

**Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität  
München  
Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke**

**Substitution wachstumshormondefizienter Patienten  
mit einem Depot Wachstumshormonpräparat**

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

**vorgelegt von  
Andreas Gockel  
aus Madrid  
2022**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Florian Heinen

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Josefine Römmler-Zehrer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2022

**Ich widme diese Dissertationsarbeit in Gedenken an meinen Bruder Marc**



## Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	9
2. Theoretische Grundlagen und Literaturübersicht .....	10
2.1 Das humane Wachstumshormon (hGH).....	10
2.2 Formen des Wachstumshormonmangel.....	11
2.3 Insulin ähnlicher Wachstumsfaktor (IGF) .....	12
2.4 Wirkungen des Wachstumshormons .....	13
2.4.1 Kohlenhydratstoffwechsel: .....	13
2.4.2 Fettstoffwechsel: .....	14
2.4.3 Eiweißstoffwechsel:.....	14
2.4.4 Knochenstoffwechsel:.....	15
2.4.5 Fraktur-, und Wundheilung:.....	16
2.4.6 Herz und Gefäßsystem:.....	16
2.4.7 Allgemeinzustand: .....	17
2.5 Wachstumshormon-Provokationstests .....	17
2.5.1 Insulin-induzierte Hypoglykämie-Test (IHT):.....	18
2.5.2 Arginin-Belastungs-Test und Kombinationstest Arginin-GHRH-Test:.....	18
2.5.3 L-Dopa-Test: .....	18
2.5.4 Clonidin-Test: .....	18
2.5.5 GHRH-Test:.....	18
2.6 Ghrelin .....	19
2.7 Leptin.....	19
3. Wissenschaftliche Fragestellung.....	20
4. Patienten und Methodik.....	20
4.1 Studiendesign.....	20
4.1.1 Einschlusskriterien:.....	21
4.1.2 Ausschlusskriterien:.....	22
4.1.3 Zeitlicher Ablauf der BPLG-005 (Hauptstudie) und BPLG-005-RO-Studie:.....	23
4.1.4 Ablauf der Mono-Studie: .....	25
4.1.5 Anfangsdosis und Dosisanpassung:.....	25
4.1.6 Dosisänderung und Regeln für die Unterbrechung einer Behandlung:.....	25
4.1.7 Begleitmedikationen:.....	26

4.1.8 Nicht zulässige Medikamente: .....	26
4.1.9 Compliance bei der Behandlung: .....	26
4.1.10 Überblick der Studie: .....	27
4.2 Studienpatienten.....	28
4.3 Studienmedikation .....	30
4.4 Methodik .....	30
4.4.1 Patienten Demografie:.....	30
4.4.2 Körperliche Untersuchungen: .....	30
4.4.3 Körperzusammensetzung durch DXA-Messung: .....	31
4.4.4 Laboruntersuchungen:.....	31
4.4.4.1 IGF-I und IGFBP-3 Konzentrationen:.....	31
4.4.4.2 Beurteilung des Lipidstoffwechsels: .....	31
4.4.4.3 Beurteilung von Leptin:.....	32
4.4.4.4 Beurteilung von Ghrelin: .....	32
4.4.4.5 Beurteilung von Glukosestoffwechsel: .....	32
4.4.4.6 Routinelaborwerte:.....	32
4.4.5 OGTT: .....	32
4.4.6 Bestimmung des Antikörperstatus: .....	33
4.4.7 Lokale Verträglichkeit: .....	33
4.4.8 Unerwünschte Ereignisse (AE): .....	33
4.4.9 Schwangerschaftstest: .....	34
4.4.10 Statistische Analyse: .....	34
5. Ergebnisse.....	34
5.1 Allgemeine Parameter:.....	34
5.1.1 Demographische Daten: .....	34
5.1.2 Kreislaufparameter:.....	36
5.2 xULN der IGF-I Konzentration: .....	38
5.3 IGFBP-3 Konzentration: .....	41
5.4 Parameter der Körperzusammensetzung:.....	44
5.5 Taillen-, und Hüftumfang:.....	47
5.6 Fettstoffwechsel, Leptin und Ghrelin: .....	47
5.7 Glukosestoffwechsel und OGTT-Untersuchung: .....	51
5.8 Antikörperstatus: .....	54
5.9 Lokale Verträglichkeit und unerwünschte Ereignisse: .....	54

