 4, Z-Score: Screening -0,9; V 15 +0,5; V 20 -0,9).

Das Osteocalcin lag bei Patient IG beim Screening im oberen Normbereich (63,4 ng/ml; Normbereich: 14-70 ng/ml). Es stieg nach Beginn der Behandlungsphase geringfügig an, und lag dann bei allen folgenden Messungen außer V 12 knapp über dem Normbereich.

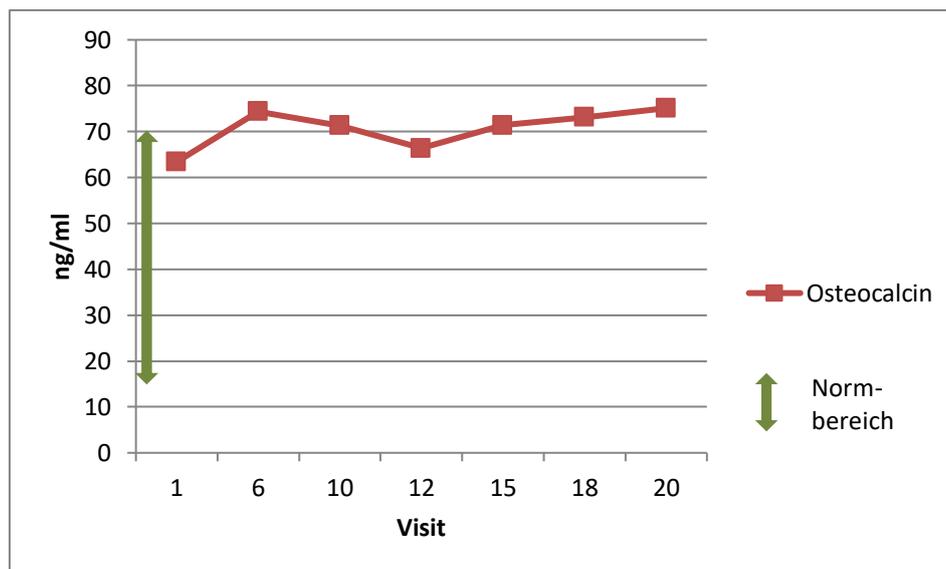


Abbildung 13: Osteocalcin bei Patient IG

f. Blutdruck

Da Hr. IG seine antihypertensive Medikation vor Studienvisiten nicht einnahm, zeigten sich bei fast allen Blutdruckmessungen erhöhte Werte. Im Studienverlauf ließ sich eine minimale Tendenz zur weiteren Blutdruckerhöhung erkennen.

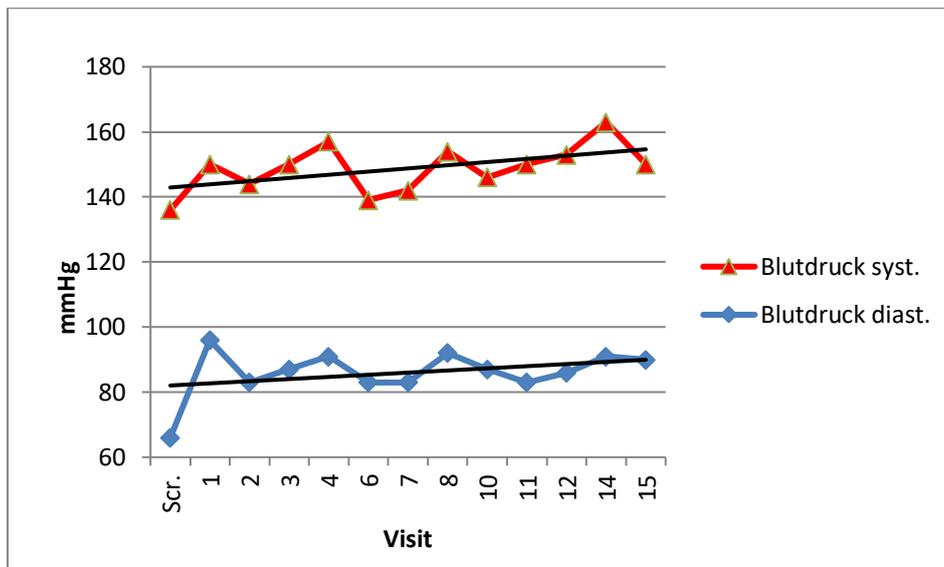


Abbildung 14: Blutdruck bei Patient IG

Es sind jeweils lineare Trendlinien dargestellt.

g. Lebensqualität

Patient IG gab in bei den QoL-AGHDA-Fragebögen bei V 1/ 10/ 15/ 20 jeweils 1/ 2/ 1/ 2 „JA“-Antworten. Die QoL war somit konstant gut.

h. Anwendungssicherheit

Bei den Laborwerten zeigte sich die bekannte chronische CK-Erhöhung mit Werten dauerhaft über 500 IU/l (Normbereich: 24 – 204 IU/l). Der mit 900 IU/l höchste CK-Wert wurde bei V 6 gemessen. Außerdem war die gGT erhöht, sie betrug bei V 1 173 IU/l (Normbereich: < 65 IU/l), und blieb auch im weiteren Verlauf erhöht.

Zur Abklärung der erhöhten Leberenzyme wurde bei V 15 eine Abdomensonografie durchgeführt. Sie erbrachte den Befund eines Gallenblasenschlicks⁴⁹. Dieser Befund war vorher nicht bekannt, und wurde als ein „möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes“ Ereignis gewertet.

Außer den genannten gab es keine weiteren klinisch signifikanten pathologischen Laborwerte. Die körperlichen Untersuchungen und die 12-Kanal-EKGs erbrachten keine klinisch signifikanten pathologischen Ergebnisse. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen Hinweis auf erhöhten intrakraniellen Druck.

⁴⁹Zudem fielen eine nicht vorbekannte geringgradige Leberverfettung, geringgradige Splenomegalie, und Pankreaslipomatose auf, die jedoch alle als „ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation“ gewertet wurden.

Folgende Ereignisse wurden als „nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ gewertet: eine Infektionen der oberen Atemwege, eine Gastroenteritis, eine Konjunktivitis, Fieber (vermutlich im Rahmen einer viralen Infektion).

i. Injektionserfahrung

Es wurden 52 Patiententagebücher von Patient IG erfasst. 8-mal gab er brennenden Schmerz als Begleiterscheinung an, die durchschnittliche Schmerzintensität lag bei 1,29/10, der maximale angegebene Schmerz bei 4/10.

3.2.3 Ergebnisse von Patientin AM

Bei der Darstellung der Ergebnisse von Patientin AM wird die Antikörper-Testung an den Anfang gestellt, da in diesem Fall eine Betrachtung der Wirksamkeitsparameter ohne diesen Kontext nicht sinnvoll ist.

a. Antikörper

Bei Patientin AM lagen zum Screening keine anti-hGH-Antikörper vor. Bei V 5 wurden erstmals anti-MOD-4023-Antikörper nachgewiesen. Die Bindungsspezifität wurde bestimmt, und betrug 55 % mit dem gesamten MOD-4023-Molekül, 6 % mit dem C-terminalen-Peptid (CTP), und 71 % mit dem hGH-Teil des Moleküls. Der Titer betrug 1250. Im Verlauf der Studie bis V 13 kristallisierte sich der hGH-Teil weiter als das entscheidende Antigen heraus (Spezifität 87 %), die Bindungsspezifität an MOD-4023 insgesamt betrug 79 % bei einem Titer von 31.250.

Es scheint dabei, als hätten die Antikörper nicht nur die Bindung von MOD-4023 an den GH-Rezeptor und somit die pharmakodynamische Wirkung verhindert (siehe unten), sondern auch die Pharmakokinetik deutlich verändert, oder aber die Messung des Wirkspiegels beeinträchtigt. So wurde bei Patientin AM von V 6-11 bei vergleichbarer Dosis ein 3-10-mal höherer Wirkspiegel gemessen als bei den anderen Patienten. Erst ab V 12 sank der Wert wieder unter 10.000 pg/ml, und damit in einen mit den anderen Patienten vergleichbaren Bereich.

b. Somatotrope Achse

Die Wirkung von MOD-4023 war bei Patientin AM aufgrund der Antikörperbildung deutlich reduziert, wenn nicht gänzlich aufgehoben. Anfangs stieg das IGF-I in einem mit den anderen Patienten vergleichbaren Maß an, von 59 ng/ml (-2,63 SDS) beim

Screening auf 164 ng/ml (-0,05 SDS) bei V 7. Nach diesem Zeitpunkt jedoch konnte der Zielbereich nicht mehr erreicht werden. Das IGF-I lag am Ende der Behandlungsphase (V 15) bei einer Dosis von 14,5 mg/Woche mit 46 ng/ml niedriger als beim Screening (59 ng/ml). Zum Wert nach dem Wash-Out (44 ng/ml) bestand quasi kein Unterschied mehr.

In Abb. 14 wird zum einen deutlich, wie bei Frau AM der IGF-I-Wert (schwarz) trotz konstant gesteigerter Dosis (graue Balken) abnimmt, während der Antikörpertiter (rot) ansteigt. Zum anderen ist ersichtlich, wie der Wirkspiegel bei Fr. AM (blau) zunächst deutlich über den Mittelwert der Wirkspiegel der anderen Patienten ansteigt, um ab V 12 wieder darunter abzufallen.

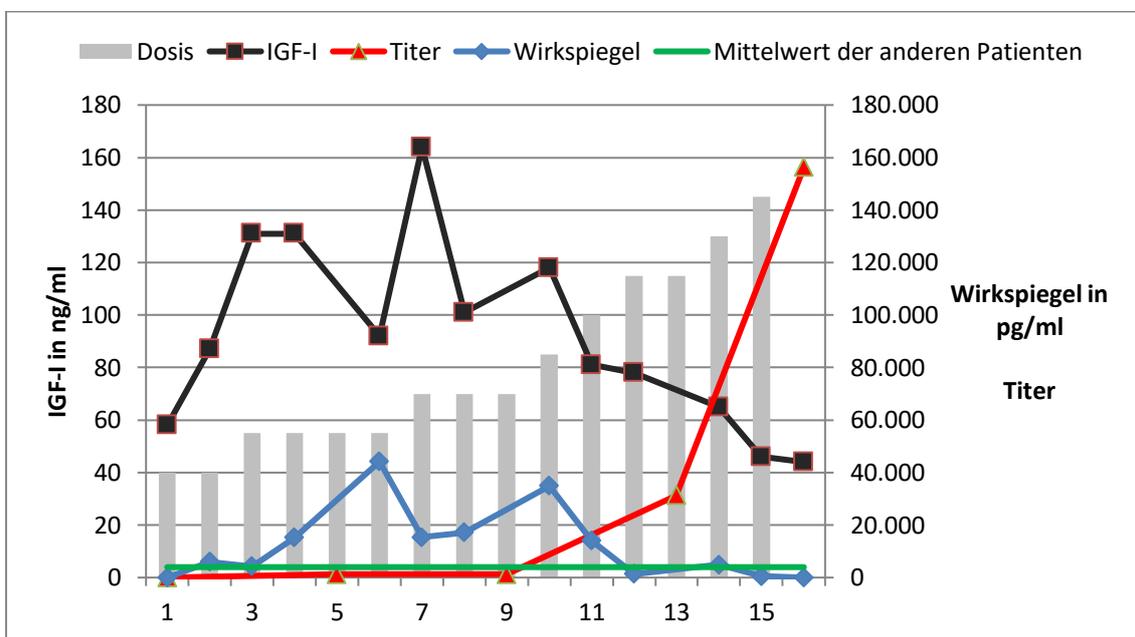


Abbildung 15: Auswirkungen der Antikörperbildung bei Patientin AM

Die Wirkspiegel bei V 5, 9 und 13 wurden nicht berücksichtigt, da sie 7 d nach Injektion bestimmt wurden, und nicht 3-4 d nach Injektion, wie die restlichen Messwerte.

c. Glukosestoffwechsel

Beim Nüchtern-Blutzucker, Nüchtern-Insulinspiegel und HbA1c waren keine Trends zu erkennen. Während BZ und HbA1c immer im Normbereich lagen, lag der Insulinspiegel beim Screening, V 3 und 15 über dem Normbereich von < 24,9 µIU/ml.

d. Lipidstoffwechsel

Unter MOD-4023 war keine Veränderung der Lipidparameter bei Patientin AM zu erkennen. Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin blieben etwa konstant, die Triglyzerid-Werte waren stärkeren Schwankungen unterworfen. LDL-Cholesterin lag stets über dem Normbereich von $< 99 \text{ mg/dl}$ ⁵⁰, Triglyzeride waren bei der Hälfte der Messungen erhöht.

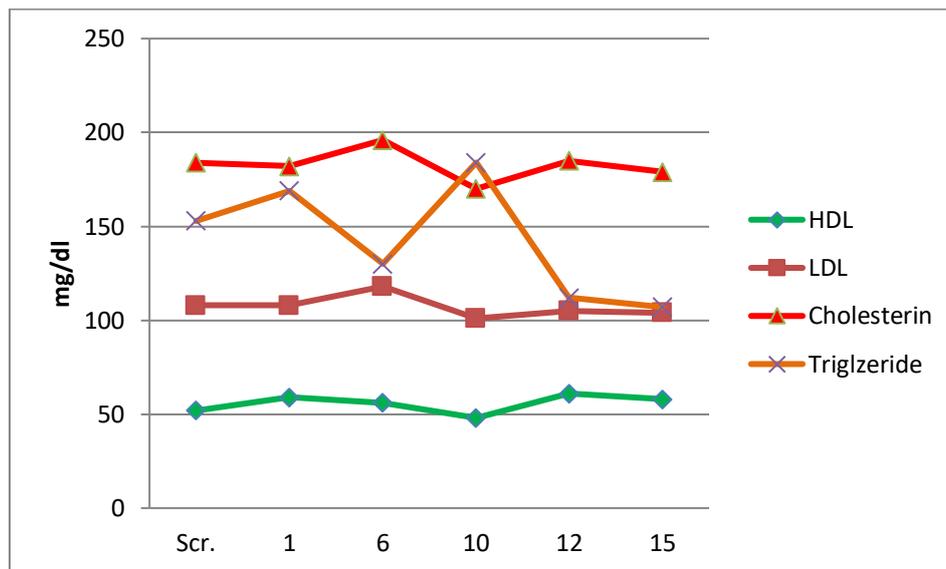


Abbildung 16: Lipidparameter bei Patientin AM

e. Körperzusammensetzung

Bei Patientin AM waren keine relevanten Veränderungen des BMI zu beobachten. Er blieb im Bereich von $24,5 - 25,7 \text{ kg/m}^2$. Die WHR blieb ebenfalls konstant. Während die Fettmasse in den DXA-Untersuchungen insgesamt konstant blieb, zeigte sich sogar eine leichte Abnahme der Magermasse (siehe Abbildung 17 links). Der Körperfettanteil lag zwischen $47,0 \%$ (V 1) und $48,5 \%$ (V 10) und somit in der 10. Perzentile der geschlechtsspezifischen Altersgruppe. Das Android/Gynoid-Fettverhältnis war mit Werten von $0,98$ extrem erhöht, und lag weit über der Untergrenze der 10. Perzentile der geschlechtsspezifischen Altersgruppe ($0,47$).

⁵⁰ Der anzustrebende LDL-Cholesterin-Wert ist abhängig von individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren. In dieser Arbeit wurde der vom Labor vorgeschlagene Normbereich von $< 99 \text{ mg/dl}$ übernommen, höhere Werte sind jedoch nicht unbedingt als pathologisch zu betrachten.

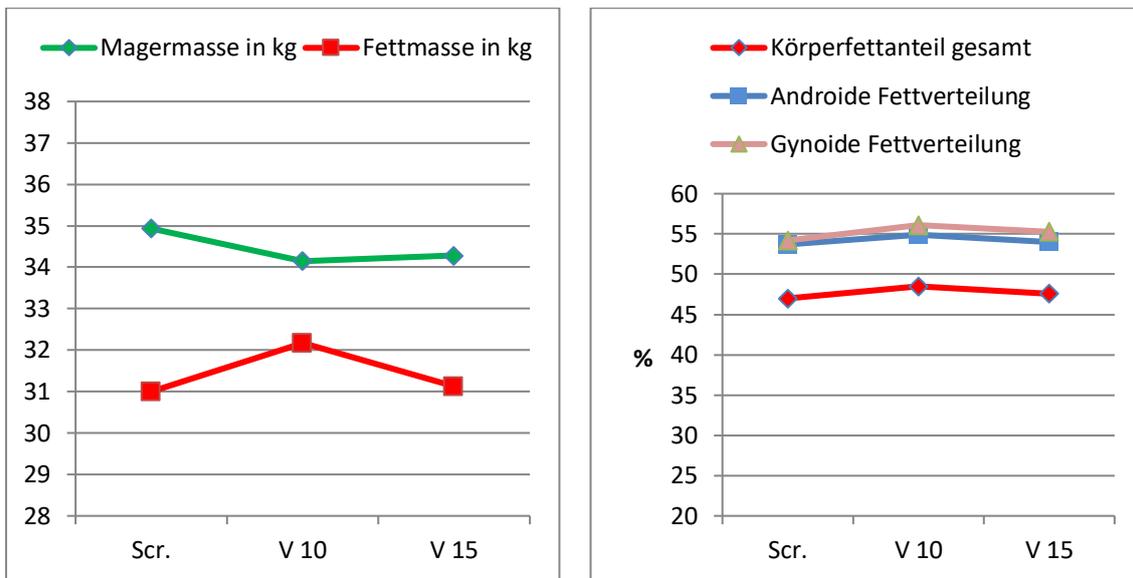


Abbildung 17: Magermasse, Fettmasse und Fettverteilung bei Patientin AM

f. Knochendichte und Knochenstoffwechsel

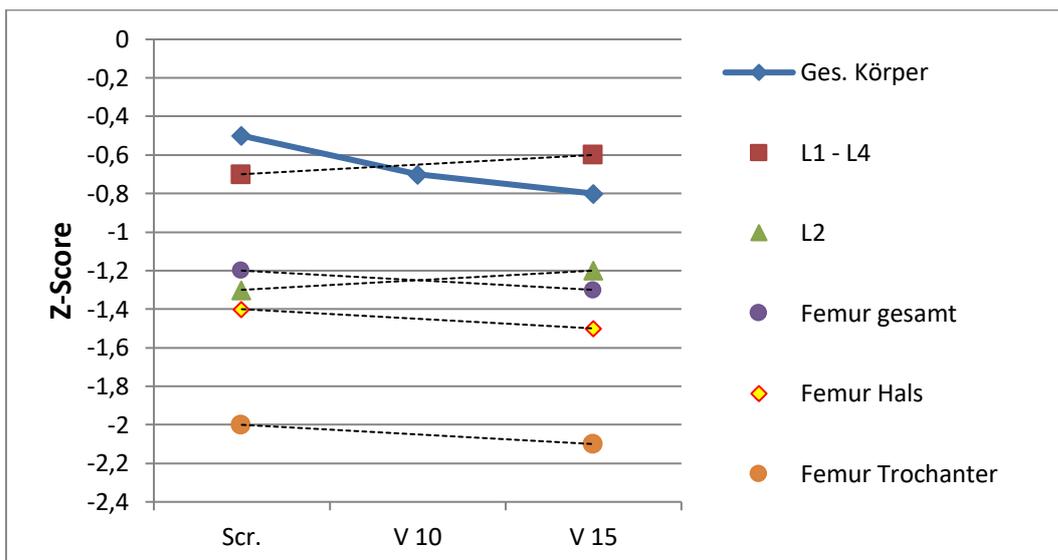


Abbildung 18: Knochendichte bei Patientin AM⁵¹

Patientin AM hatte beim Screening eine BMD unterhalb des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichs. Der durchschnittliche Z-Score über alle Messbereiche hinweg lag bei -1,2. Für die Knochendichte im Bereich des Trochanter major betrug der Z-Score -2,0. Im Studienverlauf änderten sich die Werte nur minimal (Differenz +/- 0,1), lediglich der Wert für Knochendichte im gesamten Körper nahm um

⁵¹ Anmerkung: es wird zur Übersichtlichkeit nur der Lendenwirbel mit der niedrigsten Knochendichte einzeln dargestellt, in diesem Fall L 2.

0,3 ab (von -0,5 auf -0,8). Osteocalcin lag immer im Normbereich von 11 – 46 ng/ml. Zu erkennen war jedoch ein deutlicher Anstieg nach dem Behandlungsbeginn.

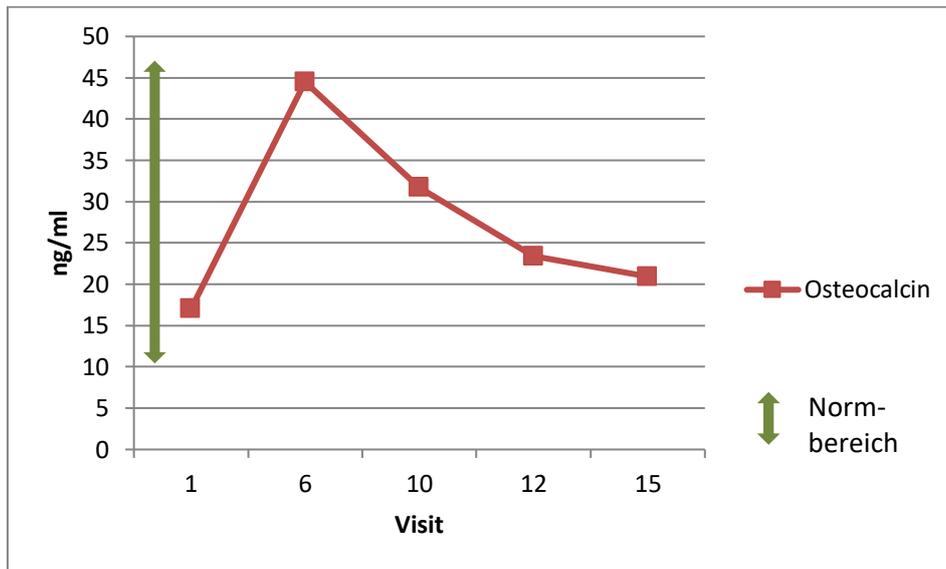


Abbildung 19: Osteocalcin bei Patientin AM

g. Blutdruck

Bei den gemessenen Blutdrücken (systolisch und diastolisch) traten keine pathologischen Werte auf.

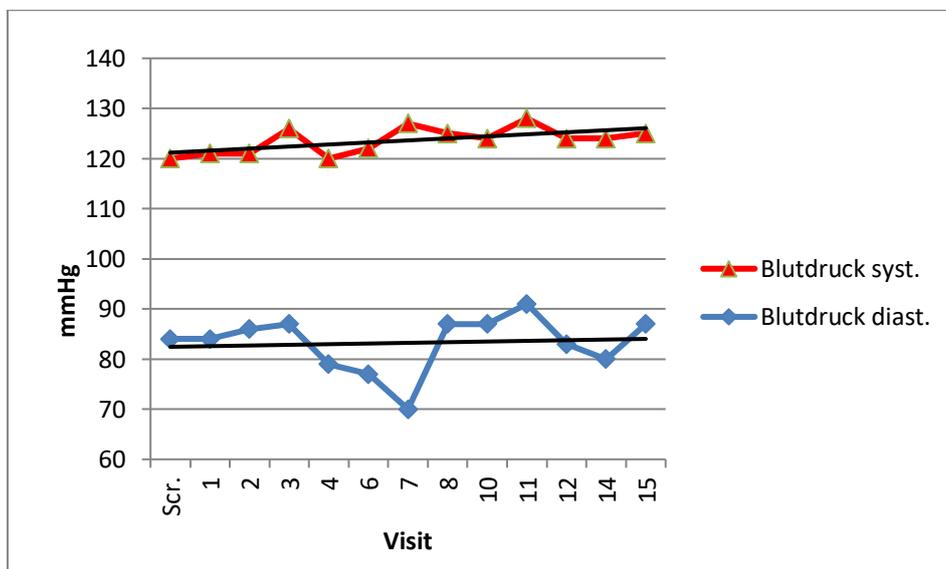


Abbildung 20: Blutdruck bei Patientin AM

Es sind jeweils lineare Trendlinien dargestellt.

h. Lebensqualität

Patientin AM gab bei den QoL-AGHDA-Fragebögen bei V 1/ 10/ 15 jeweils 5/ 2/ 4 „JA“-Antworten. Die QoL war somit reduziert, ein klarer Trend zur Besserung ließ sich nicht erkennen.

i. Anwendungssicherheit

Es gab ein als „möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ gewertetes Ereignis: zwischen V1 und V2 trat bei Fr. AM zwei Wochen lang ein Pruritus am ganzen Körper auf, es kam nach der Injektion zu einer 8 Tage anhaltenden Rötung, um die Injektionsstelle herum traten 4-5 rötliche Papulae, teils konfluierend, auf erwärmter und geröteter Haut auf. Im Verlauf der Studie nahm der Ganzkörper-Pruritus ab und beschränkte sich auf die jeweilige Injektionsstelle, hielt dort aber jeweils 2 Wochen an nach jeder Injektion an. Die seit Kindesalter bestehende atopische Dermatitis der Patientin verschlechterte sich klinisch im Verlauf der Studie. Zu Studienbeginn bestanden keine Ekzeme, im Verlauf traten Ekzeme mit starkem Pruritus an den Armbeugen auf.

Folgende Ereignisse wurden als „nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ gewertet: zwei Infektionen der oberen Atemwege, eine allergische Reaktion nach Einnahme von Nahrungsmitteln mit bekannter bestehender Allergie, eine allergische Reaktion der Atemwege nach Genuss eines Kaugummis.

Außer den bereits beschriebenen Antikörpern traten an pathologischen Laborwerten lediglich bei V 1 und 5 erhöhte Leukozyten auf. Die körperlichen Untersuchungen und die 12-Kanal-EKGs erbrachten ebenfalls keine klinisch signifikanten pathologischen Ergebnisse. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen Hinweis auf erhöhten intrakraniellen Druck.

j. Injektionserfahrung

Es wurden 53 Patiententagebücher von Patientin AM erfasst. 18-mal gab sie brennenden Schmerz als Begleiterscheinung an, die durchschnittliche Schmerzintensität lag bei 2,13/10, der maximale angegebene Schmerz bei 5/10. Da die Patientin Injektionen in den Oberschenkel als schmerzhaft empfand, injizierte sie nur noch abdominal.

3.2.4 Zusammenfassung

Der im Studienprotokoll definierte primäre Endpunkt, die Reduktion der Fettmasse, konnte bei einem von drei Patienten erreicht werden. Die Wirkung von MOD-4023 auf andere Parameter der Körperzusammensetzung war ebenfalls gemischt und nicht eindeutig. Die Wirksamkeit bezüglich der Erhöhung der IGF-I und IGFBP-3-Spiegel war jedoch eindeutig ersichtlich. Die Patienten IG und IS waren nach der Aufdosierungsphase ab V 4 bzw. 6 bezüglich des GHD adäquat therapiert. Bei Patientin AM war dies aufgrund der Antikörperbildung allerdings nicht möglich (Abbildung 21):

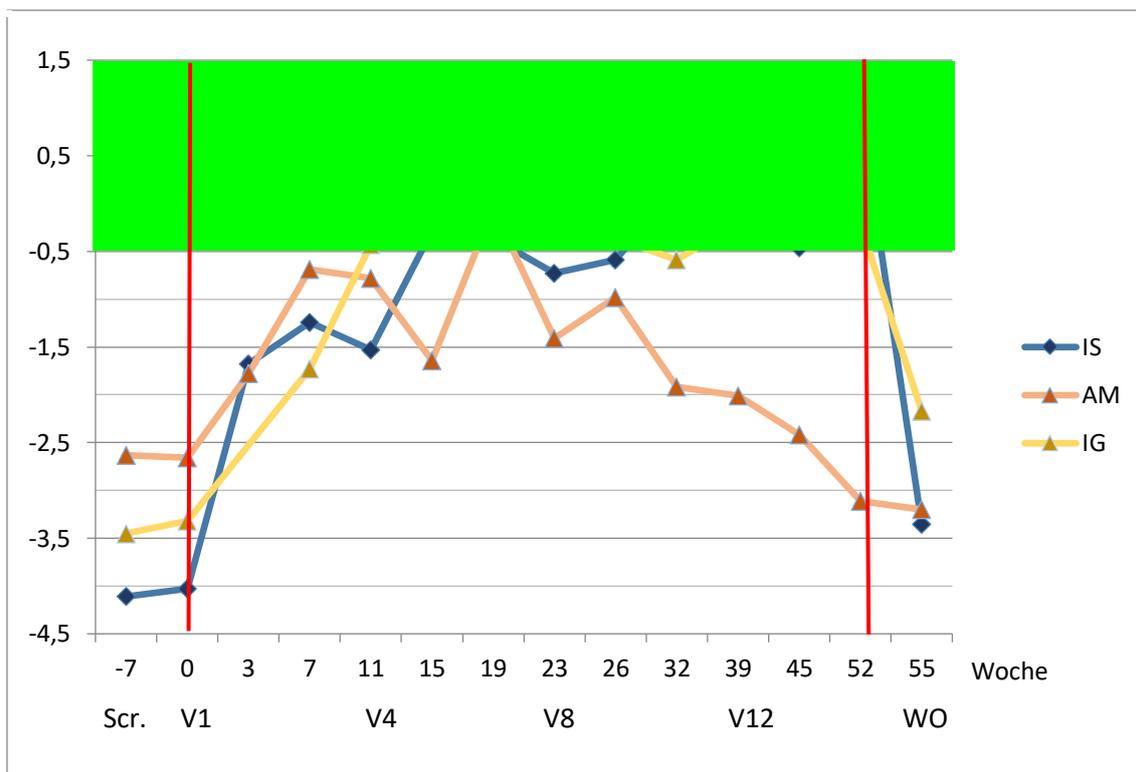


Abbildung 21: Verlauf der IGF-I-SDS aller Patienten in der Hauptphase

Die roten senkrechten Linien markieren Beginn und Ende der Behandlungsphase. Der grün hinterlegte Bereich stellt den IGF-I-Zielbereich dar (-0,5 bis +1,5 SD).

Es traten keine ernstern Nebenwirkungen auf. Es gab drei Ereignisse, die möglicherweise in Zusammenhang mit dem Studienpräparat standen: gereizte Stimmung nach Injektion, das Auftreten von Gallenblasenschlick, und eine möglicherweise allergische Hautreaktion bei Antikörperbildung, die mit einer klinischen Verschlechterung der vorbestehenden atopischen Dermatitis einherging. Alle Patienten gaben an, mit dem Präparat bezüglich der Handhabung zufrieden zu sein, und es den herkömmlichen GH-Präparaten zu bevorzugen.

3.3 Ergebnisse der Teva-Studie

3.3.1 Ergebnisse von Patient LK

a. Somatotrope Achse

Albutropin® zeigte eine gute Wirkung auf die IGF-I-Sekretion. Nach der Wash-Out-Phase lag das IGF-I bei Patient LK bei 66 ng/ml (-1 SDS). Ab V 5 lag es im Zielbereich⁵². Die dazu verwendete Albutropin®-Dosis von 7,84 mg/Woche entspricht einer Genotropin®-Dosis von 0,28 mg/d, und damit etwa der Dosis von 0,3 mg/d, mit der der Patient vor dem Studieneinschluss eingestellt war.

Im Wochenprofil zeigte sich ein schneller IGF-I-Anstieg nach der Injektion, von 109 ng/ml auf 140 ng/ml (IGF-I-Peak) innerhalb eines Tages (Anstieg: 31 ng/ml/24h). Das IGF-I blieb im ganzen Wochenverlauf im Zielbereich.

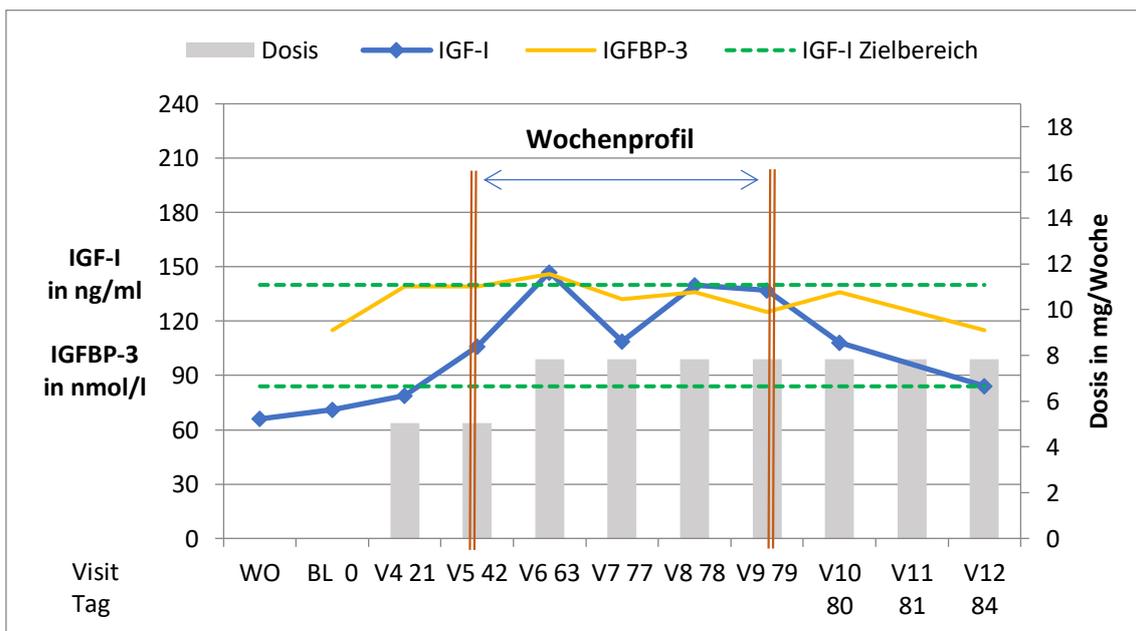


Abbildung 22: Albutropin®-Dosis, IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Patient LK

WO = Wash-Out-Phase, BL=Baseline

Zu beachten sind die Zeitangaben in Tagen. Von V 7 bis V 12 wurde ein Wochenprofil erstellt, mit IGF-I Messung vom Injektionstag (Tag 77) bis 7 Tage nach Injektion (Tag 84). V 16 fand am 1. Tag post-dose statt, die restlichen Visiten am 7. Tag post-dose.

⁵² Der Zielbereich war für die Teva-Studie als +/- 0,5 SDS des Screeningwerts definiert. Im Fall von Hr. KL entsprach das auch als +/- 0,5 SDS des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwertes.

b. Sekundäre Wirkungsparameter

Nüchtern-Blutzucker und HbA1c blieben stets innerhalb des Normbereichs. Cholesterin war von Beginn an erhöht, es war keine Veränderung unter Albutropin® erkennbar.

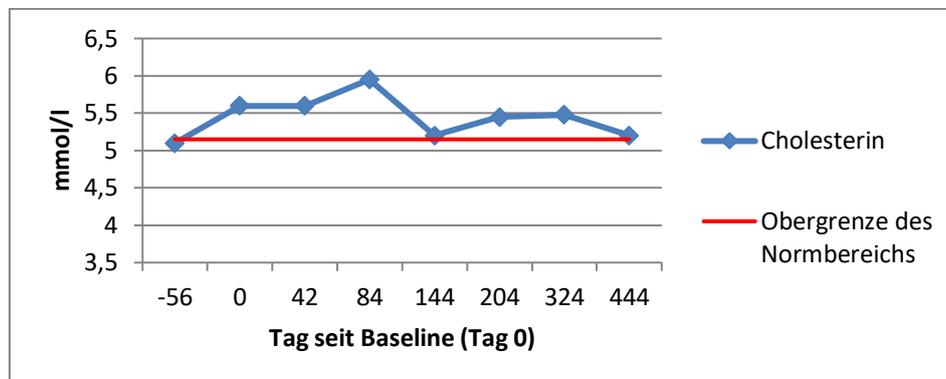


Abbildung 23: Cholesterin bei Patient LK

Auch beim BMI war kein Trend zu beobachten. Er blieb im Bereich von 28,1 – 28,8 kg/m².

c. Blutdruck

Bei den gemessenen Blutdrücken (systolisch und diastolisch) traten keine pathologischen Werte auf. Die Werte veränderten sich im Studienverlauf nicht.

d. Lebensqualität und Injektionserfahrung

Patient LK gab in allen neun QoL-AGHDA-Fragebögen 0 „JA“-Antworten, also eine optimale Lebensqualität, an. Nach der Wash-Out-Phase gab er an, während der Therapiepause eine verstärkte Müdigkeit nachmittags bemerkt zu haben. Bei allen 5 Fragebögen zur Injektionserfahrung bewertete er diese bestmöglich, allerdings gab er auch jedes Mal an, zwischen Genotropin® und Albutropin® bezüglich der Injektionserfahrung keine Präferenz zu haben.

e. Anwendungssicherheit

Bei Patient LK traten keine klinisch signifikanten pathologischen Laborwerte auf. Die körperlichen Untersuchungen und die 12-Kanal-EKGs erbrachten ebenfalls keine klinisch signifikanten pathologischen Ergebnisse. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen Hinweis auf erhöhten intrakraniellen Druck. Es gab keine unerwünschten Ereignisse im Studienverlauf.

3.3.2 Ergebnisse von Patient OD

a. Somatotrope Achse

Albutropin® zeigte eine gute Wirkung auf die IGF-I-Sekretion. Nach der Wash-Out-Phase lag das IGF-I bei 46 ng/ml (-2 SDS), ab V 7 war es im Zielbereich > 102 ng/ml. Die zur erfolgreichen Einstellung verwendete Albutropin®-Dosis von 12,32 mg/Woche (ab V 8) entspricht einer Genotropin®-Dosis von 0,44 mg/d, und damit etwa der Dosis von 0,4 mg/d, mit der der Patient vor dem Studieneinschluss eingestellt war.

Im Wochenprofil zeigte sich ein deutlicher IGF-I-Anstieg nach der Injektion. Der IGF-I-Peak wurde nach 2 Tagen erreicht. Das IGF-I stieg in diesem Zeitraum von 102 auf 172 ng/ml (Anstieg: 35 ng/ml/24 h; 30 ng/ml in den ersten 24 h). Der IGF-I-Zielbereich wurde beim Peak knapp überschritten.

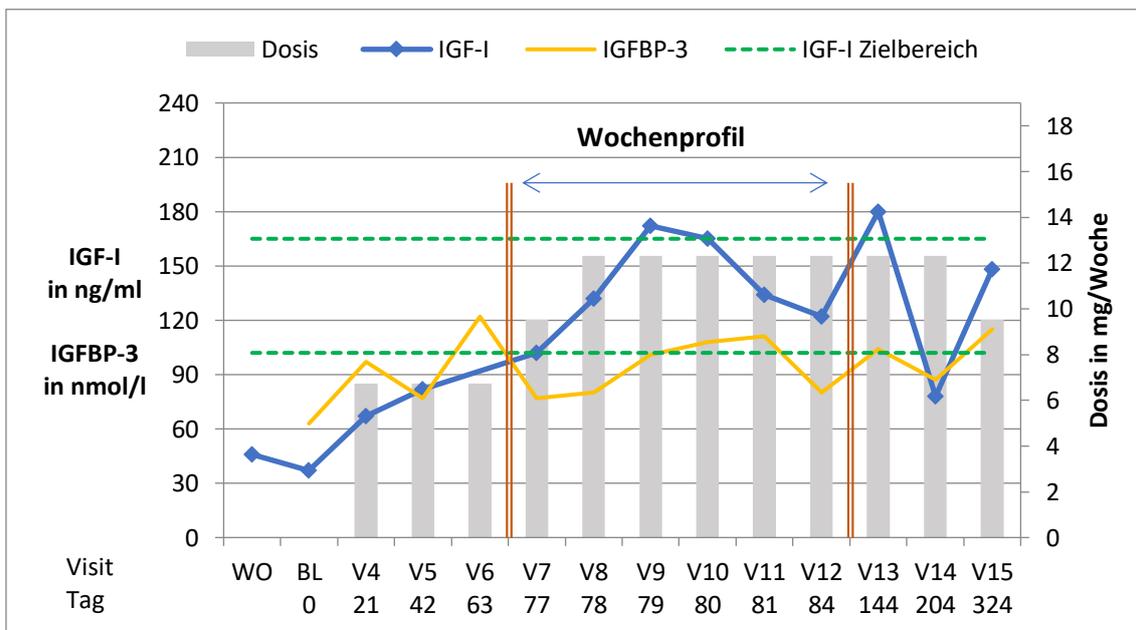


Abbildung 24: Albutropin®-Dosis, IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Patient OD

WO = Wash-Out-Phase, BL=Baseline

Zu beachten sind die Zeitangaben in Tagen. Von V 7 bis V 12 wurde ein Wochenprofil erstellt, mit IGF-I Messung vom Injektionstag (Tag 77) bis 7 Tage nach Injektion (Tag 84).

b. Sekundäre Wirkungsparameter

Nüchtern-Blutzucker und HbA1c blieben innerhalb des Normbereichs, es war keine Veränderung unter Albutropin® erkennbar. Beim Cholesterin ließ sich im

Studienverlauf ein vermeintlicher Trend zur Senkung der Werte erkennen, bei der letzten Messung (V15) zeigte sich aber ein wie zu Studienbeginn erhöhter Wert.