5.10 Schwangerschaftstest:.....	55
5.11 Routinelaborwerte: .....	55
6. Diskussion.....	55
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse:.....	55
6.2 Bezugnahmen auf die Literatur:.....	57
7. Zusammenfassung .....	60
Literaturverzeichnis .....	63
Anhang .....	77
Tabellenverzeichnis.....	77
Abbildungsverzeichnis.....	79
Abkürzungsverzeichnis.....	80
Publikationsliste.....	84
Danksagung .....	85
Eidesstaatliche Versicherung.....	87





## 1. Einleitung

Die Behandlung mit Wachstumshormonen begann in den späten 50er und frühen 60er Jahren (Elrick, et al., 1964), indem Wachstumshormone aus Leichen extrahiert und als Substitution verwendet wurden. Mitte der 80er Jahren wurden die ersten Fälle, die in Bezug mit der Behandlung mit Wachstumshormon aus Leichen und einer Krankheit, die als Creutzfeld Jakob Krankheit (CJK) bekannt ist, gemeldet (Powell-Jackson, et al., 1985). Aus unerklärlichen Gründen entwickelten sich bei einigen jungen Patienten CJK Fälle. Nachdem die zuständigen Behörden intensive Forschungen betrieben, fand man heraus, dass junge Patienten die in einem Alter von 20, 22 und 34 Jahren zu diesem Zeitpunkt schon aufgrund der CJK verstorben waren, eine gemeinsame Vorgeschichte hatten. Alle drei Patienten litten unter einem Wachstumshormonmangel und wurden zwischen den 60er und 80er Jahren mit Wachstumshormonen aus Leichen behandelt (Centers for Disease Control, 1985, Brown, et al., 1985). Bei der CJK verursachen atypische gefaltete Proteine, die als Prion Protein Scarpie PrP<sup>Sc</sup> bekannt sind, eine Veränderung in den zellulären Proteinen die Prion Protein cellular PrP<sup>C</sup>. Diese PrP<sup>C</sup> sind Proteinen, die sich an der Zelloberfläche im zentralen Nervensystem und speziell im Gehirn befinden. Man nimmt an, dass die Hauptfunktion der PrP<sup>C</sup> unter anderem dem Schutz des Nervensystems dient, indem es das Nervensystem und das Gehirn von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und freien Radikalen schützt. Sobald sich das atypische Protein PrP<sup>Sc</sup> in Kontakt mit den PrP<sup>C</sup> befindet, wird die Struktur von PrP<sup>C</sup> geändert. Dadurch entsteht eine Kettenreaktion, die weitere PrP<sup>C</sup> in ihrer Konformation ändern. Aus diesem Grund beginnt das Nervensystem zu atrophieren und Zellstrukturen im Gehirn beginnen zu degenerieren, so dass das Gehirn schwammartige Formen und Strukturen annimmt (die sog. spongiforme Enzephalopathie). Patienten leiden unter einer entmutigenden Krankheit, bei der die Patienten nicht in der Lage sind für sich selbst zu sorgen. Die Überlebensrate beträgt nicht mehr als 1 oder 2 Jahren. Die Todesursache wird in der Regel durch Atem-, oder Herzversagen verursacht, bedingt vor allem durch den Zerfall der Gehirnzellen und Verlust aller Hirnfunktionen. Demenz, Verwirrtheit, Desorientierung, Veränderungen der Persönlichkeit, Schläfrigkeit, Halluzinationen, Verlust der Koordination, Muskelsteifheit, Muskelzittern oder Myoklonien sind einige der vielen Symptome, unter die ein Patient leiden kann. Diese alarmierende Komplikation, die auf eine Behandlung mit Wachstumshormon aus Leichen zurückzuführen war, hat 1985 dazu geführt, dass diese Therapiemöglichkeit in vielen Teilen der Welt abgebrochen wurde.