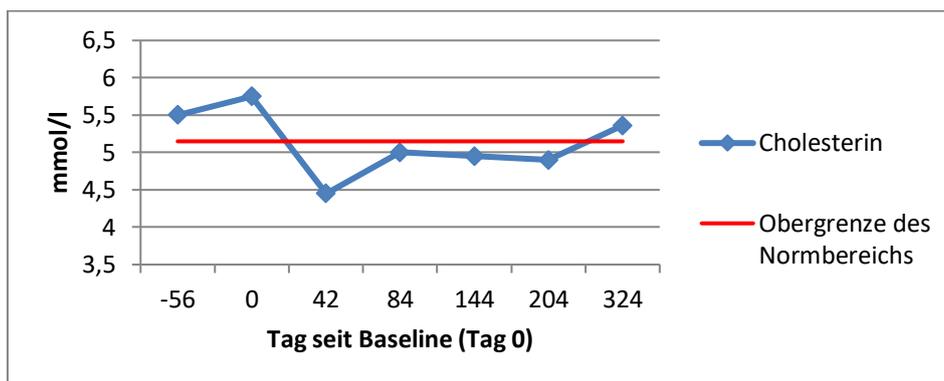


Abbildung 25: Cholesterin bei Patient OD

Auch beim BMI war keine Veränderung zu beobachten. Er blieb im Bereich von 26,1 - 27,9 kg/m².

c. Blutdruck

Bei den gemessenen Blutdrücken traten zweimal erhöhte Werte auf (über 140 mmHg systolisch). Es war kein Einfluss der Studienmedikation erkennbar.

d. Lebensqualität und Injektionserfahrung

Patient OD gab in allen neun QoL-AGHDA-Fragebögen 0 „JA“-Antworten, also eine optimale Lebensqualität, an. Nach der Wash-Out-Phase gab er an, überhaupt keine Veränderung bemerkt zu haben. Bei allen 5 Fragebögen zur Injektionserfahrung bewertete er diese bestmöglich, und gab jedes Mal an, das Albutropin® bezüglich der Injektionserfahrung dem Genotropin® vorzuziehen.

e. Anwendungssicherheit

Bei Patient OD traten keine klinisch signifikanten pathologischen Laborwerte auf. Die körperlichen Untersuchungen und die 12-Kanal-EKGs erbrachten ebenfalls keine klinisch signifikanten pathologischen Ergebnisse. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen Hinweis auf erhöhten intrakraniellen Druck. Es gab zwei unerwünschte Ereignisse, die als „nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ gewertet wurden: eine Influenza-Erkrankung und eine virale Infektion der oberen Atemwege.

3.3.3 Zusammenfassung

Die Wirkung von Albutropin® auf den primären Endpunkt, nämlich die Veränderung des IGF-I-Wertes im Vergleich zum unbehandelten Zustand, war eindeutig zu belegen. Bei den sekundären Endpunkten war keine Wirkung auf Cholesterinwert, BMI oder Lebensqualität nachzuweisen. Die benötigte Albutropin®-Dosis entsprach ziemlich genau dem Äquivalent der davor verwendeten Genotropin®-Dosis. Compliance und Patientenzufriedenheit mit der wöchentlichen Injektion waren optimal.

3.4 Ergebnisse der Genexine-Studie

3.4.1 Ergebnisse von Patient OD

a. Somatotrope Achse

Patient OD hatte beim Screening ein IGF-I von 59 ng/ml (-1,67 SDS). Er wurde mit 0,3 mg/kg KG GX-H9 alle 14 Tage behandelt. Dies waren bei einem Körpergewicht von 76,1 kg 22,83 mg. Abbildung 26 zeigt den Verlauf der IGF-I- und IGFBP-3-Werte in den 14 Tagen nach der ersten Injektion. Als IGF-I-Normbereich sind die 2,5te und 97,5te Perzentile des alters- und geschlechtsspezifischen Vergleichskollektivs markiert.

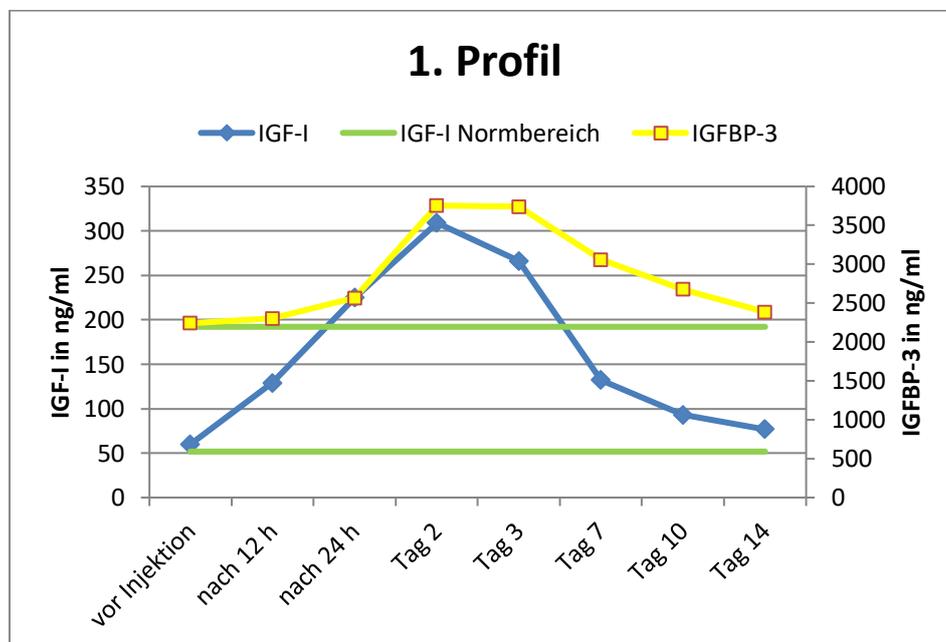


Abbildung 26: 14 d-Profil I von IGF-I und IGFBP-3

Ein zweites 14-Tages-Profil wurde nach der letzten Injektion in Woche 11 durchgeführt.

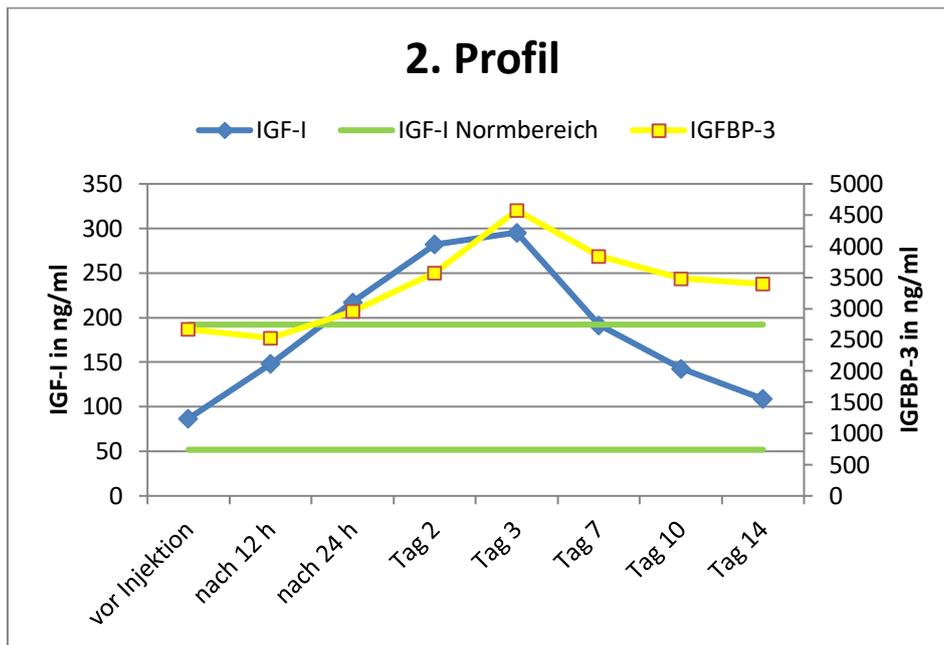


Abbildung 27: 14 d-Profil II von IGF-I und IGFBP-3

Es zeigte sich eine starke Stimulation der IGF-I- und IGFBP-3 Sekretion durch GX-H9. Der IGF-I-Peak wurde nach 2 bzw. 3 Tagen erreicht. Der IGF-I-Anstieg in den 24 h nach Injektion betrug 165 bzw. 130 ng/ml. Der Mittelwert der in diesen 14 Tagen gemessenen IGF-I-Werte (161 bzw. 184 ng/ml) lag bei beiden Durchgängen knapp unter der 97,5ten Perzentile (192 ng/ml). Diese Obergrenze wurde jedoch von Tag 1 bis circa Tag 6 überschritten.

Im restlichen Studienverlauf wurden die Werte stets 3 Tage nach der Injektion, also etwa zum Zeitpunkt des Peaks bestimmt. Dementsprechend lagen alle gemessenen IGF-I-Werte oberhalb der Normbereichs.

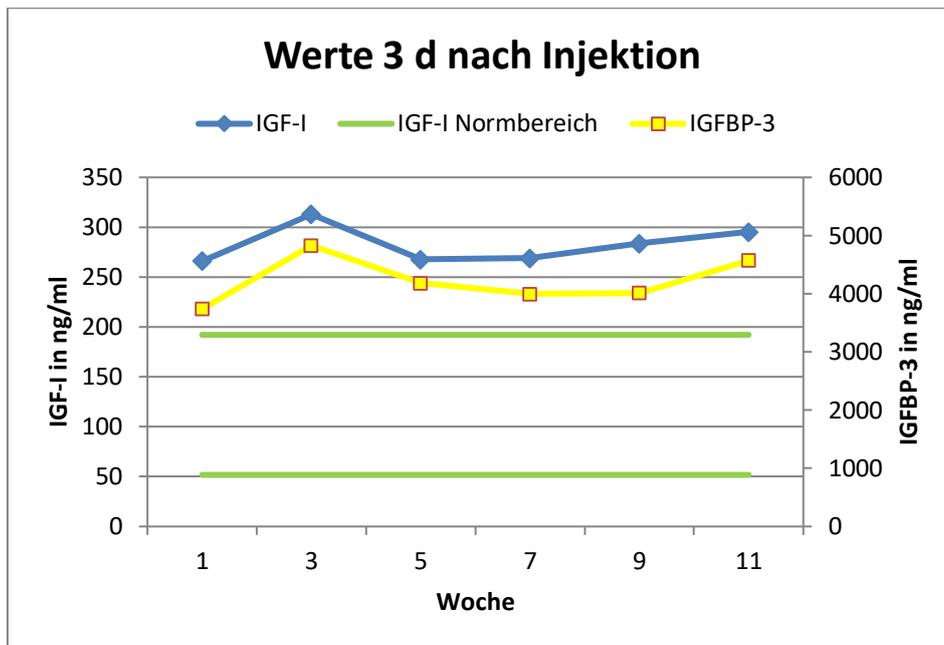


Abbildung 28: IGF-I-Werte im Studienverlauf, gemessen 3 d nach Injektion

b. Lebensqualität und Injektionserfahrung

Hr. OD gab nach der einmonatigen Wash-Out-Phase an, keine Veränderung durch das Fehlen von GH bemerkt zu haben. Am 8. Tag nach Behandlungsbeginn berichtete er jedoch, eine größere Leistungsfähigkeit zu verspüren, sowie wacher und aufmerksamer zu sein. Das zwei-wöchige Injektionsintervall empfände er als sehr angenehm, und würde es einem einwöchigen Intervall vorziehen.

c. Anwendungssicherheit

Es traten keine unerwünschten Ereignisse oder klinisch signifikanten pathologischen Befunde auf. Anti-GX-H9-Antikörper traten nicht auf.

3.4.2 Zusammenfassung

GX-H9 war in der Lage, auch bei einem Injektionsintervall von 14 Tagen das IGF-I in der zweiten Woche nach Injektion im Normbereich zu halten (primärer Endpunkt). Nachteil dieser starken Stimulierung war eine Übersekretion in der ersten Woche, wo der Wert zumindest für einige Tage über dem Normbereich lag. Bezüglich der Anwendungssicherheit (sekundärer Endpunkt) haben sich bei unserem Patienten keine Probleme ergeben.

3.5 Ergebnisse des Fragebogens

Alle Angaben und Berechnungen zur Compliance beziehen sich nur auf Patienten, die aktuell GH substituierten.

a. Compliance

46/70 (66%) Patienten substituierten aktuell GH, 24/70 (34%) Patienten hatten keine GH-Therapie. Der häufigste Grund, warum eine GH-Substitution vom Patienten abgelehnt wurde, war die Angst vor Nebenwirkungen (n=9). Weiterhin wurde angegeben, dass der Nutzen der GH-Therapie vom Patienten als gering eingeschätzt wird (n=6), oder dass der Patient sich nicht ausreichend über Therapie und Krankheit informiert fühlt (n=5). 2 mal wurde angegeben, dass das tägliche Spritzen zu unangenehm sei. Bei 7 der Patienten ohne Therapie lag laut eigener Aussage eine Kontraindikation gegen GH vor, diese war meist die Größenzunahme eines Tumors.

Die Frage, wie oft die GH-Spritze vergessen werde, beantworteten 41% der Patienten mit „nie“, 35% mit „< ein Mal pro Monat“. 18% gaben an, sie „< ein Mal pro Woche“ zu vergessen, 6% „2-3 Mal pro Woche“. Somit gaben etwa drei Viertel der Befragten eine gute Compliance an. 80% ließen „nie“ eine Spritze aufgrund des subjektiven Gesundheitsgefühls bzw. dem Fehlen von Krankheitssymptomen aus. 76% gaben an, auch im Fall einer Erkrankung „nie“ eine GH-Dosis auszulassen. 94% haben noch „nie“ eine Spritze ausgelassen, weil sie sich nach der Spritze schlechter fühlen.

Bis auf einen gaben alle Patienten an, das GH abends zu injizieren. Nur 10% aller Befragten gaben an, die GH-Therapie als Belastung zu empfinden. 27% fühlten sich „gelegentlich“ belastet, 63% verneinten dies. Ein Problem scheint allerdings die Situation auf Reisen zu sein. So gaben 18% an, dabei „oft“ oder „meistens“ die GH-Spritze zu vergessen (jeweils 35 % „nie“ oder „selten“, 12 % gelegentlich). Zudem wurde bei der Frage, ob die GH-Therapie als Belastung empfunden würde, mehrfach handschriftlich „auf Reisen“ oder „im Urlaub“ notiert.

b. Subjektive GH-Wirkung, Wissen über GHD

Die Mehrheit der Patienten mit GH-Therapie gab an, im Tagesverlauf keinen Unterschied zu spüren, wenn am Vorabend GH gespritzt wurde oder nicht (76%). Langfristig allerdings meinten 40 % einen Unterschied zu bemerken, wenn sie GH substituierten oder nicht, nur 15% bemerkten keinen Unterschied, 45% wussten es

nicht. Etwa die Hälfte der Patienten (52%) schätzte den Einfluss von GH auf Gesundheit und QoL als „groß“ ein, 8% als „gering“, 40% gaben „ich weiß nicht“ an. Knapp die Hälfte der Patienten (47%) schätzte den Einfluss von GH auf Figur und äußere Erscheinung als „positiv“ ein, 11% als „negativ“, 42% gaben „kein Einfluss“ an. Bei der Frage nach den Auswirkungen von GHD konnten 29/70 (41%) keine (korrekte) Angabe machen. Am häufigsten wurde die Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit genannt (26 mal). Es folgte Veränderung der Körperzusammensetzung (19 mal), Beeinträchtigung der QoL oder anderer psychischer Faktoren (11 mal), Störung des Glukose- und Lipidstoffwechsels (10 mal), Abnahme der Knochendichte (10 mal), kardiovaskulärer Risikofaktor (3 mal), erhöhte Mortalität (1 mal). Zwei Patientinnen gaben außerdem „trockene Haut“ an.⁵³

c. LAGH

Es wurde die Frage gestellt, ob die Patienten, wenn LAGH verfügbar sein werden, darauf umsteigen bzw. eine Therapie damit beginnen würden. 36 % aller Patienten bejahten dies, 44% würden es „vielleicht“ tun, 20% verneinten es. Eine Aufschlüsselung nach Patienten mit und ohne aktueller GH-Therapie zeigte, dass 39% der Patienten mit täglichem GH-Präparat auf ein LAGH wechseln würden, 43% würden dies „vielleicht“ tun. 27% der Patienten ohne Therapie würden eine Behandlung mit LAGH beginnen, 40% wären dazu „vielleicht“ bereit. Bei der Frage, wie wahrscheinlich es sei, ein Medikament bei wöchentlicher statt täglicher Anwendung zu vergessen, gab es keinen eindeutigen Trend. 37% schätzten die Wahrscheinlichkeit es zu vergessen höher ein; 28% gleich; 34% niedriger.

12 Patienten hatten bereits an einer Studie mit LAGH teilgenommen. 8/12 gaben an, dass die wöchentliche Anwendung aus ihrer Sicht einen Vorteil gegenüber der täglichen habe. Hier wurde vor allem der geringere Zeitaufwand und die geringere Anzahl an unangenehmen Injektionen genannt. 7/9 gaben an, sich unter LAGH verglichen zur herkömmlichen Therapie „gleich“ gefühlt zu haben, 2/9 fühlten sich besser (3 machten keine Angabe). 10/12 LAGH-Patienten gaben an, die wöchentliche Injektion zu bevorzugen, 2/12 bevorzugten die tägliche.

⁵³ Dieses Symptom wurde in der Literatur mehrfach beschrieben, und ist demnach eine korrekte Angabe. Es wurde dennoch nicht als relevante Auswirkung von GHD gewertet.

d. Einflussfaktoren auf Compliance und Therapiebereitschaft

Patienten, die den Einfluss von GH auf ihre Gesundheit und QoL als „groß“ einschätzten, substituierten signifikant häufiger aktuell GH ($\chi^2 = 4,62$; exakte Signifikanz nach Fisher: $p = 0,030$). Diese Patienten gaben außerdem eine bessere Compliance an ($M = 1$)⁵⁴ als die Patienten, die „ich weiß nicht“ oder „gering“ angaben ($M = 2$), der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,074$). Der subjektive Einfluss von GH auf Figur und äußere Erscheinung korrelierte nicht mit Therapiebereitschaft und Compliance ($M = 1,25$ in beiden Gruppen).

Der Bildungsgrad der Patienten (höchster allgemeinbildender Schulabschluss) korrelierte positiv mit dem Wissen über GHD, der Zusammenhang war hoch signifikant (Kendall-Tau-b-Test; $p = 0,001$). Des Weiteren korrelierte der Bildungsgrad signifikant mit der Bereitschaft, GH zu substituieren (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,023$). Innerhalb der Patienten mit GH-Therapie korrelierte der Bildungsgrad jedoch nicht mit der Compliance. Zwischen Wissen über GHD und Therapiebereitschaft bestand ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,011$), jedoch nicht zwischen Wissen über GHD und Compliance. Ebenso wenig korrelierten Alter (Kendall-Tau-b = $0,147$; $p = 0,165$) oder Geschlecht ($M = 1,25$ in beiden Geschlechter-Gruppen) mit der Compliance.

Patienten mit CoGHD gaben eine deutlich schlechtere Compliance ($M = 2,25$) als Patienten mit AoGHD an ($M = 1$), dieser Zusammenhang war sehr knapp nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,054$). Bezüglich der Therapiebereitschaft gab es keinen Unterschied zwischen den Onset-Typen (CoGHD: 60% mit GH-Therapie; AoGHD: 65% mit GH-Therapie; Signifikanz nach Fisher $p = 0,792$).

⁵⁴ M = Median

4. Diskussion

4.1 Macimorelin-Studie

In der Macimorelin-Studie wurde der Macimorelin-GHST in Phase 3 der klinischen Studien mit dem ITT als diagnostischer Test für GHD verglichen. Macimorelin ist ein Ghrelin-Mimetikum, und wird oral angewendet. Die Probanden wurden in Risikogruppen stratifiziert, und führten beide Tests durch. Dabei wurde auch die Anwendungssicherheit des Macimorelin-GHST erfasst.

4.1.1 Diskussion der Methode

Entscheidend für die Güte eines diagnostischen Tests ist die Wahl des Cut-Offs. Im Studienprotokoll des Sponsors war für den ITT ein Cut-Off von 5,1 ng/ml vorgegeben. Ein solcher Cut-Off-Wert ist allerdings nicht allgemein gültig, sondern immer im Kontext der jeweiligen Messmethode zu sehen. Im Endokrinologischen Labor des Klinikums der Universität München, wo die Proben für diese Arbeit gemessen wurden, wird der GH-Wert mittels Chemilumineszenz-Technologie mit dem iSYS Analyser der Firma IDS bestimmt. Der validierte GH-Cut-Off für den ITT bei dieser Messmethode beträgt 2,6 ng/ml für Erwachsene, daher wurde dieser Cut-Off in dieser Arbeit verwendet.

Der im Studienprotokoll vorgegebene Cut-Off von 5,1 ng/ml wurde 2002 von Biller et al. vorgeschlagen, und ist mittlerweile als veraltet zu betrachten. Der damals verwendete Assay ist nicht mehr erhältlich, weshalb auch das Zentrallabor der Studie (Synevo Central Lab in Warschau, Polen) einen anderen verwendete. Seit der GRS Leitlinie von 2007 (Ho, 2007) wird ein niedrigerer Cut-Off von 3,0 ng/ml empfohlen. Als Kalibrator benutzte sowohl unser oben genanntes Labor, als auch das Zentrallabor das von der GRS⁵⁵ empfohlene 22 kDa rhGH (WHO Standard 98/574).

Warum im Protokoll für den ITT ein höherer Cut-Off als für den Macimorelin-GHST gewählt wurde, obwohl letzter sich als deutlich potenterer GH-Stimulator erwies, ist anhand unserer Ergebnisse nicht nachvollziehbar und blieb letztlich unklar. Ob die Überlegung zugrunde lag, dass dies zu mehr falsch-positiven Ergebnissen beim ITT, und somit einem besseren Abschneiden des Macimorelin-GHST führen könnte, kann nur vermutet werden.

⁵⁵ Growth Hormone Research Society.