In den späten 70er und frühen 80er Jahren wurden die ersten Studien (Seeburg, et al., 1978) (Cronin, 1997) über die Behandlung mit Wachstumshormonen mittels rekombinanter DNA-Technik (Ranke und Bierich, 1987) durchgeführt. In dieser Studie beobachtete man ein positives Wachstum bei Kindern, die mit rekombinantem Wachstumshormon therapiert wurden. Außerdem konnte auch gezeigt werden, dass das gentechnisch hergestellte Wachstumshormon gut verträglich war; auch wurden keine anti-hGH Antikörper nachgewiesen. Dank dieser Technik, bei der das Gen eines Wachstumshormons in eine Bakterienzelle eingefügt wird, konnte das rhGH in unbegrenzten Mengen für die Behandlung von Wachstumshormondefiziten hergestellt werden. Begrenzt wurde diese neue Methode jedoch durch den hohen Preis für die Herstellung. Dies lag besonders am Reinigungsprozess, wo es von anderen Proteinen und von infektiösen Krankheitserregern befreit wird.

## 2. Theoretische Grundlagen und Literaturübersicht

### 2.1 Das humane Wachstumshormon (hGH)

Das Wachstumshormon (hGH = human growth hormone) oder auch somatotropes Hormon genannt, ist ein Polypeptidhormon, welches in den somatotropen Zellen den Alphazellen der Adenohypophyse synthetisiert, gelagert und in den Kreislauf sezerniert wird.

1956 ist den Wissenschaftlern Li und Papkoff (Li und Papkoff, 1956) erst mal gelungen das menschliche Wachstumshormon durch chemische Verfahren zu isolieren und partiell zu charakterisieren. Ende der sechziger Jahre folgten weitere molekularbiologische Untersuchungen des hGH, in denen dieses als Cys162 und Cys179-Cys186 entschlüsselt wurde (Li, et al., 1966). 1971 klärten Niall et al. (Niall, et al., 1971) zum ersten Mal die vollständige Aminosäuren Sequenz auf. Die Peptidhormonkette besteht aus 191 Aminosäuren mit Phenylalanin am N-Terminus und C-Terminus. Das Somatotropin wird zunächst durch Cysteinreste Cys53-Cys165; Cys182-Cys189 stabilisiert. Es hat ein Molekulargewicht von 22kDa und ist zu ca. 90 – 95 % im Hypophysenvorderlappen, sowie Plasma und Urin vertreten. Neben dieser 22kDa großen monomeren Form wurde von Lewis et al. (Lewis, et al., 1978) eine Variante mit 20kDa isoliert die etwa 5-10% vom gesamten Wachstumshormon ausmacht. Studien über die Aminosäuresequenzierung haben gezeigt, dass die 20kDa Variante identisch mit der 22kDa Variante ist, außer dass in der 20kDa Variante die Aminosäuren 32 - 46 fehlen (Masuda, et al., 1988). Harper et al. (Harper, et al., 1982) ordneten - mittels der in Situ Hybridisierung -, die GH-Expression der Chromosomregion 17q22-q24 zu.

Man schätzt, dass eine gesunde Hypophyse ca. 5-15 mg hGH (Melmed, 2011) speichern könne, dies entspricht ein Gewicht von 4-10% der Gesamthypophyse (John, et al., 2001). Die Freisetzung erfolgt, alle zwei bis drei Stunden, pulsatil und intermittierend. Diese ist abhängig von den hypothalamischen Regulationshormonen GHRH und Somatostatin (Griffin und Ojeda, 2004). Die Wachstumshormonkonzentration kann zwischen den Peaks bei weniger als 5ng/ml und bis zu 40 ng/ml vor einer tiefen Schlafphase liegen (Desai, et al., 2001).

Die ersten Konzentrationen von zirkulierendem Wachstumshormon können beim Menschen am Ende des ersten Trimenon festgestellt werden. Die Konzentrationen können bis zu 100-150 ng/ml erreichen und fallen auf ungefähr 30 ng/ml vor der Geburt (Melmed, 2011). Während des Wachstums eines Menschen ist die hGH-Synthese am höchsten, danach fallen die Periodizität sowie die Amplitude mit dem Alter bis ins Senium hin ab. Verschiedene 24 Stunden Untersuchungen des Wachstumshormons zeigen eine altersbedingte Veränderung der sekretorischen Rate von Wachstumshormon (Finkelstein, et al., 1972, Ho und Weissberger, 1990, Zadik, et al., 1985). Beim Menschen ist der Spitzenwert in der Freisetzung von GH mit den Tiefschlafphasen Stadien III und IV in der Nacht verbunden (Kelnar, et al., 2007).

Die Synthese und die Freisetzung der Wachstumshormone werden durch ein komplexes System neurologischen, metabolischen sowie hormonellen Einflüssen reguliert. Dazu gehörig sind Neurotransmitter Acetylcholin, Serotonin und Dopamin sowie hypothalamischen Peptide mit stimulierendem Einfluss wie das GHRH und mit inhibitorischen Einfluss wie das Somatostatin, die Glukose, das IGF-I und die Östrogene (Ho, et al., 1987). Die Synthese von hGH wird auch durch andere Faktoren beeinflusst, die die Konzentration von GH im Blut erhöhen; psychische und physische Stress, Schlaf, Hypoglykämie, sportliche Aktivität sowie die  $\alpha$ -2-adrenergen

Agonisten (Lemamy, et al., 2012). Des Weiteren können auch Aminosäuren die Konzentration von Wachstumshormon erhöhen, indem zum Beispiel Arginin die endogene Freisetzung von Somatostatin inhibiert (Alba-Roth, et al., 1988). Andere Varianten haben inhibitorischen Eigenschaften wie die Hyperglykämie, hohe freie Fettsäuren, Hypothyreose,  $\beta$ -adrenerge Agonisten und Fettleibigkeit (Mark und Sperling, 2009).

Das Wachstumshormon hat eine essenzielle Rolle im menschlichen Körper. Es ist eng mit dem Stoffwechsel von den Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen und mit dem Gewebewachstum verbunden. Grundsätzlich stimulieren physiologische GH-Werte die Lipolyse, indem es freie Fettsäure mobilisiert. Weiterhin stimuliert es die Proteinsynthese im Muskelgewebe, fördert die Stickstoffretention, hemmt die Glukosenutzung und begünstigt den Gewebewachstum durch die Somatomedine. Angesichts dieser Merkmale ist es nachvollziehbar, dass GH-Rezeptoren in einer großen Vielfalt von Geweben wie Muskel-, Fett-, Leber-, oder Bauchspeicheldrüsengewebe zu finden sind. Die Mehrzahl von zirkulierenden plasmatischen Wachstumshormonen sind an einem Protein gebunden, das als GHBP (Growth hormone binding protein) bekannt ist. Das Bindungsprotein wird selbst vom GH-Rezeptor durch proteolytische Spaltung ausgeschieden, es entspricht der extrazellulären Domäne des GH-Rezeptors, und zirkuliert dann als hochaffines Bindungsprotein (Veldhuis, et al., 1993). Und, wie die eigene Sekretion vom hGH, wird das Bindungsprotein GHBP pulsierend in den Blutkreislauf sezerniert, um die biologische Halbwertszeit des hGH zu verlängern (Hochberg, et al., 1993, Postel-Vinay und Finidori, 1995).