Die Einschlusskriterien des Sponsors schlossen Patienten über 65 Jahre aus. Bei alten Patienten ist jedoch zum einen die Diagnose eines GHD durch Stimulationstest aufgrund der häufig normalen IGF-I-Werte (Hilding *et al.*, 1999) besonders wichtig, zum anderen hat gerade in diesem Patientenkollektiv der ITT eine Schwäche, da bei Herzerkrankungen eine relative Kontraindikation besteht, und nach Ansicht einiger Autoren bei alten Patienten generell nicht angewendet werden sollten (Doga *et al.*, 2006; Ghigo *et al.*, 2008). Es wären deshalb weitere Studien wünschenswert, um den Macimorelin-GHST auch in diesem Patientenkollektiv zu evaluieren.

Eine weitere, wenn auch nur geringfügige Auffälligkeit in der Methodik dieser Studie zeigte sich bei den Fragebögen zur Anwendungssicherheit. Beim ITT gab es ein eigenes Feld, in dem Symptome der Hypoglykämie eingetragen werden konnten. Diese Spalte fehlte beim Macimorelin-GHST gänzlich, es gab nur die Möglichkeit entweder echte Komplikationen anzugeben, oder einen sonstigen Kommentar zu notieren. Zwar tritt beim Macimorelin-GHST keine Hypoglykämie auf, man hätte aber trotzdem ein eigenes Feld für unangenehme Begleiterscheinungen im Testverlauf einfügen können. So gab das Design der Fragebögen möglicherweise eine Tendenz zur negativeren Bewertung des ITTs im Vergleich zum Macimorelin-GHST vor.

Die Medizinische Klinik der LMU war eines der Studienzentren, in dem keine sicher gesunden Probanden (Risikogruppe D) eingeschlossen werden durften (dies war nur an wenigen ausgewählten Zentren der Fall). Durch diese Lücke im Probandenkollektiv ergibt sich eine schwächere Beurteilbarkeit der Spezifität des Tests.

4.1.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Applikation von Macimorelin führte zu einem GH-Peak nach etwa 45 min. Bei 7 von 9 Patienten stimmten ITT und beide Macimorelin-GHST überein, bei 2 Patienten kam es zu widersprüchlichen Ergebnissen:

Bei Patient EP (mittlere Wahrscheinlichkeit für GHD) fielen ITT und erster Macimorelin-GHST positiv aus, während der Macimorelin-Retest negativ ausfiel (GH-Peak 3,17 ng/ml). Im Hinblick auf zukünftige Behandlungen wurde bei dem Patienten von den behandelnden Ärzten die Diagnose eines GHD gestellt, und der negative Macimorelin-Retest somit als falsch-negativ gewertet.

Patient EK hatte mehrfach ein IGF-I unter dem Referenzwert und drei insuffiziente HVL-Hormonachsen, und damit eine 95- bis 97-prozentige Wahrscheinlichkeit für

einen GHD (Hartman *et al.*, 2002; Ho, 2007). Er blieb im ITT, wie zu erwarten, unter dem Cut-Off. In beiden Macimorelin-Tests hingegen zeigte sich eine gute Stimulierbarkeit mit GH-Peaks von 4,92 ng/ml bzw. 3,37 ng/ml. Aufgrund des starken klinischen Verdachts auf GHD, und der Bestätigung im ITT, wurde bei dem Patienten im Anschluss an die Studie dennoch eine GH-Therapie begonnen, und die Ergebnisse der Macimorelin-GHSTs als falsch-negativ gewertet.

Eine Theorie zur möglichen Ursache dieser massiv unterschiedlichen ITT- und Macimorelin-Ergebnisse könnte man aus der Tatsache ableiten, dass Hr. EK der einzige Proband in unserem Kollektiv war, bei dem keine strukturelle Läsion der Hypophyse in der Vorgeschichte vorlag. Als Ursache seiner Hypophyseninsuffizienz wurde auf Grundlage der MRT-Befunde eine Autoimmun-Hypophysitis vermutet. Womöglich bestand bei ihm, im Gegensatz zu den Patienten mit struktureller HVL-Läsion, eine größere Restkapazität zur GH-Sekretion, die bei einem solch starken Reiz wie dem Macimorelin aktiviert werden konnte, bei einer physiologischeren Stresssituation, wie sie beim ITT simuliert wird, hingegen nicht mehr. Nicht auszuschließen ist auch ein hypothalamisch bedingter GHD, bei der der ITT positiv und der Macimorelin-GHST negativ bliebe.

Daraus kann man wiederum die Frage ableiten, ob es überhaupt sinnvoll ist, zur Diagnose eines GHD unphysiologisch starke, pharmakologisch hergestellte Stimulatoren zu verwenden, oder ob nicht viel mehr eine physiologische Situation, wie sie der ITT simuliert, besser geeignet ist, obgleich dies für den Patienten belastender ist. Bei ersterem besteht möglicherweise die Gefahr, Patienten als gesund zu beurteilen, die mit rein physiologischer Stimulation, wie es im Alltag gegeben ist, tatsächlich aber zu wenig GH produzieren. Dies könnte dazu führen, Patienten keine Therapie anzubieten, die davon eigentlich profitieren würden.

Patient EK war außerdem der einzige Diabetiker unter den Studienteilnehmern. Wie die Messungen des Insulinspiegels zeigten, reagierte er anders als ein Patient ohne Diabetes, nämlich mit einer deutlichen Senkung des Insulinspiegels und einer Erhöhung des BZ. Inwiefern der diabetische Stoffwechsel mit dem Macimorelin-GHST interferiert, ist bisher unbekannt, da Patienten mit Diabetes in der klinischen Macimorelin-Studie von 2013 (Garcia *et al.*, 2013) ausgeschlossen waren. Über die Interaktion von Insulin, BZ und Ghrelin gibt es in der Literatur zahlreiche, teils widersprüchliche Erkenntnisse. Man geht davon aus, dass Diabetiker niedrigere

Ghrelin-Spiegel haben als Gesunde (Pulkkinen *et al.*, 2010), und dass Ghrelin-Gabe bei Gesunden zur Senkung des Insulinspiegels und zur Erhöhung des BZ führt (Pulkkinen *et al.*, 2010). Bei dem in dieser Arbeit geschilderten Fall handelt es sich zwar nur um eine Einzelfallbeobachtung, diese legt aber nahe, dass der Einfluss von Diabetes auf den Macimorelin-GHST näher beleuchtet werden sollte.

Ein dritter möglicher Einflussfaktor auf den Macimorelin-GHST ist der BMI. Es wurde bereits gezeigt, dass ein hoher BMI bei GHSTs mit einem niedrigeren GH-Peak einhergeht (Biller *et al.*, 2002). In der Studie mit Macimorelin aus dem Jahr 2013 wurde deshalb sogar ein idealer Cut-Off von 6,8 ng/ml für Probanden mit BMI < 30 kg/m² bei einem Cut-Off von 2,7 ng/ml für Probanden mit BMI > 30 kg/m² errechnet (Garcia *et al.*, 2013). Dies wurde in dem für diese Arbeit gültigen Protokoll aber nicht berücksichtigt. Von den beiden Patienten mit den falsch-negativen Ergebnissen hatte einer den niedrigsten BMI aller Probanden (Patient EK, BMI: 24,7 kg/m²), der andere Patient ist Triathlet und damit sehr trainiert (Patient EP, BMI: 26,3 kg/m²). Möglicherweise hätte also ein etwas höherer Cut-Off für die schlanken Patienten verwendet werden sollen. Mit einem Cut-Off zwischen 3,4 und 3,9 ng/ml für alle Patienten hätte es in unserem Patientenkollektiv lediglich 1/17 statt 3/17 falsch-negative Ergebnisse gegeben. Tatsächlich zeigte sich in der post-hoc Analyse der Studie bei einem Cut-Off von 5,1 ng/ml die beste Sensitivität und Spezifität (Garcia *et al.*, 2018). Da die GH-Sekretion neben dem BMI bekanntermaßen auch von Alter und Geschlecht abhängig ist, liegt die beste Lösung möglicherweise nicht in der Suche eines perfekten Cut-Off-Werts für alle Probanden, sondern in der Berechnung von Alters-, Geschlechts- und BMI-abhängigen Cut-Off-Werten.

4.1.3 Fazit und Ausblick

Unser Patientenkollektiv war zu klein, und aufgrund des Fehlens sicher gesunder Probanden ungeeignet, um eine exakte Aussage über Sensitivität und Spezifität des Macimorelin-GHST zu treffen. Es deutete sich in unserem Kollektiv jedoch eine Schwäche des Tests bei der Sensitivität an (3/17 falsch-negativ). Bezüglich der Patientenakzeptanz war der Test dem ITT klar überlegen, hinsichtlich der Anwendungssicherheit ergaben sich keine Bedenken. Da es jedoch bereits eine Vielzahl von gut validierten Alternativen zum ITT gibt, unter denen sich insbesondere der ARG-GHRH als gleichwertig hervorgetan hat (Aimaretti *et al.*, 1998; Biller *et al.*, 2002; Molitch *et al.*, 2006), wird sich erst zeigen müssen, ob Macimorelin einen zusätzlichen

Nutzen bringen kann. Die Hoffnungen des Herstellers ruhen womöglich auch auf weiteren potenziellen Indikationen für Ghrelin-Mimetika wie zum Beispiel Tumorkachexie, Sarkopenie, Turner-Syndrom, Lipodystrophie bei AIDS, und Kleinwuchs bei Kindern (Aeterna Zentaris GmbH, 2016).

4.2 Studien mit langwirksamen GH-Präparaten

An unserem Zentrum wurden drei LAGH in verschiedenen Studien-Phasen an insgesamt 6⁵⁶ Patienten auf Wirksamkeit und Anwendungssicherheit geprüft. Dies waren MOD-4023 vom Hersteller OPKO (Phase 3), Albutropin® von Teva (Phase 2) und GX-H9 von Genexine (Phase 2).

4.2.1 Vergleich der Methoden

Die OPKO-Studie erfüllte mit ihrem randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studiendesign alle Anforderungen an eine klinische Medikamentenstudie. Die beiden Phase 2-Studien (Teva und Genexine) waren Verumkontrolliert und offen. Bei diesen Studien stand neben der Anwendungssicherheit vor allem die Dosisfindung und das Gewinnen von pharmakologischen Daten in Form eines Wochenprofils im Vordergrund.

Interessante Unterschiede zeigten sich beim Zeitabstand zwischen Injektion und IGF-I-Messung: bei OPKO wurde am 3./4. Tag post-dose gemessen, bei Genexine ebenfalls am 3. Tag, bei Teva allerdings erst am 7. Tag. Dies bedeutet, dass die IGF-I-Werte bei den beiden erst genannten Studien zum Zeitpunkt des Maximums oder kurz danach gemessen wurden, während bei der Teva-Studie am letzten Tag des Injektionsintervalls, also zum Zeitpunkt des wahrscheinlichen Minimums des IGF-I-Werts gemessen wurde. Dies gilt es bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Auf das Problem, dass der ideale Zeitpunkt für die Bestimmung von IGF-I bei LAGH-Therapie im klinischen Alltag noch unbekannt ist, und sich möglicherweise zwischen allen Präparaten unterscheidet, weist auch das Positionspapier der GRS zu LAGH hin (Christiansen *et al.*, 2016).

Auch die IGF-I-Zielbereiche, anhand derer die Dosis angepasst wurde, unterschieden sich. Bei Genexine gab es keinen Zielbereich zur Dosisanpassung, da die Dosis für jeden Studienarm fest vorgegeben war. Bei Teva lag er zwischen +/- 0,5 SDS des

⁵⁶ Ein Patient nahm an zwei Studien teil, es sind also 5 Patienten, aber 6 Studienteilnahmen.

Screeningwerts (und damit theoretisch zwischen -2 und +2,5 SDS), während er bei OPKO zwischen -0,5 und +1,5 SDS lag. Möglicherweise wurde der Zielbereich bei OPKO hoch-normal gewählt, um eine bessere Wirkung auf die primären und sekundären Endpunkte zu erzielen, oder aber, weil der am 3./4. Tag post-dose gemessene Wert höher liegt als der eigentliche Wochendurchschnitt.

Insgesamt war das Studiendesign der OPKO-Studie dem Design der Zulassungsstudie des wöchentlich zu verabreichenden Depot-Präparats „LB03002“ (siehe Einleitung, Abschnitt „LAGH“) sehr ähnlich und folgte damit einem etablierten und für die Zulassung von LAGH erfolgreichen Modell. Des Weiteren erfüllte es alle Punkte, die von der GRS für die Prüfung von LAGH empfohlen wurde (Christiansen *et al.*, 2016).

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse

Von unseren mit MOD-4023 (OPKO) behandelten Patienten konnte der primäre Endpunkt, die **Reduktion der Fettmasse**, bei einem von drei Patienten erreicht werden. Bei den anderen beiden Patienten blieb die Fettmasse konstant oder nahm sogar zu. Laut einer Pressemitteilung von OPKO (OPKO Health, 2017) konnte der primäre Endpunkt auch in der gesamten Zulassungsstudie nicht erreicht werden.

Das wirft zunächst die Frage auf, warum als primärer Endpunkt nicht, wie in den beiden Phase 2-Studien, die Veränderung des IGF-I-Werts gewählt wurde. IGF-I stellt lediglich einen Surrogat-Parameter für die tatsächliche Wirkung von GH dar, wenn auch einen sehr gut validierten. Dennoch liefert die Beeinflussung von klinischen Parametern (Outcome) durch ein Präparat eine deutlich verlässlichere Aussage zu seinen Nutzen und Risiken. So empfiehlt auch die GRS die Abnahme der Fettmasse als primären Endpunkt für die Prüfung von LAGH (Christiansen *et al.*, 2016). Auch in der Zulassungsstudie für „LB03002“, und in der Phase 3-Studie des wichtigsten Konkurrenten⁵⁷ um die Zulassung von LAGH Novo Nordisk (Studiennummer NCT02229851) galt dieser primäre Endpunkt. Für LB03002 konnte eine Abnahme der Fettmasse gezeigt werden (Biller *et al.*, 2011), die Ergebnisse von Novo Nordisk stehen noch aus. In einer Leitlinie von 2006 (Molitch *et al.*, 2006) wird die Verringerung der Fettmasse als eine der konsistentesten GH-Wirkungen bezeichnet, die sich nach 26-Wochen zeige. Dies bestätigte auch ein Vergleich von GHD-Patienten ohne und mit Therapie (Roemmler *et al.*, 2010). Somit scheint dieser klinische Parameter, trotz der

⁵⁷ Gemäß Anteilen am rhGH-Markt.

multiplen Einflussfaktoren wie Ernährung, Training, usw., nicht ungeeignet für die Evaluierung des Nutzens eines GH-Präparats zu sein.

Unter MOD-4023-Therapie zeigte sich bei einem Patienten eine Verbesserung der **Lipidparameter**, bei den anderen Patienten veränderten sie sich nicht. Bei den mit Albutropin® (Teva) behandelten Patienten zeigte sich ebenfalls keine Veränderung des Cholesterin-Werts. Dies ist nicht ungewöhnlich oder als Therapieversagen zu werten. So konnte auch in der Zulassungsstudie für „LB03002“ eine Veränderung der Lipidparameter nicht gezeigt werden (Biller *et al.*, 2011), und auch Römmler *et al.* fanden keinen Unterschied im Lipidprofil zwischen unbehandelten und Langzeit-behandelten GHD-Patienten (Roemmler *et al.*, 2010). Alle unsere LAGHD-Probanden hatten zu Beginn erhöhte LDL-Cholesterin Werte, was gut zu den bekannten Auswirkungen von GHD passt (Doga *et al.*, 2006; Molitch *et al.*, 2006).

Bezüglich des **Glukosestoffwechsels** zeigte sich bei einem Patienten ein leichter Trend zur Erhöhung des BZ und HbA1c, bei den anderen gab es keine Veränderungen. Hierzu gibt es widersprüchliche Angaben in der Literatur, aber vor allem in ersten Monaten einer GH-Therapie scheint eine Verschlechterung des BZ als Nebenwirkung aufzutreten (O’neal *et al.*, 1994; Roemmler *et al.*, 2010). Ob dies bei LAGH öfter oder seltener auftritt als bei herkömmlichen Präparaten, müssen langfristige Beobachtungen zeigen.

Die **WHR** verschlechterte sich bei einem Patienten, bei den anderen blieb sie etwa konstant. Allerdings ist die WHR nur bedingt geeignet, um die Fettverteilung zu messen (Ketel *et al.*, 2007; Roemmler *et al.*, 2010). Auch bei uns erwies sich die Messung von Hüft- und Taillenumfang als nicht trivial und schwer zu standardisieren. Dies drückte sich in teilweise stark schwankenden Werten aus, deren Vergleichbarkeit teilweise angezweifelt werden kann.

Die **Knochendichte** nahm bei einem der drei OPKO-Patienten in allen relevanten Messbereichen ab. Beim zweiten Patienten nahm die Gesamtkörper-BMD ab, während die Einzelwerte durchmischt waren, beim dritten Patienten blieb die BMD konstant. Ob es allerdings sinnvoll ist, die Auswirkung der Therapie auf die BMD nach 52 Wochen zu evaluieren, ist fraglich. Laut Doga *et al.* sollte eine DXA-Untersuchung 18-24 Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden, und dann aufgrund der langfristigen Effekte alle 2 Jahre wiederholt werden (Doga *et al.*, 2006). Die Wirkung von GH auf die BMD ist äußerst komplex, und führt nicht nur zur Knochenmineralisierung, sondern auch zur Knochenresorption. So ist unter anderem

bekannt, dass die BMD in den ersten 12 Monaten der GH-Therapie sogar abnehmen kann (Molitch *et al.*, 2006; van Bunderen *et al.*, 2014), was sich zumindest bei einem unserer Probanden bestätigte. Zwei von drei Patienten hatten bereits von Beginn an unterdurchschnittliche BMD-Werte. Interessanterweise erfuhr der einzige Patient mit normaler BMD die stärkste Abnahme im Studienverlauf.

Osteocalcin stieg bei allen Patienten nach Behandlungsbeginn mit MOD-4023 an, bei zwei von dreien auch über den Normbereich. Am stärksten stieg es bei jenem Patienten, der die größte Abnahme der Knochendichte erfuhr. Serum-Osteocalcin ist ein spezifischer Marker für osteoblastische Aktivität. Es wird in manchen Studien als Marker für den Knochenaufbau verwendet (Bharadwaj *et al.*, 2009). Allerdings zeigten andere Studien, dass erhöhte Osteocalcin-Werte bei alten Frauen (Szulc *et al.*, 2009) oder Patienten mit Hyperthyreose (Lee *et al.*, 1990) mit niedriger BMD korrelieren. Im Fall unserer Patienten scheint der erhöhte Osteocalcin-Wert auch eher Ausdruck einer BMD-Verringerung zu sein. Diese ist vermutlich bedingt durch einen erhöhten Knochenstoffwechsel, bei dem anfangs die Resorption im Vordergrund zu stehen scheint, der aber im längerfristigen Zeitraum möglicherweise eine Phase der Mineralisierung folgt (van Bunderen *et al.*, 2014). Das Phänomen der steigenden Osteocalcin-Werte nach Beginn einer GH-Therapie zeigte sich auch in anderen Studien (Bengtsson *et al.*, 1993; Johannsson *et al.*, 1996) und bei Kindern (Saggese *et al.*, 1993).

Bei den **Blutdruckwerten** (nur bei den 3 Patienten der OPKO-Studie erfasst) zeichnete sich bei einem Patienten ein leichter Trend zur Steigerung ab, bei einem anderen zeigte sich ein Trend zur Senkung, beim dritten blieben die Werte konstant. In der Literatur wurde in einer großen Übersichtsarbeit eine signifikante, wenn auch nur leichte Senkung des diastolischen Drucks beschrieben (Maison *et al.*, 2004). Ebenso wird aber eine mögliche Erhöhung des Blutdrucks als Nebenwirkung der GH-Therapie genannt, die vor allem bei hohen Dosen durch Flüssigkeitsretention bedingt ist (Molitch *et al.*, 2006).

Bei keinem der sechs Patienten konnte eine relevante Verbesserung der **Lebensqualität** erreicht werden. Allerdings wiesen unsere Patienten zu Studienbeginn bereits ein hohes Niveau an QoL auf, und je besser die Basis-QoL ist, desto unwahrscheinlicher ist eine Verbesserung durch GH-Therapie (Murray *et al.*, 1999). Zudem war der Beobachtungszeitraum zu kurz, um einen Effekt zu erwarten. In der groß angelegten HypoCCs Studie konnte eine signifikante Verbesserung der QoL durch GH-Therapie

nach 4 Jahren gezeigt werden (Doga *et al.*, 2006). Eine weitere Schwäche der QoL-Messung durch den QoL-AGHDA bei wenigen Individuen ist die mögliche Beeinflussung durch psychische oder soziale Faktoren, die von den Auswirkungen des GHD nicht zu trennen sind.

Über die Wirkung der LAGH auf klinische Parameter lässt sich anhand unserer Ergebnisse zusammenfassend sagen, dass sie sich interindividuell stark unterscheidet und trotz bewiesener Wirksamkeit von GH auf gewisse Parameter, eine Vorhersage für den Nutzen des einzelnen Patienten schwer ist. Es sei an dieser Stelle noch auf die Beobachtung hingewiesen, dass der Patient mit dem niedrigsten Screening IGF-I SDS in allen Parametern die stärkste Veränderung zeigte (stärkste BMD Abnahme, stärkster Osteocalcin-Anstieg, positive Veränderung des Lipidprofils). Dies passt zu den Erkenntnissen von Schneider *et al.*, die auf dieser Grundlage einen Score für die Auswahl von Patienten zur GH-Therapie und zur Evaluierung des Nutzens dieser Therapie vorschlagen (Schneider *et al.*, 2015).