## **2.2 Formen des Wachstumshormonmangel**

Isolierter Wachstumshormonmangel, wobei nur die somatotropen Partialfunktionen mitbetroffen sind, oder Wachstumshormonmangel in Rahmen eines Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, welcher mit anderen hormonellen Defiziten verbunden ist, ist ein Zustand, der von angeborener oder erworbener Natur sein kann. Er ist gekennzeichnet durch die teilweise oder das vollständige Fehlen von Wachstumshormon in Plasma oder Serum. Er tritt häufiger bei Jungen als bei Mädchen in einem Verhältnis 4:1 auf (Thomas, et al., 2004). Man unterscheidet ein Panhypopituitarismus, mit einem totalen Ausfall der Funktion der Hypophyse, von einer partiellen Hypophysenvorderlappen-insuffizienz, wobei diese am häufigsten Auftritt. Hypophysenadenome sind die häufigsten Raumforderungen, die den Wachstumshormonmangel verursachen. Weitere Auslöser der Hypophyseninsuffizienz sind (Herold, 2010):

### **Hypophysenraumforderungen:**

- Hypophysenadenome: hormonaktive sowie hormoninaktive
- Kraniopharyngeome
- Meningeome u.a. Tumore, Metastasen

### **Traumatische Ursachen:**

- Unfälle (Schädelhirntrauma, Hypophysenstieldrehung, Hypophysenstielabriss)
- Operationen
- Bestrahlungsfolgen

### **Vaskuläre Ursachen:**

- Sheehan-Syndrom
- Hypophysenapoplexie
- Diabetische postpartale Nekrose
- Karotisaneurysma

### **Entzündliche-infiltrative Ursachen:**

- Morbus Wegener
- Sarkoidose
- Langerhans-Histiozytose
- Tuberkulose
- Hypophysenbeteiligung bei Hämochromatose
- Meningitis
- Virale Enzephalitis
- Autoimmunhypophysitis

### **Seltene hereditäre Formen:**

- Mutationen des PROP1-Gen
- Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus
- Genetische Fehlbildungen

## **2.3 Insulin ähnlicher Wachstumsfaktor (IGF)**

In den vergangenen Jahren hat es sich gezeigt, dass viele Wirkungen des hGH durch zwei Hormone "Insulin-like growth factors" (IGF) vermittelt werden: IGF -I und IGF-II. Von den beiden Hormonen ist der bekannteste das IGF-I oder Somatomedin C. Die neue Nomenklatur „Somatomedin“ wurde anstatt der Bezeichnung „sulphation factor“ 1972 von Daughaday et al. vorgeschlagen (Daughaday, et al., 1972). Das IGF -I ist ein kleines Polypeptid das aus 70 Aminosäuren, in einer einzelnen Kette mit einer molekularen Masse von 7649 Dalton besteht (Rinderknecht und Humbel, 1978). Das IGF-II ist ein Polypeptid, welches aus 67 Aminosäuren mit 7471 Dalton besteht. Das IGF-I wird hauptsächlich in der Leber als Antwort auf die Bindung von hGH an seinem Rezeptor synthetisiert (Schwander, et al., 1983). Andere Gewebe sind auch in der Lage lokal durch Chondroblasten, Fibroblasten und Osteoblasten in geringen Mengen IGF-I herzustellen und auszuscheiden (Lazowski, et al., 1994, Lowe, Jr., et al., 1990, D'Ercole, et al., 1980). Dieses Polypeptid wird auch im Blutkreislauf an Bindungsproteinen (IGFBP) transportiert. Es sind sechs Arten von diesen Bindungsproteinen bekannt, obwohl das IGFBP-3 die Hauptrolle im Transport von IGF-I im erwachsenen Serum übernimmt. Das IGFBP-3 bindet ca. 90% der IGF-I Serum Proteine und verlängert als Bindungskomplex zusammen mit einem weiteren tertiären Protein, das Acid-labile subunit (ALS), die Halbwertszeit von IGF-I (Benedict, et al., 1994, Baxter, et al., 1989). Somit ist das IGF-I in kleinen Mengen im Blut als freie Form vorhanden (Laron, 1993). Die Synthese von IGF-I ist im Menschen altersabhängig, obwohl Fasten, Mangelernährung und katabole Zustände die Synthese und Sekretion hemmen. Bis zu einem Alter von 6 Jahren ist der Plasmaspiegel von IGF-I niedrig. In der Pubertät erhöht sich die Konzentration von IGF-I im Plasma und bleibt relativ konstant im Erwachsenenalter. Mit dem Altern fallen jedoch diese Werte langsam (Silbergeld, et al., 1989). Die IGF-I und IGF-II sind Wachstumsfaktoren, die dem Insulin bzw. dem Proinsulin in Ihrer Struktur und Ihrer Funktion sehr ähnlich sind (Rinderknecht und Humbel, 1978). Das IGF-I spielt eine wichtige Rolle im pränatalen sowie postnatalen Wachstum (Conover, et al., 1987, Hammerman, 1987). Dagegen