Alle drei LAGH zeigten eine gute Wirkung auf die **IGF-I-Sekretion**. Anhand unserer Ergebnisse ergaben sich keine Zweifel, dass die LAGH in der Lage sind, für einen ausreichend hohen IGF-I-Spiegel im Injektionsintervall zu sorgen. Die Frage ist allerdings, ob das der entscheidende Faktor für die Bewertung dieser neuen Medikamentenklasse sein sollte. Wenn man sich die zirkadiane Rhythmik der GH-Sekretion vergegenwärtigt, wird offensichtlich, dass eine all-abendliche GH-Injektion der physiologischen Situation näher kommt, als die ein- oder zweiwöchige Anwendung eines LAGH (obwohl auch die tägliche GH-Injektion der physiologischen, pulsatilen Sekretion nicht äquivalent ist). Ein Beispiel für die Relevanz eines möglichst physiologischen Dosierungsschemas zeigten Nielsen *et al.* anhand des Osteocalcin-Werts: 24 h-Profil von Osteocalcin bei Gesunden korrelierten mit denen von GHD-Patienten, wenn abends injiziert wurde. Dagegen zeigte sich bei morgendlicher Injektion eine Erhöhung des Osteocalcins und eine Störung der zirkadianen Rhythmik (Nielsen *et al.*, 1991). Welche Auswirkungen die langfristige Anwendung von LAGH hat, ist noch unbekannt. In den bisherigen Studien zeigten sich jedoch weder Toleranzentwicklung, noch unterschiedliche klinische Effekte verglichen mit täglichen GH-Injektionen (Christiansen *et al.*, 2016).

Die **Wochenprofile** der Phase 2-Studien zeigten einen IGF-I-Peak 2-3 Tage nach Injektion. Bei den 2-Wochen-Profilen der Genexine-Studie fiel auf, dass die Differenz

zwischen Peak und IGF-I-Wert am Ende des 14-tägigen Injektionsintervalls so groß war, dass es nicht möglich war, sowohl den höchsten als auch den niedrigsten Wert im Normalbereich einzustellen. Anders gesagt, mussten bei unserem Patienten deutlich über dem Normbereich liegende IGF-I-Werte in den ersten Tagen nach Injektion in Kauf genommen werden, um den IGF-I-Spiegel in den gesamten zwei Wochen über der Untergrenze des Normbereichs zu halten. Ob dies negative Folgen hat, sollte in Zukunft dringend untersucht werden. Bei der Beurteilung noch länger wirkender LAGH, wie etwa „ProFuse GH“ von Asterion Ltd., bei dem ein Injektionsintervall von einem Monat angestrebt wird (Christiansen *et al.*, 2016), sollte dieser Punkt kritisch berücksichtigt werden.

Bezüglich der **Anwendungssicherheit** gab es in der Teva- und Genexine-Studie keine unerwünschten Ereignisse. In der OPKO-Studie traten drei unerwünschte Ereignisse auf, die möglicherweise in Zusammenhang mit dem Studienpräparat standen. Bei einem Patienten kam es nach Behandlungsbeginn zu gereizter Stimmung nach den Injektionen. In der Literatur wurde mehrfach eine positive Auswirkung von GH auf psychische Faktoren bei GHD-Patienten gezeigt (Ho, 2007). Das Auftreten von gereizter Stimmung (unter anderem) wird bei Absetzen einer GH-Therapie beschrieben (McMillan *et al.*, 2003b). Dass dies bei Beginn einer GH-Therapie als Nebenwirkung auftreten kann ist nicht bekannt. Angesichts der eindeutigen Wirkung von GH auf die Psyche ist ein Zusammenhang allerdings wahrscheinlich. Bei einem anderen Patienten zeigte sich im Ultraschall zuvor nicht bekannter Gallenblasenschlick. Bekannt ist eine Hemmung der Gallenblasenmotilität durch Somatostatin-Analoga, die das Auftreten von Gallenblasenschlick begünstigt (van Liessum *et al.*, 1989), ein Zusammenhang mit GH-Gabe ist jedoch nicht beschrieben. Insofern ist trotz der formalen Wertung des Ereignisses als „möglicherweise in Zusammenhang stehend“ unserer Ansicht nicht von einem Zusammenhang auszugehen.

Entgegen der Behauptung von OPKO, MOD-4023 sei „potenziell nicht-immunogen“⁵⁸, traten bei einer Patientin **Antikörper** auf. Diese waren vor allem gegen den hGH-Teil des Moleküls gerichtet. Infolgedessen kam es zu einem kompletten Verlust der Wirkung auf die IGF-I-Sekretion, und zu einer veränderten Pharmakokinetik⁵⁹. Diese Tatsache ist vor allem vor dem Hintergrund des Positionspapiers der GRS zu LAGH von 2016

⁵⁸ Quelle: Website des Unternehmens: <http://www.opkobiologics.com> (OPKO Biologics, 2017).

⁵⁹ Alternativ kann eine Störung der Messung des Wirkspiegels durch die Antikörper nicht ausgeschlossen werden.

interessant, in dem es heißt, die Auswirkungen von anti-LAGH-Antikörpern seien noch unbekannt, dabei sei es besonders wichtig zu prüfen, ob sie zu einem Wirkungsverlust des jeweiligen Präparats führen könnten (Christiansen *et al.*, 2016). Bei derselben Patientin kam es zu einer möglicherweise allergischen Hautreaktion und Pruritus am ganzen Körper. Dies trat bereits unmittelbar nach der ersten Injektion auf, im Verlauf milderten sich die Symptome ab, blieben aber lokal bestehen. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen den Symptomen und der Antikörperbildung. Wenn dem so wäre, könnte man daraus die Empfehlung ableiten, Patienten mit starkem Pruritus oder Allergie-ähnlichen Symptomen nach der Injektion eines Fusionsproteins wie MOD-4023 auf Antikörperbildung zu untersuchen, und hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen oder einem Wirkungsverlust des Präparats eng zu überwachen. Die besagte Patientin wies mit multiplen Allergien und einer atopischen Dermatitis eine eindeutige atopische Diathese auf. Ob diese Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, Antikörper gegen Fusionsproteine wie LAGH zu bilden, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Ebenso wäre interessant, ob es sich dabei um IgE-Antikörper oder andere Antikörperklassen handelt.

4.2.3 Fazit und Ausblick

In dieser Arbeit wurden Fallberichte von mit LAGH behandelten Patienten vorgestellt. Daraus lässt sich selbstverständlich keine valide Aussage über die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate treffen. Dennoch konnten einige interessante Einzelbeobachtungen gemacht werden. Hier sind besonders die Antikörperentwicklung bei einer Patientin und der damit einhergehende Wirkungsverlust von MOD-4023 hervorzuheben. Dies wirft Bedenken bezüglich der Sicherheit dieser Präparate auf, und bestätigt die Forderungen nach einer intensiven und kritischen Überwachung der LAGH in den kommenden Jahren. Insgesamt ist dennoch davon auszugehen, dass LAGH wirksame und sichere Medikamente zur Behandlung des GHD sind, und dass sie aufgrund der besseren Patientenakzeptanz das Potenzial haben, herkömmliche rhGH-Präparate bis auf wenige Ausnahme-Indikationen zu verdrängen.

Welches der Präparate sich langfristig im klinischen Alltag durchsetzen wird, hängt neben medizinischen Faktoren auch stark von marktwirtschaftlichen Faktoren ab. Von den in dieser Arbeit untersuchten LAGH wurden die Zulassungsbemühungen für TV-1106 (Albutropin®) von Teva ohne offizielle Angabe von Gründen eingestellt⁶⁰.

⁶⁰ Quelle: Mitteilung von Teva Pharmaceutical Industries Ltd. an alle Studienzentren im Dezember 2015.

Genexine hat die Ergebnisse der Phase 2-Studie bei Abschluss dieser Arbeit noch nicht vorgestellt. OPKO hat in einer Pressemitteilung angekündigt, trotz Verfehlen des primären Endziels in der Phase 3-Studie in post-hoc Analysen die Wirkung von MOD-4023 belegen zu wollen, und die Zulassung des Präparats weiter zu verfolgen (OPKO Biologics, 2017).

4.3 Fragebogen zu Compliance und Krankheitsverständnis

4.3.1 Diskussion der Methode

Die Daten zur Compliance wurden mittels eines retrospektiven, von Patienten selbst ausgefüllten Fragebogens erhoben. Dabei besteht die Gefahr, dass Patienten aus schlechtem Gewissen eine bessere Compliance als die tatsächliche angeben. Diesem Effekt wurde durch die komplette Anonymität beim Ausfüllen und Abschicken des Fragebogens versucht entgegenzuwirken. Es wurden nur Patienten angeschrieben, die seit dem Jahr 2000 mindestens einmal bei einer Visite in der Ambulanz der Medizinischen Klinik waren. Somit wurden inkompliante Patienten und Therapieabbrecher, die in den Jahren vor 2000 eine GHD-Diagnose bekommen haben, und dann nie wieder zu einer Visite erschienen sind, nicht angeschrieben. Diese Selektion hat möglicherweise zu besseren Compliance-Ergebnissen, oder einem geringeren Anteil an Patienten ohne Substitution geführt. Weiterhin könnten die Antworten durch das retrospektive Design aufgrund fehlender Erinnerung verfälscht sein. Eine Stärke dieser Befragung war das hinsichtlich demographischer Parameter repräsentative Patientenkollektiv und die hohe Rücklaufquote.

Eine alternative, vermeintlich objektivere Methode zur Messung der Compliance ist die Auswertung von ausgestellten GH-Rezepten. Allerdings kann es auch bei dieser Methode zu Fehlern kommen. So ist es nicht ausgeschlossen, dass die Anwendung fehlerhaft erfolgt, dass das Rezept zwar regelmäßig geholt wird, aber übrig gebliebene Medikamente weggeschmissen werden, oder dass ein Rezept einfach nicht eingelöst wird. Außerdem wird so die subjektive Meinung der Patienten zu Nutzen und Unannehmlichkeit der Therapie, die in unserem Fragebogen eine wichtige Rolle gespielt hat, völlig außen vor gelassen. Dies gilt auch für die Beurteilung der Compliance anhand des IGF-I-Werts. Zudem ist IGF-I ein sehr unzuverlässiger Indikator für Compliance, unter anderem weil Patienten dazu tendieren, sich in den Tagen vor einem Arztbesuch zuverlässiger um ihre Therapie zu kümmern als sonst

(Auer *et al.*, 2016). Insofern war die Datenerhebung mittels Fragebogen für unsere Fragestellung am besten geeignet.

Bei der Frage, ob Auswirkungen von GHD genannt werden können (Wissen über GHD), wurde ein nicht ausgefülltes Antwortfeld gleich gewertet wie beispielsweise die Antwort „Nein“. Dies könnte dazu geführt haben, dass ein Übersehen der Frage, oder das Verweigern einer Antwort aus anderen Gründen, fälschlicherweise nicht als ungültige Antwort, sondern als mangelndes Wissen über GHD interpretiert wurde. Allerdings war das Antwortfeld auf derselben Seite gedruckt wie die Fragen 12-18, die von nur 4 Patienten nicht beantwortet, und somit möglicherweise übersehen wurden. Somit ist der beschriebene Effekt als relativ gering einzuschätzen.

4.3.2 Diskussion der Ergebnisse

Während es viele Studien zur Compliance von Kindern mit GHD gibt, ist die Compliance bei GHD bislang sehr wenig untersucht worden (Auer *et al.*, 2016). Insbesondere finden sich in der Literatur keinerlei Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob LAGH tatsächlich eine bessere Compliance bringen könnten, und wie viele bisherige Therapieverweigerer bereit wären, eine Therapie mit LAGH zu beginnen.

Insgesamt zeigte sich in unserem Kollektiv bei 76% der Patienten, die GH substituierten, eine gute Compliance mit weniger als einer vergessenen Injektion pro Monat. Dies stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Werten gut überein. So hatten bei Abdi *et al.* 69% eine gute Compliance (weniger als zwei verpasste Injektionen pro Monat) (Abdi *et al.*, 2014), bei Rosenfeld und Bakker verpassten 70% keine Injektionen im Beobachtungszeitraum von 3 Monaten (Rosenfeld, Bakker and Rosenfeld, R. G., Bakker, 2008). Allerdings gab es in unserem Kollektiv auch einen Anteil von 24%, der ohne Vorliegen einer Kontraindikation kein GH substituierte. Die genannten Gründe dafür waren Angst vor Nebenwirkungen, Einschätzung des Therapienutzens als gering, sowie mangelnde Information über Krankheit und Therapie. Nur zwei Patienten gaben an, das Spritzen sei ihnen zu unangenehm. Somit waren die Gründe für fehlende Therapiebereitschaft fast ausschließlich solche, die durch eine gute Patientenaufklärung ausgeräumt werden könnten.

Es gab keinen Unterschied bezüglich der Compliance zwischen den Geschlechtern. CoGHD-Patienten hatten durchschnittlich eine schlechtere Compliance als AoGHD, der

Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auer et al. kommen bei Geschlecht und Onset-Typ zu den gleichen Ergebnissen (Auer *et al.*, 2016). Es scheint also eine Tendenz zu schlechterer Compliance bei CoGHD-Patienten im Erwachsenenalter zu geben. Eine denkbare Erklärung wäre, dass der subjektiv empfundene Therapienutzen im Kinder- und Jugendalter durch die Größenzunahme deutlich größer ist, als er es später im Erwachsenenalter ist.

Etwa die Hälfte der Befragten schrieben GH einen großen Einfluss auf Gesundheit und QoL zu. Für diese Patienten konnte eine höhere Therapiebereitschaft (signifikant, $p = 0,03$) und Compliance (nicht signifikant, $p = 0,07$) gezeigt werden. Dazu passend wurde von Abdi et al. die subjektiv fehlende GH-Wirkung als häufigster Grund für den Abbruch einer GH-Therapie beschrieben (Abdi *et al.*, 2014). Ebenso mit der Therapiebereitschaft signifikant assoziiert waren Bildungsgrad ($p = 0,02$) und Wissen über GHD ($p = 0,01$). Dieser Effekt ist laut De Pedro et al. sogar bei Kindern zu beobachten, deren Compliance mit dem Bildungsgrad der Mutter korreliert (De Pedro *et al.*, 2016). Aus diesen Korrelationen darf zwar nicht auf kausale Zusammenhänge geschlossen werden, dennoch legen auch diese Ergebnisse die Vermutung nahe, dass eine gute Aufklärung die Bereitschaft zur GH-Substitution und die Compliance verbessern könnte. In der Fachliteratur ist es Konsens, dass der vom Patienten empfundene Schweregrad der Erkrankung die Compliance ebenso beeinflusst (DiMatteo, Haskard and Williams, 2007), wie ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis und die gründliche Patientenaufklärung (Vermeire *et al.*, 2001; Joosten *et al.*, 2008).

Die Bereitschaft, eine Therapie mit LAGH zu beginnen, war in unserem Patientenkollektiv geringer als erwartet (36%). Immerhin gaben aber 44% aller Patienten „vielleicht“ an. Möglicherweise ist dies Ausdruck einer zunächst skeptisch-abwartenden Haltung gegenüber der neuen Wirkstoffklasse, und die Patienten würden sich dazu entschließen, wenn diese sich als sicher herausgestellt hat. Von den Patienten mit LAGH-Erfahrung bevorzugte aber doch die klare Mehrheit (10/12) die LAGH.

Die Wahrscheinlichkeit, das wöchentliche Präparat zu vergessen, schätzten die Patienten verglichen mit den täglichen zu jeweils etwa einem Drittel als höher, gleich, oder geringer ein. Die knappe Mehrheit (37%) schätzte sie aber tatsächlich als höher ein. Dies ist besonders beachtenswert, da das Vergessen einer Wochendosis eine weit-aus größere Auswirkung hat, als das Vergessen einer Tagesdosis. Um dieses Phänomen

einzuordnen, kann der Vergleich mit anderen Medikamentenklassen angestellt werden, die in ähnlicher Dosierungsfrequenz verabreicht werden. Hierzu bieten sich Bisphosphonate zur Behandlung der Osteoporose an. Es gibt täglich und wöchentlich einzunehmende Präparate, die Einnahme ist relativ beschwerlich⁶¹, die Osteoporose ist ebenfalls eine chronische, auf den ersten Blick Symptom-arme Erkrankung. Es zeigte sich in allen Studien eine Überlegenheit der wöchentlichen Präparate bei der Compliance (Cramer *et al.*, 2005, 2006; Recker, Gallagher and MacCosbe, 2005) und den Therapie-Abbrüchen (Bartl *et al.*, 2006; Cramer *et al.*, 2006). Ein ähnlicher Effekt darf also auch für die LAGH angenommen werden.

4.3.3 Fazit und Ausblick

Man kann davon ausgehen, dass die Einführung der LAGH für GHD-Patienten eine deutliche Erleichterung im Alltag bedeutet, und auch einen Vorteil gegenüber den herkömmlichen GH-Präparaten bei der Compliance bringen wird. Allerdings deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass der Effekt auf die Compliance möglicherweise nicht so groß sein wird, wie man intuitiv vermuten könnte, sondern dass vielmehr eine bessere Aufklärung der Patienten über Krankheit und Therapie die Compliance entscheidend verbessern würde.

⁶¹ Tablette muss morgens 1 h vor der ersten Nahrungsaufnahme geschluckt werden, danach muss der Patient mindestens 1 h in aufrechter Position bleiben (d.h. stehen oder sitzen).

5. Zusammenfassung

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (GHD) ist eine seltene Erkrankung, welche mit einer Störung der Körperzusammensetzung (Verhältnis von Muskel- zu Fettmasse), des Lipid- und Glukosestoffwechsels, einer verminderten Knochendichte, einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität sowie einer reduzierten Lebensqualität einhergeht. Ziel der Therapie, welche mittels täglicher subkutaner Injektionen von rekombinantem Wachstumshormon (GH) erfolgt, ist die Vermeidung ebendieser Symptome und Risikodispositionen. Da allerdings oftmals ein Missverhältnis zwischen dem subjektiv geringen Leidensdruck und den Unannehmlichkeiten der Behandlung wahrgenommen wird, ist die Therapieadhärenz häufig eingeschränkt. Möglicherweise kann diese durch neue langwirksame Wachstumshormonpräparate (LAGH) verbessert werden, welche ein Injektionsintervall von einer oder mehreren Wochen ermöglichen. Auch in der Diagnostik des GHD gibt es neue Entwicklungen. Der immer noch als Goldstandard geltende, aber körperlich belastende und in manchen Fällen kontraindizierte Insulin-Toleranz-Test (ITT) wird zunehmend von neuen Stimulationstests abgelöst.

In dieser Arbeit wurden Patienten, welche im Rahmen klinischer Studien mit LAGH behandelt wurden oder dem neuen GH-Stimulationstest (GHST) mit Macimorelin unterzogen wurden, in Hinblick auf deren Sicherheit und Wirksamkeit bzw. diagnostische Güte umfassend untersucht. Außerdem wurde eine Patienten-Befragung zur Compliance bei GHD mittels eines eigens entworfenen Fragebogens durchgeführt, um den vermeintlichen Vorteil der langwirksamen Präparate zu evaluieren.

Diagnostischer Test mit Macimorelin:

Der GHST mit Macimorelin wurde im Rahmen einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase 3-Studie mit dem ITT als diagnostischer Test für GHD bei 9 Patienten verglichen. Macimorelin ist ein oral anwendbares Ghrelin-Mimetikum, welches die Sekretion von GH stimuliert. Die Probanden wurden anhand der Prä-Testwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines GHD stratifiziert und führten den ITT einmal und den Macimorelin-GHST zweimal durch. Der Test galt als positiv für das Vorliegen eines GHD, wenn der GH-Peak unter der jeweiligen Cut-Off Grenze lag, welche für den ITT 2,6 ng/ml und für den Macimorelin-GHST 2,8 ng/ml betrug.

Bezüglich der Patientenakzeptanz war Macimorelin dem ITT klar überlegen. Wird das Ergebnis des ITT in seiner Funktion als Goldstandard-Test als richtig angenommen,

zeigte sich in unserem Kollektiv für Macimorelin bei einer Spezifität von 100% lediglich eine Sensitivität von 75%. Entscheidend hierfür ist zum einen der Cut-Off-Wert, welcher retrospektiv angesichts der sehr starken GH-Stimulation durch Macimorelin (2,4-mal höherer GH-Peak im Vergleich zum ITT) zu niedrig gewählt worden war, was zu falsch negativen Ergebnissen führte. Zum anderen zeigte sich anhand von Einzelbeobachtungen, dass der BMI und das Vorliegen eines Diabetes mellitus das Ergebnis des Macimorelin-GHST beeinflussen könnten. Vermutlich ließe sich daher die höchste diagnostische Güte mit individuellen, an BMI und das Vorliegen eines Diabetes angepassten Cut-Off-Werten, anstelle eines für alle Patienten gültigen Cut-Off-Werts erreichen.

Therapie mit langwirksamen Wachstumshormonpräparaten:

6 Patienten wurden mit insgesamt drei verschiedenen LAGH im Rahmen klinischer Studien behandelt. Diese waren MOD-4023 vom Hersteller OPKO (Phase 3), Albutropin® von Teva und GX-H9 von Genexine (jeweils Phase 2). Es handelt sich dabei um rekombinant hergestellte Fusionsproteine aus GH und einem jeweils unterschiedlichen Peptid, welches zu einer verlängerten Serumhalbwertszeit führt.

In der Phase 3-Studie mit MOD-4023 wurden die Patienten über ein Jahr behandelt und Veränderungen von IGF-I, der Körperzusammensetzung, des Knochen-, Glukose- und Lipidstoffwechsels sowie mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst. In den Phase 2-Studien stand neben der Anwendungssicherheit vor allem das Gewinnen pharmakologischer Daten in Form eines Wochenprofils im Vordergrund.

Unter allen drei LAGH konnten IGF-I-Spiegel im Normbereich erreicht werden. Allerdings zeigte sich insbesondere bei GX-H9 mit zweiwöchentlichem Injektionsintervall, dass ein deutlich erhöhtes IGF-I in den ersten Tagen nach Injektion in Kauf genommen werden muss, um den Spiegel in den gesamten zwei Wochen über der Untergrenze des Normbereichs zu halten. Wenn man sich die zirkadiane Rhythmik der GH-Sekretion vergegenwärtigt, wird offensichtlich, dass dies kaum der physiologischen Situation entspricht. Ob dies negative Folgen hat, ist aktuell unklar.

Über die Wirkung der LAGH auf die oben genannten klinischen Parameter lässt sich anhand unserer Ergebnisse zusammenfassend sagen, dass sich diese interindividuell stark unterscheidet. Eine Vorhersage über den Nutzen für einen einzelnen Patienten ist

daher schwierig. Interessanterweise ließen sich bei dem Patienten mit dem niedrigsten IGF-I-Ausgangswert in allen Bereichen die stärksten Veränderungen beobachten.

Bezüglich der Anwendungssicherheit konnte eine bemerkenswerte Beobachtung gemacht werden. Entgegen der Behauptung des Herstellers, dass MOD-4023 nicht immunogen sei, konnten bei einer Patientin mit allergischer Prädisposition und allergischen Symptomen nach der ersten Injektion des Wirkstoffs Antikörper gegen den hGH-Teil des Moleküls nachgewiesen werden. Infolgedessen kam es zu einem vollständigen Verlust der Wirkung. Dies bekräftigt die Forderungen nach einer intensiven und kritischen Überwachung der LAGH in den kommenden Jahren.

Fragebogen zu Compliance und Krankheitsverständnis:

Ob LAGH tatsächlich das Potenzial haben, die Compliance bei der GHD-Therapie zu verbessern, sollte mittels eines eigens entworfenen Fragebogens untersucht werden. Bislang existierten zu dieser Fragestellung keine Studien. Es wurden sowohl Patienten befragt, die aktuell eine GH-Therapie durchführten, als auch solche, die dies trotz ärztlicher Empfehlung nicht taten. Der Fragebogen wurde von 70 Patienten vollständig ausgefüllt, von denen 24 eine GH-Therapie ablehnten. 12 Patienten hatten bereits im Rahmen von Studien LAGH erhalten. Hinsichtlich demographischer Parameter war das Patientenkollektiv repräsentativ.

Unter den Patienten, die GH substituierten, zeigte sich bei 76% eine gute Compliance mit ≤ 1 ausgelassenen Injektion pro Monat. Die häufigsten angegebenen Gründe für die Ablehnung einer Therapie waren Angst vor Nebenwirkungen, Mangel an Informationen oder fehlender subjektiver Therapienutzen. Dementsprechend waren das Wissen über die Auswirkungen von GHD, welches mittels eines Scores objektiviert wurde, als auch das allgemeine Bildungsniveau bei Patienten welche die Behandlung durchführten höher als bei denjenigen die sie ablehnten ($p = 0.023/0.017$). Nur 36% der Befragten wären bereit, eine Therapie mit LAGH zu beginnen. Unter den Patienten, die bereits LAGH erhalten hatten oder seit der Kindheit an GHD litten, war diese Bereitschaft höher ($p = 0.048/0.031$). Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine bessere Compliance weniger durch neue GH-Präparate, als vielmehr durch eine bessere Aufklärung der Patienten über Krankheit und Therapie erreicht werden könnte.

Literaturverzeichnis

- Abdi, L. *et al.* (2014) 'A monocentric experience of growth hormone replacement therapy in adult patients', *Annales d'Endocrinologie*, 75(3), pp. 176–183. doi: 10.1016/j.ando.2014.05.002.
- Abdu, T. A. M. *et al.* (2001) 'Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities', *Clinical Endocrinology*. Blackwell Science Ltd, 55(2), pp. 209–216. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01320.x.
- Aeterna Zentaris GmbH (2016) 'AEZS-130-052', *EudraCT No.: 2015-002337-22*, (Februar), pp. 1–58.
- Agha, A. *et al.* (2004) 'Anterior Pituitary Dysfunction in Survivors of Traumatic Brain Injury', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(10), pp. 4929–4936. doi: 10.1210/jc.2004-0511.
- Aimaretti, G. *et al.* (1998) 'Comparison between Insulin-Induced Hypoglycemia and Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Arginine as Provocative Tests for the Diagnosis of GH Deficiency in Adults', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83, pp. 1615–1618.
- Arafah, B. M. (1986) 'Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(6), pp. 1173–1179. doi: 10.1080/01425690701737481.
- Arafah, B. M. *et al.* (2000) 'The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(5), pp. 1789–93. doi: 10.1210/jcem.85.5.6611.
- Auer, M. K. *et al.* (2016) 'Is Insulin-like-growth-factor-I a good marker for treatment adherence in growth-hormone deficiency in adulthood?', *Clinical Endocrinology*. doi: 10.1111/cen.13030.
- Ballesteros, M. *et al.* (2000) 'Distribution and Abundance of Messenger Ribonucleic Acid for Growth Hormone Receptor Isoforms in Human Tissues', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Endocrine Society, 85(8), pp. 2865–2871. doi: 10.1210/jcem.85.8.6711.
- Bartl, R. *et al.* (2006) 'Adherence with daily and weekly administration of oral bisphosphonates for osteoporosis treatment.', *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 131(22), pp. 1257–62. doi: 10.1055/s-2006-946559.

- Barton, E. R. *et al.* (2002) 'Muscle-specific expression of insulin-like growth factor I counters muscle decline in mdx mice', *The Journal of Cell Biology*, 157(1).
- Baumann, G. *et al.* (1990) 'Plasma Transport of Human Growth Hormone In Vivo', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society, 71(2), pp. 470–473. doi: 10.1210/jcem-71-2-470.
- Baumann, G. (2002) 'Growth hormone binding protein. The soluble growth hormone receptor.', *Minerva endocrinologica*, 27(4), pp. 265–76.
- Baumann, G., Amburn, K. D. and Buchanan, T. A. (1987) 'The Effect of Circulating Growth Hormone-Binding Protein on Metabolic Clearance, Distribution, and Degradation of Human Growth Hormone', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society, 64(4), pp. 657–660. doi: 10.1210/jcem-64-4-657.
- Bengtsson, B. A. *et al.* (1993) 'Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(2), pp. 309–317. doi: 10.1210/jcem.76.2.8432773.
- Bharadwaj, S. *et al.* (2009) 'Milk ribonuclease-enriched lactoferrin induces positive effects on bone turnover markers in postmenopausal women', *Osteoporosis International*, 20(9), pp. 1603–1611. doi: 10.1007/s00198-009-0839-8.
- Bidlingmaier, M. *et al.* (2014) 'Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: Results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(5), pp. 1712–1721. doi: 10.1210/jc.2013-3059.
- Biller, B. M. K. *et al.* (2002) 'Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(5), pp. 2067–2079. doi: 10.1210/jc.87.5.2067.
- Biller, B. M. K. *et al.* (2011) 'Effects of once-weekly sustained-release growth hormone: a double-blind, placebo-controlled study in adult growth hormone deficiency.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), pp. 1718–26. doi: 10.1210/jc.2010-2819.
- Bonert, V. S. *et al.* (2004) 'Body mass index determines evoked growth hormone (GH) responsiveness in normal healthy male subjects: Diagnostic caveat for adult GH deficiency', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), pp. 3397–3401. doi: 10.1210/jc.2003-032213.

- van Bunderen, C. C. *et al.* (2014) 'Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity.', *Clinical Endocrinology*, 81(1), pp. 1–14. doi: 10.1111/cen.12477.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2014) *Somatropin (Genotropin) (0.15 mg/day to 0.3 mg/day): Replacement of Endogenous Growth Hormone in Adults with Growth Hormone Deficiency*.
- Carroll, P. V *et al.* (1998) 'Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(2), pp. 382–95. doi: 10.1210/jcem.83.2.4594.
- Cho, H. *et al.* (2011) 'Optimized clinical performance of growth hormone with an expanded genetic code', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Academy of Sciences, 108(22), pp. 9060–9065. doi: 10.1073/PNAS.1100387108.
- Christiansen, J. S. *et al.* (2016) 'Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations: Table 1', *European Journal of Endocrinology*, 174(6), pp. C1–C8. doi: 10.1530/EJE-16-0111.
- Cleland, J. L. *et al.* (2012) 'A Novel Long-Acting Human Growth Hormone Fusion Protein (VRS-317): Enhanced In Vivo Potency and Half-Life', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101, pp. 2744–2754. doi: 10.1002/jps.23229.
- Cramer, J. A. *et al.* (2005) 'Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis', *Current Medical Research and Opinion*, 21(9), pp. 1453–1460. doi: 10.1185/030079905X61875.
- Cramer, J. A. *et al.* (2006) 'The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: A comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France', *Clinical Therapeutics*, 28(10), pp. 1686–1694. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.10.013.
- Cummings, M. H. *et al.* (1997) 'Abnormalities of very low density lipoprotein apolipoprotein B-100 metabolism contribute to the dyslipidaemia of adult growth hormone deficiency.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(6), pp. 2010–3.
- Cutfield, W. S. *et al.* (2011) 'Non-Compliance with Growth Hormone Treatment in Children Is Common and Impairs Linear Growth', *PLoS ONE*. Edited by M. Castro. Public Library of Science, 6(1). doi: 10.1371/journal.pone.0016223.

Desrosiers, P., O'Brien, F. and Blethen, S. (2005) 'Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth.', *Pediatric endocrinology reviews*, 2 Suppl 3, pp. 327–31.

DiMatteo, M. R., Haskard, K. B. and Williams, S. L. (2007) 'Health Beliefs, Disease Severity, and Patient Adherence', *Medical Care*, 45(6), pp. 521–528. doi: 10.1097/MLR.0b013e318032937e.

Dobbelsteyn, C. J. *et al.* (2001) 'A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys.', *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(5), pp. 652–61. doi: 10.1038/sj.ijo.0801582.

Doga, M. *et al.* (2005) 'Current guidelines for adult GH replacement.', *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 6(1), pp. 63–70. doi: 10.1007/s11154-005-5226-y.

Doga, M. *et al.* (2006) 'Growth hormone deficiency in the adult.', *Pituitary*, 9(4), pp. 305–11. doi: 10.1007/s11102-006-0410-y.

Garcia, J. M. *et al.* (2013) 'Macimorelin (AEZS-130)-stimulated growth hormone (GH) test: validation of a novel oral stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society, 98(6), pp. 2422–9. doi: 10.1210/jc.2013-1157.

Garcia, J. M. *et al.* (2018) 'Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(8), pp. 3083–3093. doi: 10.1210/jc.2018-00665.

Genexine Inc. (2014) 'Protocol No. GX-H9-002', *EudraCT Number: 2014-002698-13*, pp. 1–105.

Ghigo, E. *et al.* (2008) 'Diagnosis of adult GH deficiency', *Pituitary*, 11(2), pp. 121–128. doi: 10.1007/s11102-008-0110-x.

Gleeson, H. K. *et al.* (2004) 'Reassessment of Growth Hormone Status Is Required at Final Height in Children Treated with Growth Hormone Replacement after Radiation Therapy', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), pp. 662–666. doi: 10.1210/jc.2003-031224.

Goth, M. I. *et al.* (2012) 'P03-37 Once-weekly, CTP-modified hGH (MOD-4023) is effective in growth hormone deficient adults: A phase II, dose and frequency finding study', *Growth*

Hormone & IGF Research. BioScientifica, 22, pp. S84–S85. doi: 10.1016/S1096-6374(12)60222-6.

Hartman, M. L. *et al.* (2002) ‘Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency?’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), pp. 477–85.

Hershkovitz, O. *et al.* (2016) ‘In Vitro and in Vivo Characterization of MOD-4023, a Long-Acting Carboxy-Terminal Peptide (CTP)-Modified Human Growth Hormone’, *Molecular Pharmaceutics*, 13(2), pp. 631–639. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00868.

Hilding, A. *et al.* (1999) ‘Serum Levels of Insulin-Like Growth Factor I in 152 Patients with Growth Hormone Deficiency, Aged 19–82 Years, in Relation to Those in Healthy Subjects’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 84(6), pp. 2013–2019. doi: 10.1210/jcem.84.6.5793.

Ho, K. K. Y. (2007) ‘Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: A statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, J’, *European Journal of Endocrinology*, 157(2007), pp. 695–700. doi: 10.1530/EJE-07-0631.

Höybye, C. *et al.* (2012) ‘OR03-5 A phase 2, multicenter, multiple-dose, open-label, parallel-group, active controlled, safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ACP-001 in adult patients with Growth Hormone Deficiency (AGHD)’, *Growth Hormone & IGF Research*, 22, pp. S8–S9. doi: 10.1016/S1096-6374(12)60024-0.

Imboden, M. T. *et al.* (2017) ‘Reference standards for body fat measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults’, *PLoS ONE*, 12(4), pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0175110.

Ji, H. K. *et al.* (2009) ‘Analysis of empty sella secondary to the brain tumors’, *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 46(4), pp. 355–359. doi: 10.3340/jkns.2009.46.4.355.

Johannsson, G. *et al.* (1996) ‘Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency.’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(8), pp. 2865–2873. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768843.

Johansson, J.-O. *et al.* (2003) ‘Growth hormone (GH) replacement in GH-deficient adults: a crossover trial comparing the effect on metabolic control, well-being and compliance of three injections per week versus daily injections’, *Growth Hormone & IGF Research*, 13(6), pp. 306–315. doi: 10.1016/S1096-6374(03)00041-8.

- Joosten, E. A. G. *et al.* (2008) 'Systematic Review of the Effects of Shared Decision-Making on Patient Satisfaction, Treatment Adherence and Health Status', *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77, pp. 219–226. doi: 10.1159/000126073.
- Kapoor, R. R. *et al.* (2008) 'Monitoring of concordance in growth hormone therapy', *Archives of Disease in Childhood*, 93(2), pp. 147–8. doi: 10.1136/adc.2006.114249.
- Kemp, S. F. *et al.* (2004) 'Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting Growth Hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient children', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), pp. 3234–3240. doi: 10.1210/jc.2003-030825.
- Ketel, I. J. G. *et al.* (2007) 'Superiority of skinfold measurements and waist over waist-to-hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults', *European Journal of Endocrinology*, 156(6), pp. 655–661. doi: 10.1530/EJE-06-0730.
- Kim, E.-S. *et al.* (2013) 'Controlled release of human growth hormone fused with a human hybrid Fc fragment through a nanoporous polymer membrane', *Nanoscale*. The Royal Society of Chemistry, 5(10), p. 4262. doi: 10.1039/c3nr00474k.
- Kohler, M. *et al.* (2008) 'Detection of recombinant growth hormone in human plasma by a 2-D PAGE method', *Electrophoresis*, 29(22), pp. 4495–4502. doi: 10.1002/elps.200800221.
- Kojima, M. *et al.* (1999) 'Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.', *Nature*, 402(6762), pp. 656–60. doi: 10.1038/45230.
- Larsen, M. T. *et al.* (2016) 'Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease.', *Molecular and cellular therapies*. BioMed Central, 4, p. 3. doi: 10.1186/s40591-016-0048-8.
- Lee, M. S. *et al.* (1990) 'Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism', *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 70(3), pp. 766–770. doi: 10.1210/jcem-70-3-766.
- Leppée, M. (2014) 'From Morisky to Hill-Bone; Self-Reports Scales for Measuring Adherence to Medication', *Collegium Antropologicum*, 38, pp. 55–62.
- Leung, K. *et al.* (2002) 'Physiological and pharmacological regulation of 20-kDa growth hormone.', *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 283(4), pp. E836–E843. doi: 10.1152/ajpendo.00122.2002.
- van Liessum, P. A. *et al.* (1989) 'Postprandial Gallbladder Motility during Long Term Treatment with the Long-Acting Somatostatin Analog SMS 201-995 in Acromegaly', *The*

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Oxford University Press, 69(3), pp. 557–562. doi: 10.1210/jcem-69-3-557.

Maison, P. *et al.* (2004) 'Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), pp. 2192–2199. doi: 10.1210/jc.2003-030840.

Maison, P. and Chanson, P. (2003) 'Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis.', *Circulation*, 108(21), pp. 2648–52. doi: 10.1161/01.CIR.0000100720.01867.1D.

Markussis, V. *et al.* (1992) 'Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults', *Lancet*, 340(8829), pp. 1188–1192. doi: 10.1016/0140-6736(92)92892-J.

McKenna, S. P. *et al.* (1999) 'The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency.', *Quality of Life Research*. Kluwer Academic Publishers, 8(4), pp. 373–83. doi: 10.1023/A:1008987922774.

McMillan, C. V *et al.* (2003a) 'Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults with growth hormone deficiency.', *Clinical endocrinology*, 59(4), pp. 467–75.

McMillan, C. V *et al.* (2003b) 'Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults with growth hormone deficiency.', *Clinical Endocrinology*, 59(4), pp. 467–75.

Molitch, M. E. *et al.* (2006) 'Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(5), pp. 1621–1634. doi: 10.1210/jc.2005-2227.

Molitch, M. E. *et al.* (2011) 'Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Endocrine Society Chevy Chase, MD, 96(6), pp. 1587–609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.

Murray, R. D. *et al.* (1999) 'Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment', *Clinical Endocrinology*, 51(5), pp. 565–573. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00838.x.

Murray, R. D., Adams, J. E. and Shalet, S. M. (2006) 'A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(2), pp. 432–8. doi: 10.1210/jc.2005-0897.

- Nielsen, H. K. *et al.* (1991) '24-h profile of serum osteocalcin in growth hormone (GH) deficient patients with and without GH treatment.', *Growth regulation*, 1(4), pp. 153–9.
- O'neal, D. N. *et al.* (1994) 'The effect of 3 months of recombinant human growth hormone (GH) therapy on insulin and glucose-mediated glucose disposal and insulin secretion in GH-deficient adults: A minimal model analysis', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79(4), pp. 975–983. doi: 10.1210/jcem.79.4.7962308.
- OPKO Biologics (2017) *OPKO Biologics | hGH-CTP*. Available at: <http://www.opkobiologics.com/pipeline/product-candidates/hgh-ctp/> (Accessed: 11 September 2017).
- OPKO Biotech Ltd. (2013) 'Clinical Study Protocol CP-4-005', *IND / EUDRACT No. 79,745 / 2013-000830-37*, pp. 1–75.
- OPKO Health, I. (2017) *OPKO Health, Inc. - Press Releases*. Available at: <http://investor.opko.com/releases.cfm> (Accessed: 7 September 2017).
- Osborn, B. L. *et al.* (2002) 'Albutropin: A growth hormone-albumin fusion with improved pharmacokinetics and pharmacodynamics in rats and monkeys', *European Journal of Pharmacology*, 456(1–3), pp. 149–158. doi: 10.1016/S0014-2999(02)02644-4.
- De Pedro, S. *et al.* (2016) 'Variability in adherence to rhGH treatment: Socioeconomic causes and effect on children's growth', *Growth Hormone and IGF Research*. Elsevier Ltd, 26, pp. 32–35. doi: 10.1016/j.ghir.2015.12.002.
- Peterfi, Z. *et al.* (2010) 'Growth hormone-releasing hormone activates sleep regulatory neurons of the rat preoptic hypothalamus', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 298(1), pp. R147-56. doi: 10.1152/ajpregu.00494.2009.
- Pulkkinen, L. *et al.* (2010) 'Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome.', *International journal of peptides*. Hindawi, 2010. doi: 10.1155/2010/248948.
- Rasmussen, M. H. *et al.* (2014) 'A reversible albumin-binding growth hormone derivative is well tolerated and possesses a potential once-weekly treatment profile', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), pp. E1819–E1829. doi: 10.1210/jc.2014-1702.
- Recker, R. R., Gallagher, R. and MacCosbe, P. E. (2005) 'Effect of Dosing Frequency on Bisphosphonate Medication Adherence in a Large Longitudinal Cohort of Women', *Mayo Clinic Proceedings*, 80(7), pp. 856–861. doi: 10.4065/80.7.856.
- Rinderknecht, E. and Humbel, R. E. (1978) 'The amino acid sequence of human insulin-like

- growth factor I and its structural homology with proinsulin.’, *The Journal of biological chemistry*, 253(8), pp. 2769–76.
- Roemmler, J. *et al.* (2010) ‘Comparison of glucose and lipid metabolism and bone mineralization in patients with growth hormone deficiency with and without long-term growth hormone replacement.’, *Metabolism: clinical and experimental*. Elsevier B.V., 59(3), pp. 350–8. doi: 10.1016/j.metabol.2009.08.002.
- Le Roith, D. *et al.* (2001) ‘The somatomedin hypothesis: 2001’, *Endocrine Reviews*, 22(1), pp. 53–74. doi: 10.1210/er.22.1.53.
- Rosén, T. and Bengtsson, B. A. (1990) ‘Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism.’, *Lancet*, 336(8710), pp. 285–8.
- Rosenfeld, R., Bakker, B. and Rosenfeld, R. G., Bakker, B. (2008) ‘Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy.’, *Endocrine Practice*, 14(2), pp. 143–54. doi: 10.4158/EP.14.2.143.
- Saggese, G. *et al.* (1993) ‘Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency.’, *The Journal of pediatrics*, 122(1), pp. 37–45.
- Sassolas, G. *et al.* (1999) ‘GH deficiency in adults: an epidemiological approach.’, *European Journal of Endocrinology*, 141(6), pp. 595–600.
- Schilbach, K. and Bidlingmaier, M. (2015) ‘Growth hormone binding protein - physiological and analytical aspects.’, *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. Elsevier Ltd, 29(5), pp. 671–83. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.004.
- Schneider, H. J. *et al.* (2007) ‘Hypopituitarism.’, *Lancet*, 369(9571), pp. 1461–70. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60673-4.
- Schneider, H. J. *et al.* (2011) ‘Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency’, *Clinical Endocrinology*. Blackwell Publishing Ltd, 75(6), pp. 825–830. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04137.x.
- Schneider, H. J. *et al.* (2015) ‘Proposal of a clinical response score and predictors of clinical response to 2 years of GH replacement therapy in adult GH deficiency.’, *European Journal of Endocrinology*, 173(6), pp. 843–51. doi: 10.1530/EJE-15-0305.
- Sesnilo, G. *et al.* (2000) ‘Effects of growth hormone administration on inflammatory and other

cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial.’, *Annals of internal medicine*, 133(2), pp. 111–22.

Smith, J. C. *et al.* (2002) ‘Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.’, *Clinical Endocrinology*, 56(4), pp. 493–501.

Sohmiya, M. and Kato, Y. (1992) ‘Renal clearance, metabolic clearance rate, and half-life of human growth hormone in young and aged subjects.’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(6), pp. 1487–90. doi: 10.1210/jcem.75.6.1464653.

Speckmann, E.-J., Hescheler, J. and Köhling, R. (2008) *Physiologie*. 5. Auflage. Elsevier, Urban und Fischer.

Statistisches Bundesamt (1999) ‘Demografische Standards’.

Stochholm, K. *et al.* (2006) ‘Incidence of GH deficiency - A nationwide study’, *European Journal of Endocrinology*, 155(1), pp. 61–71. doi: 10.1530/eje.1.02191.

Szulc, P. *et al.* (2009) ‘Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women’, *Journal of Bone and Mineral Research*. John Wiley and Sons and The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), 9(10), pp. 1591–1595. doi: 10.1002/jbmr.5650091012.

Takahashi, Y., Kipnis, D. M. and Daughaday, W. H. (1968) ‘Growth hormone secretion during sleep’, *The Journal of Clinical Investigation*, 47(9), pp. 2079–2090. doi: 10.1172/JCI105893.

Teva Pharmaceutical Industries, L. (2012) ‘Protocol No . TV1106-GHD-201 Protocol Version : Final , 07 November 2012’, *EudraCT/IND Numbers: EudraCT 2012-004975-37/ IND 112,550*, (1), pp. 1–155.

Tomlinson, J. W. *et al.* (2001) ‘Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group.’, *Lancet*, 357(9254), pp. 425–31.

Vahl, N. *et al.* (1996) ‘Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults.’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(6), pp. 2209–15. doi: 10.1210/jcem.81.6.8964853.

Vermeire, E. *et al.* (2001) ‘Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review’, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Blackwell Science Ltd, 26(5), pp. 331–342. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x.

Welsch, U. and Sobotta, J. (2006) *Lehrbuch Histologie : Zytologie, Histologie, mikroskopische*

Anatomie. Elsevier, Urban und Fischer.

Zaninelli Ludimyla, D. C. T. *et al.* (2008) 'Efficacy, Safety and Compliance of Long-Term Growth Hormone (GH) Replacement Therapy in Adults With GH Deficiency.', *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 525(22).

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
AGHD	adulter Wachstumshormonmangel
AoGHD	adult-onset GHD, Beginn des Wachstumshormonmangels > 18 Jahre
Arg	Arginin
ARG-GHRH	GHST mit Arginin und growth hormone-releasing hormone
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CoGHD	childhood-onset GHD, Beginn des Wachstumshormonmangels < 18 Jahre
DXA	dual X-ray absorptiometry, Messung der Knochendichte und Körperzusammensetzung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
GH	Wachstumshormon
GHD	Wachstumshormonmangel
GHRH	growth hormone-releasing hormone
GHST	Wachstumshormon-Stimulationstest
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = Aspartat-Aminotransferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase
GRS	Growth Hormone Research Society
HSA	humanes Serumalbumin
HVL	Hypophysenvorderlappen, Adenohypophyse
HWZ	pharmakokinetische Halbwertszeit
IGFBP-3	Insulin-like growth factor-binding protein 3
IGF-I	Insulin-like growth factor I
ITT	Insulin-Toleranz-Test
MAQ	Medication Adherence Questionnaire

QoL	Lebensqualität
QoL-AGHDA	quality of life assessment of GH Deficiency in adults. Fragebogen zur Lebensqualität bei GHD
rhGH	rekombinantes humanes Wachstumshormon
SDS	Standard Deviation Score
WHR	Waist-Hip-Ratio, Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv der Fragebogen-Teilnehmer	42
Abbildung 2: Insulinspiegel beim Macimorelin-GHST	45
Abbildung 3: Dosis, MOD-4023-Wirkspiegel, IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Pat. IS.....	48
Abbildung 4: Lipidparameter bei Patient IS.....	49
Abbildung 5: Magermasse, Fettmasse und Fettverteilung bei Patient IS	50
Abbildung 6: Knochendichte bei Patient IS	51
Abbildung 7: Osteocalcin bei Patient IS	51
Abbildung 8: Blutdruck bei Patient IS.	52
Abbildung 9: Dosis, MOD-4023-Wirkspiegel, IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Pat. IG.....	54
Abbildung 10: Parameter des Glukosestoffwechsels bei Patient IG.....	55
Abbildung 11: Lipidparameter bei Patient IG	55
Abbildung 12: Magermasse, Fettmasse und Fettverteilung bei Patient IG	56
Abbildung 13: Osteocalcin bei Patient IG.....	57
Abbildung 14: Blutdruck bei Patient IG	58
Abbildung 15: Auswirkungen der Antikörperbildung bei Patientin AM	60
Abbildung 16: Lipidparameter bei Patientin AM	61
Abbildung 17: Magermasse, Fettmasse und Fettverteilung bei Patientin AM	62
Abbildung 18: Knochendichte bei Patientin AM.....	62
Abbildung 19: Osteocalcin bei Patientin AM.....	63
Abbildung 20: Blutdruck bei Patientin AM	63
Abbildung 21: Verlauf der IGF-I-SDS aller Patienten in der Hauptphase.....	65
Abbildung 22: Albutropin®-Dosis, IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Patient LK.....	66
Abbildung 23: Cholesterin bei Patient LK	67
Abbildung 24: Albutropin®-Dosis, IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Patient OD.....	68
Abbildung 25: Cholesterin bei Patient OD.....	69
Abbildung 26: 14 d-Profil I von IGF-I und IGFBP-3	70
Abbildung 27: 14 d-Profil II von IGF-I und IGFBP-3.....	71
Abbildung 28: IGF-I-Werte im Studienverlauf, gemessen 3 d nach Injektion.....	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Einflussfaktoren der GH-Sekretion auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene .	7
Tabelle 2 : Übersicht über die Effekte von GH und IGF-I.....	9
Tabelle 3: Ätiologie des GHD (Molitch et al. 2006)	11
Tabelle 4: Vergleich des ITT und des ARG-GHRH-Tests.....	12
Tabelle 5: Übersicht über den Entwicklungsstand von LAGH	17
Tabelle 6: Gruppeneinteilung nach Vorliegen von Risikofaktoren	21
Tabelle 7: Macimorelin-GHST und ITT	22
Tabelle 8: Studiengruppen mit unterschiedlicher GX-H9-Dosis.....	32
Tabelle 9: Übersicht über die durchgeführten Studien und die Anzahl der Teilnehmer	36
Tabelle 10: Übersicht Probanden Macimorelin-Studie	37
Tabelle 11: Zusammenfassung der Testergebnisse der Macimorelin Studie	44

Anhang

1. Dosisplan OPKO-Studie (MOD-4023)

Geschlecht	Alter (Jahre)	Startdosis (mg/Woche)	Titrationsdosis	
			Erhöhung (mg)	Verminderung (mg)
Männer	≤ 50	2,5	1,0	0,5
	> 50	2,0		
Frauen ohne orale Östrogeneinnahme	≤ 50	3,0	1,0	0,5
	> 50	2,5		
Frauen mit oraler Östrogeneinnahme	≤ 50	4,0	1,5	0,75
	> 50	3,5		

(OPKO Biotech Ltd., 2013)

2. Fragebogen zu Therapietreue und Krankheitsverständnis bei AGHD

A. Angaben zu Ihrer Person

Geschlecht: weiblich männlich

Alter: ___ Jahre

Höchster allgemeinbildender Schulabschluss:

- kein Schulabschluss/Volksschulabschluss
- Hauptschulabschluss
- Mittlere Reife
- Fachhochschulreife
- Abitur (allgemeine Hochschulreife)

Wann sind Sie an Wachstumshormonmangel erkrankt?

- als Kind (unter 18 Jahre) als Erwachsener

B. Therapie mit Wachstumshormon

Spritzen Sie sich aktuell Wachstumshormon?

Ja → **Weiter mit Frage 1**

Nein → Warum nicht? *(Mehrfachantwort möglich)*

- Das tägliche Spritzen ist mir zu unangenehm
- Ich schätze den Nutzen der Therapie für mich als gering ein
- Ich fühle mich nicht ausreichend über die Krankheit und die Therapie informiert
- Ich habe Angst vor Nebenwirkungen
-

Sonstiges:

→ Bitte weiter mit **Frage 10**

1. Wie oft vergessen Sie Ihre Wachstumshormon-Spritze?
 - nie* *< 1 mal pro Monat* *<1 mal pro Woche*
 - 2-3 mal pro Woche* *> 3 mal pro Woche*

2. Wie oft vergessen Sie Ihr Medikament wenn Sie verreisen oder woanders übernachten?
 - nie* *selten* *gelegentlich* *oft* *meistens*

3. Haben Sie sich in den letzten sieben Tagen jeden Tag gespritzt?
 - Ja* *Nein*

4. Zu welcher Tageszeit spritzen Sie meistens das Wachstumshormon?
 - morgens* *mittags* *abends*

5. Lassen Sie manchmal Spritzen aus, weil Sie sich gesund fühlen und das Gefühl haben, dass die Krankheitssymptome unter Kontrolle sind?
 - nie* *selten* *gelegentlich* *oft* *meistens*

6. Lassen Sie manchmal Spritzen aus, wenn Sie krank sind?
 - nie* *selten* *gelegentlich* *oft* *meistens*

7. Wie fühlen Sie sich im Verlauf eines Tages, wenn Sie am Vorabend gespritzt haben?
 - besser als ohne Spritze* *unverändert* *schlechter als ohne Spritze*

8. Haben Sie je weniger als empfohlen oder gar nicht gespritzt, weil Sie sich nach der Spritze schlechter gefühlt haben?
 - nie* *selten* *gelegentlich* *oft* *meistens*

9. Spüren Sie langfristig einen Unterschied, wenn Sie das Medikament spritzen oder es auslassen?
 - Ja* *Nein* *Ich weiß nicht*

10. Empfinden Sie die Therapie des Wachstumshormonmangels als Belastung?

Ja *Nein* *gelegentlich*

11. In absehbarer Zeit werden Wachstumshormon-Präparate auf den Markt kommen, die man nur einmal pro Woche spritzen muss. Würden Sie dann eine Therapie mit diesem Präparat beginnen/darauf umsteigen wollen?

 Ja *Nein* *vielleicht*

12. Wie schätzen Sie die Wahrscheinlichkeit ein, ein Medikament zu vergessen, wenn Sie es nur einmal die Woche anwenden?

 höher *gleich* *geringer*

13. Wie schätzen Sie persönlich den Einfluss von Wachstumshormon auf Ihre Gesundheit, Wohlbefinden und Lebensqualität ein?

 gering *Ich weiß nicht* *groß*

14. Wie schätzen sie die Auswirkung von Wachstumshormon auf Ihre Figur und äußere Erscheinung ein?

 kein Einfluss *positiv* *negativ*

15. Haben Sie bereits an einer Studie mit langwirksamen Wachstumshormonpräparaten teilgenommen?

 Ja → **Weiter mit Frage 16** *Nein* → **Weiter mit Abschnitt C**

16. Hatte die wöchentliche Anwendung aus Ihrer Sicht einen Vorteil gegenüber der täglichen? *Ja* *Nein*

Wenn ja, welchen: _____

17. Wie haben Sie sich mit der wöchentlich Therapie im Vergleich zur täglichen gefühlt?

 besser als mit der täglichen Spritze *gleich* *schlechter als mit der täglichen Spritze*

18. Welches Präparat würden Sie bevorzugen?

 Ein täglich anzuwendendes Präparat *Ein wöchentlich anzuwendendes Präparat*

C. Wissen über Wachstumshormon

Wachstumshormonmangel ist eine seltene und wenig bekannte Erkrankung. Können Sie, falls Ihnen welche bekannt sind, dessen Auswirkungen auf die Gesundheit angeben?

3. Probanden der Macimorelin-Studie: Demographie, metabolisches Profil und klinische Vorgeschichte

Patientin UB

Fr. UB, 58 Jahre, chemisch-technische Assistentin.

Größe: 1,56 m; Gewicht: 66,8 kg; BMI: 27,4 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride:	106 mg/dl	(50-200 mg/dl)
Cholesterin :	218 mg/dl	(120-240 mg/dl)
LDL-Cholesterin:	125 mg/dl	(< 160 mg/dl) ⁶²
HDL-Cholesterin:	76 mg/dl	(> 35 mg/dl)
HbA1c:	5,7 %	(< 5,7 %) ⁶³
IGF-I bei Screening:	97,0 ng/ml	(Referenzbereich 46-172 ng/ml) ⁶⁴ .

Im Alter von 48 Jahren wurde bei Fr. UB ein hormoninaktives Hypophysenadenom diagnostiziert und transsphenoidal reseziert. Es war durch ein Chiasma-Syndrom (bitemporale Hemianopsie) klinisch auffällig geworden. Ein Jahr vor dem Screening (9 Jahre post-operativ) fiel eine Gewichtszunahme von fast 7 kg auf, nachdem ihr Gewicht in den Jahren zuvor stabil bei 60 kg gelegen hatte. Zudem litt sie unter starker Müdigkeit und einem Hypertonus von 151/90 mmHg.

HVL-Hormoninsuffizienzen bestanden nur vorübergehend post-operativ bezüglich der gonadotropen und corticotropen Achse. Aktuell waren keine bekannt. An Nebenerkrankungen bestanden eine Autoimmunthyreoiditis und ein allergisches Asthma. Medikation: L-Thyroxin 88 µg, Estreva-Gel (Östrogen) 1 Hub wegen menopausaler Beschwerden.

Patient ÜK

Hr. ÜK, 49 Jahre, Automobilkaufmann.

Größe: 1,91 m; Gewicht: 100 kg; BMI: 27,4 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride:	59 mg/dl	(50-200 mg/dl)
Cholesterin :	219 mg/dl	(120-240 mg/dl)
LDL-Cholesterin:	110 mg/dl	(< 160 mg/dl)
HDL-Cholesterin:	96 mg/dl	(> 35 mg/dl)

⁶² < 130 mg/dl bei Vorliegen von Risikofaktoren für Arteriosklerose, <100 mg/dl bei koronarer Herzerkrankung.

⁶³ Bei Werten unter 5,7% kann ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden, bei Werten über 6,5% kann die Diagnose eines D.m. gestellt werden. Quelle: Deutsche Diabetes Gesellschaft.

⁶⁴ Alters- und geschlechtsspezifischer Referenzbereich des Labors der Medizinischen Klinik der LMU.

HbA1c: 5,1 % (< 5,7 %)

IGF-I bei Screening: 118,0 ng/ml (Referenzbereich 67-205 ng/ml).

Vor einem Jahr war bei Hr. ÜK ein transitionales Meningeom WHO I° des Tuberculum sellae diagnostiziert worden. Es war durch eine Gesichtsfeldeinschränkung links temporal symptomatisch geworden. Die Resektion erfolgte in transkranieller subfrontaler Trepanation.

HVL-Hormoninsuffizienzen bestanden nur vorübergehend post-operativ bezüglich der gonadotropen und corticotropen Achse. Aktuell waren keine bekannt. An Nebenerkrankungen bestanden ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und eine COPD. Medikation: Tiotropiumbromid 5 µg, Fluticason 0,5 mg, Salmeterol 50 µg, Prolastin (Alpha-1-Proteinaseinhibitor) 5000 ml/Woche.

Patientin RG

Fr. RG, 19 Jahre, Informatikstudentin.

Größe: 1,56 m; Gewicht: 61,5 kg; BMI: 25,3 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride: 51 mg/dl (50-200 mg/dl)

Cholesterin : 153 mg/dl (120-240 mg/dl)

LDL-Cholesterin: 70 mg/dl (< 160 mg/dl)

HDL-Cholesterin: 75 mg/dl (> 35 mg/dl)

HbA1c: 5,4 % (< 5,7 %)

IGF-I bei Screening: 237 ng/ml (Referenzbereich 114-451 ng/ml).

Ein halbes Jahr vor dem Screening stellte sich Fr. RG aufgrund sekundärer Amenorrhö vor. Es bestand ein von der Patientin unbemerktes Chiasma-Syndrom, das Prolaktin lag bei 3000 µU/ml. Im MRT zeigte sich ein 1,5 cm x 2 cm großer Hypophysentumor. Es erfolgte die transsphenoidale Resektion, histo-pathologisch wurde ein zystisches Prolaktinom diagnostiziert. Zum Zeitpunkt des Screening (4 Monate post-operativ) nahm die Patientin 15 mg Hydrocortison ein, eine durch Stimulationstest gestellte Diagnose einer HVL-Hormoninsuffizienz gab es jedoch noch nicht.

Patient KA

Hr. KA, 50 Jahre, Ingenieur.

Größe: 1,88 m; Gewicht: 113,8 kg; BMI: 32,2 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride: 171 mg/dl (50-200 mg/dl)

Cholesterin : 211 mg/dl (120-240 mg/dl)

LDL-Cholesterin: 151 mg/dl (< 160 mg/dl)

HDL-Cholesterin: 33 mg/dl (> 35 mg/dl)

HbA1c:	5,3 %	(< 5,7 %)
IGF-I bei Screening:	78,0 ng/ml	(Referenzbereich 67-205 ng/ml).

8 Monate vor dem Screening war Hr. KA nach einer Synkope notfallmäßig stationär aufgenommen worden. Bei den radiologischen Routineuntersuchungen fiel als Zufallsbefund ein Hypophysenadenom auf. Die OP-Indikation wurde aufgrund der Größe des Tumors gestellt (1,6 cm x 2,3 cm). Post-operativ ergab sich keine HVL-Hormoninsuffizienz. Die erste postoperative Messung des IGF-I-Werts lag unter dem Referenzbereich, seitdem lagen alle Messungen knapp innerhalb des Referenzbereichs. Nebenerkrankungen bestanden nicht, keine Medikation.

Patient EK

Hr. EK, 65 Jahre, berenteter Maschinenbauer.

Größe: 1,78 m; Gewicht: 78,2 kg; BMI: 24,7 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride:	58 mg/dl	(50-200 mg/dl)
Cholesterin :	159 mg/dl	(120-240 mg/dl)
LDL-Cholesterin:	96 mg/dl	(< 160 mg/dl)
HDL-Cholesterin:	54 mg/dl	(35-75 mg/dl)
HbA1c:	<u>7.0</u> %	(< 5,7%)
IGF-I bei Screening:	50,0 ng/ml	(Referenzbereich 49-188 ng/ml).

Hr. EK begab sich vor 12 Jahren aufgrund eines SIADH mit schwerer Hyponatriämie in stationäre Behandlung. Das SIADH wurde rückblickend als am ehesten Medikamenten-induziert gewertet (vermutlich durch Einnahme von Carbamazepin). Im Rahmen der endokrinologischen Diagnostik zeigten sich sämtliche gemessenen HVL-Hormone vermindert. Es wurde die Diagnose einer kompletten HVL-Insuffizienz gestellt, in Anbetracht der MRT-Befunde am ehesten auf dem Boden einer autoimmunen Hypophysitis. Vor 6 Jahren wurde in der Ambulanz des Klinikums der Universität München erstmals die somatotrope Achse untersucht. Der IGF-I-Wert betrug 35 ng/ml, das basale GH war nicht messbar. Somit bestand der dringende Verdacht auf GHD. Eine GH-Substitutionstherapie wurde diskutiert, aber letztendlich nicht begonnen. Die Hormonsubstitution bestand aus Hydrocortison 20 mg, L-Thyroxin 100 µg und Testosteron (Nebido®) 1000 mg alle drei Monate.

An Nebenerkrankungen bestand bei Hr. EK ein Morbus Fahr, arterielle Hypertonie, eine chronische depressive Störung, Zustand nach SHT im Kindesalter und ein Diabetes mellitus Typ II. Medikation diesbezüglich: Ramipril 5 mg, Duloxetin 60 mg, Baclofen 25 mg.

Patient HC

Hr. HC, 60 Jahre, früh-berenteter Industriemechaniker.

Größe: 1,85 m; Gewicht: 114,8 kg; BMI: 33,5 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride:	157 mg/dl	(50-200 mg/dl)
Cholesterin :	163 mg/dl	(120-240 mg/dl)
LDL-Cholesterin:	101 mg/dl	(< 160 mg/dl)
HDL-Cholesterin:	37 mg/dl	(> 35 mg/dl)
HbA1c:	4,5 %	(< 5,7 %)
IGF-I bei Screening:	80 ng/ml	(Referenzbereich 54-194 ng/ml).

Hr. HC stellte sich ein Jahr vor dem Screening mit einer neu aufgetretenen Gesichtslähmung neurologisch vor. Im kranialen MRT zeigte sich ein Hypophysentumor. Auf Nachfrage gab der Patient eine seit zwei Jahren bestehende Minderung von Potenz und Libido an. 4 Monate vor Screening wurde der Tumor transsphenoidal reseziert, histo-pathologisch wurde die Diagnose eines FSH-produzierenden Adenoms gestellt. Die Fazialisparese war post-operativ rückläufig. Seit der Operation bestand eine gonadotrope Insuffizienz, eine corticotrope und thyreotrope Insuffizienz konnten ausgeschlossen werden, der Zustand der somatotropen Achse blieb unklar. Hormonsubstitution: Testosteron (Testogel) 25 mg. An Nebenerkrankungen bestand eine primäre Hypothyreose und eine Hyperurikämie. Medikation diesbezüglich: Iodthyrox 50 µg, Allopurinol 100 mg.

Patient EP

Hr. EP, 26 Jahre, Student.

Größe: 1,79 m; Gewicht: 84,2 kg; BMI: 26,3 kg/m² (Patient ist muskulös).

Metabolisches Profil:

Triglyzeride:	77 mg/dl	(50-200 mg/dl)
Cholesterin :	188 mg/dl	(120-240 mg/dl)
LDL-Cholesterin:	77 mg/dl	(< 160 mg/dl)
HDL-Cholesterin:	48 mg/dl	(> 35 mg/dl)
HbA1c:	5,3 %	(< 5,7 %)
IGF-I bei Screening:	110 ng/ml	(Referenzbereich 98-282 ng/ml).

Hr. EP stellte sich im Alter von 24 Jahren (2 Jahre vor Screening) augenärztlich vor, da er eine rasche Visusverschlechterung bemerkt hatte. Es wurde eine bitemporale Hemianopsie diagnostiziert, in der kranialen Schnittbildgebung zeigte sich eine supraselläre zystische Raumforderung mit Kompression des Chiasmas, das chirurgisch mit einem Shunt entlastet wurde. Differenzialdiagnostisch kam ein Kraniopharyngeom in Betracht. In der endokrinologischen Diagnostik zeigte sich trotz subjektiven Wohlbefindens (lediglich leicht

reduzierte Libido und Potenz) eine deutliche Insuffizienz des HVL bezüglich der corticotropen, thyreotropen und gonadotropen Achse, der Zustand der somatotropen Achse blieb unklar. Die IGF-I-Werte lagen im Jahr der Operation unterhalb des Referenzbereichs, in den folgenden zwei Jahren aber stets knapp im Normalbereich. Zur genaueren Diagnostik erfolgte der Studieneinschluss. Die Hormonsubstitution bestand aus Hydrocortison 15 mg, L-Thyroxin 100 µg und Testosteron (Nebido®) 1000 mg alle drei Monate.

Patient OH

Hr. OH, 32 Jahre, Verwaltungsfachangestellter.

Größe: 1,74 m; Gewicht: 103 kg; BMI: 34 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride:	<u>437</u> mg/dl	(50-200 mg/dl)
Cholesterin :	226 mg/dl	(120-240 mg/dl)
LDL-Cholesterin:	129 mg/dl	(< 160 mg/dl)
HDL-Cholesterin:	<u>27</u> mg/dl	(> 35 mg/dl)
HbA1c:	4,8 %	(< 5,7%)
IGF-I bei Screening:	132 ng/ml	(Referenzbereich 88-246 ng/ml).

Hr. OH bemerkte vor 2,5 Jahren eine Verschlechterung seines Allgemeinzustandes, seiner Stimmungslage, seiner Libido und Potenz, zudem war eine Schweißneigung aufgetreten. Aufgrund dieser Beschwerden und eines unerfüllten Kinderwunsches wurde eine endokrinologische Diagnostik durchgeführt, bei der ein hypogonadotroper Hypogonadismus und eine Entzügelungsprolaktinämie festgestellt wurden. Im MRT zeigte sich ein 21 mm x 12 mm x 11 mm großer Hypophysentumor. Die Resektion erfolgte transkranial, histopathologisch ergab sich der Befund eines Kraniopharyngeoms. Post-operativ bestand eine komplette Hypophyseninsuffizienz. Hormonsubstitution bei Screening: Hydrocortison 20 mg, L-Thyroxin 150 µg, Testosteron (Nebido®) 1000 mg alle drei Monate, ADH⁶⁵ (Mirinin® Tabletten) 0,25 mg.

Patient OD

Größe: 1,66 m; Gewicht: 77 kg; BMI: 27,9 kg/m².

Metabolisches Profil:

Triglyzeride:	92 mg/dl	(50-200 mg/dl)
Cholesterin :	218 mg/dl	(120-240 mg/dl)
LDL-Cholesterin:	143 mg/dl	(< 160 mg/dl)
HDL-Cholesterin:	60 mg/dl	(> 35 mg/dl)

⁶⁵ Anti-diuretisches-Hormon, Vasopressin.

HbA1c: 5,8 % (< 5,7 %)
IGF-I bei Screening: 51 ng/ml (Referenzbereich 54-194 ng/ml).
Klinische Vorgeschichte siehe Teilnehmer der Teva-Studie.

4. Ergebnisse der Macimorelin-Studie

Der höchste GH-Wert (GH-Peak) und beim ITT zusätzlich der niedrigste Blutzuckerwert sind jeweils hervorgehoben. Bei Patienten unter Hydrocortison-Substitution werden die Cortisol- und ACTH-Werte aufgrund der geringen Aussagekraft nicht dargestellt.

Ergebnisse von Patientin UB

ITT von Patientin UB

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	89	0.97	30.4	12
15	43	0.46	25.1	11
30	19	2.44	24.4	21
45	36	3.67	49.0	54
60	46	4.33	79.7	77
90	54	2.97	65.9	40
120	71	1.46	74.0	14
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Anmerkung: nach Messung des 30 min BZ Gabe von 20 ml 50 % Glukoselösung i. v.

Symptome der Hypoglykämie: Unruhe, Hunger, Wärmegefühl, Kribbeln, Durst.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH-Peak bei 4,33 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patientin UB

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	91	0.86	39.8	18
30	95	2.12	23.8	7
45	77	4.00	19.9	4
60	86	3.26	18.3	5
90	88	1.45	17.5	5
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 4,00 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patientin UB

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	96	0.64	41.3	12
30	97	4.77	26.3	7
45	94	5.59	26.5	10
60	94	3.27	22.7	5
90	98	0.86	21.5	5
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 5,59 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patientin UB

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	126/78	137/79	132/76
RR 60 min (mmHg):	113/64	138/79	129/78
Erträglichkeit Patientensicht:	4	5	5
Unangenehmstes Symptom:	Schwitzen	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Ergebnisse von Patient ÜK

ITT von Patient ÜK

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	87	0.12	9.7	14
15	62	0.07	9.5	10
30	38	0.07	9.5	10
45	<u>21</u>	6.41	14.6	35
60	72	<u>18.45</u>	21.4	42
90	62	16.14	20.9	19
120	65	9.15	16.9	6
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Anmerkung: nach Messung des 45 min Werts Gabe von 20 ml 50 % Glukoselösung i.v.

Symptome der Hypoglykämie: Schwindel, Wärmegefühl, Müdigkeit, abends mäßige Kopfschmerzen.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH-Peak bei 18,45 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patient ÜK

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	87	0.23	9.3	18
30	88	10.74	7.0	15
45	82	12.89	8.5	18
60	87	<u>13.65</u>	9.1	16
90	82	8.96	7.9	11
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 13,65 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patient ÜK

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	95	0.24	14.0	24
30	95	13.74	9.6	14
45	97	<u>25.33</u>	9.1	13
60	95	24.44	9.1	11
90	90	16.28	7.4	14
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 25,33 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patient ÜK

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	115/78	130/80	121/76
RR 60 min (mmHg):	109/61	126/81	116/72
Erträglichkeit Patientensicht:	5	5	5
Unangenehmstes Symptom:	Schwindel	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Ergebnisse von Patientin RG

ITT von Patientin RG

Zeit	Blutzucker	GH
0	76	5.69
15	37	2.35
30	<u>33</u>	<u>5.13</u>
45	48	4.20
60	54	3.89
90	69	1.72
120	77	0.84
min	mg/dl	ng/ml

Symptome der Hypoglykämie: Schwindel.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH-Peak bei 5,13 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patientin RG

Zeit	Blutzucker	GH
0	80	4.23
30	84	11.84
45	77	<u>12.29</u>
60	79	8.15
90	81	3.25
min	mg/dl	ng/ml

Interpretation: GH-Peak bei 12,29 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Fr. RG hat aus Zeitgründen am 2. Macimorelin-GHST nicht mehr teilgenommen.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patientin RG

	ITT	Macimorelin-GHST 1
RR 0 min (mmHg):	108/73	121/81
RR 60 min (mmHg):	88/53	99/63
Erträglichkeit Patientensicht:	5	5
Unangenehmstes Symptom:	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST	

Ergebnisse von Patient KA

ITT von Patient KA

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	74	< 0.05	5.7	20
15	54	< 0.05	5.8	22
30	<u>36</u>	0.06	8.0	26
45	42	0.38	19.6	93
60	50	0.36	23.2	99
90	63	<u>0.45</u>	22.7	43
120	69	0.32	15.1	18
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Anmerkung: aufgrund des BMI > 30 kg/m² wurden 0,15 UI/kg KG verabreicht

Symptome der Hypoglykämie: Schwindel, Mundtrockenheit, Wärmegefühl, Durst, flush-artige Symptome, Müdigkeit, Hunger.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH-Peak bei 0,45 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patient KA

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	86	< 0.05	5.9	18
30	59	0.27	4.3	14
45	90	0.48	4.1	14
60	89	0.46	4.2	14
90	66	0.19	5.2	17
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 0,48 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patient KA

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	86	0.07	4.1	10
30	86	0.52	3.5	12
45	90	0.76	4.3	2
60	91	0.60	5.3	8
90	77	< 0.05	6.6	2
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 0,76 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patient KA

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	137/93	140/90	126/83
RR 60 min (mmHg):	146/70	131/80	117/81
Erträglichkeit Patientensicht:	4	5	5
Unangenehmstes Symptom:	-	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Ergebnisse von Patient EK

ITT von Patient EK

Zeit	Blutzucker	GH
0	118	0.12
15	69	0.08
30	37	0.07
45	30	0.08
60	46	0.36
90	49	0.97
120	61	0.83
min	mg/dl	ng/ml

Anmerkung: Vor dem Test Einnahme von 10 mg Hydrocortison um 04:30 h, zum Zeitpunkt 90 min Gabe von 10 mg Hydrocortison und eine Breze bei Unwohlsein.

Symptome der Hypoglykämie: Schwitzen, Hunger, Durst, Müdigkeit, Patient nach 90 min eingeschlafen. Kognitiv: verlangsamte Reaktionsfähigkeit, verschwommene Sicht.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH-Peak bei 0,97 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patient EK

Zeit	Blutzucker	GH	Insulin (S)
0	109	0.24	2.70
30	112	2.23	0.90
45	123	4.92	0.80
60	131	4.18	1.20
90	115	2.07	1.60
min	mg/dl	ng/ml	μIU/mL

Interpretation: GH-Peak bei 4,92 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patient EK

Zeit	Blutzucker	GH
0	110	0.21
30	123	2.58
45	130	3.37
60	135	2.81
90	122	1.45
min	mg/dl	ng/ml

Interpretation: GH-Peak bei 3,37 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patient EK

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	156/96	166/108	139/94
RR 60 min (mmHg):	125/70	150/93	133/90
Erträglichkeit Patientensicht:	5	5	5
Unangenehmstes Symptom:	Schwitzen	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Ergebnisse von Patient HC

ITT von Patient HC

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	93	< 0.05	8.0	4
15	61	< 0.05	9.6	12
30	50	0.06	10.2	10
45	44	0.29	14.2	22
60	58	0.44	17.9	25
90	71	0.38	14.8	15
120	69	0.19	9.9	11
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Anmerkung: aufgrund des BMI > 30 kg/m² wurden 0,15 UI/kg KG verabreicht.

BZ nach 20 min = **26,2 mg/dl**, somit Hypoglykämie erreicht.

Symptome der Hypoglykämie: Übelkeit, Müdigkeit, Wärmegefühl, Durst.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH-Peak bei 0,44 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patient HC

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	85	< 0.05	9.2	10
30	95	0.30	9.6	11
45	89	1.14	12.1	15
60	86	1.58	14.7	16
90	76	0.90	11.9	10
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 1,58 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patient HC

Zeit	Blutzucker	GH	Cortisol	ACTH
0	82	< 0.05	10.0	14
30	71	1.27	10.9	14
45	64	2.08	17.5	19
60	70	1.54	20.3	26
90	86	0.91	14.2	13
min	mg/dl	ng/ml	µg/dl	pg/ml

Interpretation: GH-Peak bei 2,08 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patient HC

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	128/90	129/93	131/84
RR 60 min (mmHg):	123/75	117/85	132/88
Erträglichkeit Patientensicht:	5	5	5
Unangenehmstes Symptom:	Durst	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Ergebnisse von Patient EP

ITT von Patient EP

Zeit	Blutzucker	GH
0	85	1.36
15	42	1.03
30	22	0.97
45	43	0.72
60	43	0.51
90	57	0.59
120	57	0.95
min	mg/dl	ng/ml

Anmerkung: Am Morgen Einnahme von 10mg Hydrocortison.

Symptome der Hypoglykämie: Geschmacksstörungen, Wärmegefühl, Müdigkeit. Kognitiv: Benommenheit, Konzentrationsstörungen, verlangsamte Reaktionsfähigkeit

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH-Peak bei 1,36 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patient EP

Zeit	Blutzucker	GH
0	74	0.94
30	74	1.88
45	80	<u>2.62</u>
60	74	2.39
90	73	1.53
min	mg/dl	ng/ml

Interpretation: GH-Peak bei 2,62 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patient EP

Zeit	Blutzucker	GH
0	82	1.08
30	76	1.76
45	81	0.80
60	80	<u>3.17</u>
90	79	2.51
min	mg/dl	ng/ml

Interpretation: GH-Peak bei 3,17 ng/ml. Test negativ, keine somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patient EP

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	121/76	115/76	125/78
RR 60 min (mmHg):	140/64	106/63	117/67
Erträglichkeit Patientensicht:	4	5	5
Unangenehmstes Symptom:	Benommenheit	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	4	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Ergebnisse von Patient OH

ITT von Patient OH

Zeit	Blutzucker	GH
0	73	0.05
15	55	< 0.05
30	39	< 0.05
45	58	< 0.05
60	51	< 0.05
90	58	< 0.05
120	61	< 0.05
min	mg/dl	ng/ml

Symptome der Hypoglykämie: Übelkeit, Schwitzen, Hunger, Durst. Kognitiv: verlangsamte Sprache.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, GH nicht angestiegen. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patient OH

Zeit	Blutzucker	GH
0	77	< 0.05
30	80	0.14
45	82	0.16
60	73	0.14
90	72	0.11
min	mg/dl	ng/ml

Interpretation: GH-Peak bei 0,16 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patient OH

Zeit	Blutzucker	GH
0	69	< 0.05
30	77	0.11
45	71	0.11
60	73	0.08
90	73	0.08
min	mg/dl	ng/ml

Interpretation: GH-Peak bei 0,11 ng/ml. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patient OH

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	138/92	137/81	141/91
RR 60 min (mmHg):	135/87	116/73	126/74
Erträglichkeit Patientensicht:	5	5	5
Unangenehmstes Symptom:	-	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Ergebnisse von Patient OD

ITT von Patient OD

Zeit	Blutzucker	GH
0	93	<u>< 0.05</u>
15	49	< 0.05
30	28	< 0.05
45	36	< 0.05
60	52	< 0.05
90	62	< 0.05
120	67	< 0.05
min	mg/dl	ng/ml

Symptome der Hypoglykämie: Schwindel, Mundtrockenheit, Schwitzen, Hunger, Durst, Müdigkeit, Schwächegefühl. Kognitiv: verlangsamte Reaktionsfähigkeit, verschwommenes Sehen.

Interpretation: Hypoglykämie erreicht, kein GH-Anstieg. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 1 von Patient OD

Zeit	Blutzucker	GH	Insulin (S)
0	80	<u>< 0.05</u>	1.90
30	75	< 0.05	2.00
45	83	< 0.05	1.70
60	80	< 0.05	1.80
90	72	< 0.05	2.00
min	mg/dl	ng/ml	µIU/ml

Interpretation: Kein GH Anstieg. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Macimorelin-GHST 2 von Patient OD

Zeit	Blutzucker	GH	Insulin
0	85	<u>< 0.05</u>	1.90
30	85	< 0.05	1.90
45	87	< 0.05	1.80
60	74	< 0.05	2.10
90	63	< 0.05	1.80
min	mg/dl	ng/ml	µIU/ml

Interpretation: Kein GH Anstieg. Test positiv, somatotrope Insuffizienz.

Patientenakzeptanz und Anwendungssicherheit bei Patient OD

	ITT	Macimorelin-GHST 1	Macimorelin-GHST 2
RR 0 min (mmHg):	136/93	130/86	145/89
RR 60 min (mmHg):	130/78	137/84	138/90
Verträglichkeit Patientensicht:	5	5	5
Unangenehmstes Symptom:	-	-	-
Verträglichkeit (Prüfarzt):	5	5	5
Komplikationen (Prüfarzt):	-	-	-
Präferenz des Patienten:	Macimorelin-GHST		

Publikationen als Erstauthor

Ein Teil dieser Arbeit ist Bestandteil der folgenden Publikation:

Amereller, F., Schopohl, J., Störmann, S. et al.
Adherence, Attitudes and Beliefs of Growth Hormone Deficient Patients – A
Questionnaire-based Cohort Study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* (2021).

Sonstige Publikationen:

Amereller, F., Carrol P., Deutschbein T., Schopohl J. et al.
Differences between immunotherapy-induced and primary hypophysitis - a multicenter
retrospective study. *Pituitary* (2021).

Amereller, F., Schopohl, J., Störmann, S. et al.
Clinical Characteristics of Primary Hypophysitis-A Single-Centre Series of 60 Cases.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes (2021).

Amereller, F., Lottspeich, C., Buchholz, G. & Dichtl, K.
A horse and a zebra: an atypical clinical picture including Guillain-Barré syndrome,
recurrent fever and mesenteric lymphadenopathy caused by two concomitant infections.
Infection (2020).

Danksagungen

Mein Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. med. Jochen Schopohl für die Überlassung des Themas, sowie für seine jederzeit freundliche und hilfsbereite Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Sylvère Störmann für die Betreuung während der gesamten Arbeit, für seine gewissenhaften Korrekturen trotz hoher Arbeitsbelastung und seine Hilfe bei Computerfragen jeder Art.

Frau Dr. med. Katharina Schilbach und Herrn Dr. med. Robert Philipp Kosilek danke ich für ihre kollegiale Hilfestellung und Beratung bei medizinischen und statistischen Fragen.

Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen der AG Schopohl, Frau Rita Schwaiger und Frau Susanne Schmid, ohne deren unermüdlichen Einsatz und Organisationstalent die Durchführung von klinischen Studien nicht möglich wäre.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Patienten, die bereit waren, ihre Zeit und ihre Daten der Forschung zur Verfügung zu stellen.

Schließlich danke ich meinen Eltern für die grenzenlose Unterstützung während des Studiums, der Doktorarbeit, und darüber hinaus.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie des adulten Wachstumshormonmangels - Klinische Prüfung des oralen Macimorelin-GH-Stimulationstests, der langwirksamen Wachstumshormone MOD-4023, TV-1106, GX-H9 und Patientenbefragung zu Compliance und Krankheitsverständnis bei Wachstumshormonmangel“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 15.08.2022

Felix Amereller