scheint es so, dass der IGF-II hauptsächlich seine Funktionen während der pränatalen Wachstumsphase hat (Han, et al., 1988, Lallemand, et al., 1995). Die Rezeptoren für den IGF-I und II sind in Ihrer Struktur unterschiedlich. Der IGF-I hat eine hohe homologische Ähnlichkeit mit dem Rezeptor vom Insulin, während der IGF-II eine ähnliche Struktur mit dem Rezeptor von Manose-6-Phosphat hat (MacDonald, et al., 1988, Laureys, et al., 1988). Infolge der hohen Ähnlichkeit der Rezeptoren von Insulin und IGF-I, ist IGF-I dazu fähig sich an den Insulinrezeptor anzukoppeln und somit die Glukoseaufnahme in verschiedenen Geweben zu stimulieren. Des Weiteren hat man belegt, dass IGF-I sehr starke Stimulationseigenschaften für die Proliferation und die zelluläre Differenzierung, Proteinsynthese und Inhibition der zellulären Apoptose besitzt. Des Weiteren fördert IGF-I, wie schon erwähnt, die Glukoseaufnahme sowie die Stoffwechselprozesse der Proteine (Sjögren, et al., 2001) und inhibiert die lipolytische Wirkung von GH (Pascual, et al., 1995). Auf der epiphysären Ebene der Wachstumsplatte stimuliert IGF-I die Differenzierung und die Proliferation der Chondrozyten, was das Längenwachstum der langen Knochen fördert (Kiepe, et al., 2005, Russell und Spencer, 1985). Das Wachstumshormon ist eine der wichtigsten Modulatoren bei der Genexpression von IGF-I. Aus diesem Grund ist IGF-I ein sehr wichtiger Marker für die Synthese von GH. Die Messung der zirkulierenden IGF-I Konzentration und der IGFBP-3 in einer einzigen Blutprobe hilft dazu, das Produktionsniveau von GH zu bestimmen. Andererseits ist es auch wichtig zu erwähnen, dass auch andere Faktoren für eine adäquate IGF-I Produktion verantwortlich sind; wie ein angemessener Ernährungszustand (Muaku, et al., 1995) und angemessene hepatische und renale Funktionen sowie adäquate Schilddrüsenfunktionen (Vance, 2012).

## **2.4 Wirkungen des Wachstumshormons**

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel ist die Körperzusammensetzung, die Knochenmineraldensität sowie der Kohlenhydrat-, Protein-, und Fettstoffwechsel gestört. Das Risiko für Osteoporose und Knochenfrakturen, d.h. osteoporotische Knochenfrakturen ist wegen der verminderten Knochendichte erhöht. Die negative Veränderung im kardiovaskulären Profil, sowie die arteriosklerotischen Läsionen in Zusammenhang mit einem negativen Fettstoffwechsel, sind charakteristisch und führen zu einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden. Darüber hinaus ist der psychische Zustand in Bezug auf mentale Leistungsfähigkeit, die Lebensfreude und der Antrieb stark negativ reduziert.

### **2.4.1 Kohlenhydratstoffwechsel:**

Zahlreiche Studien am Menschen beziehen sich auf die Bedeutung von Wachstumshormonen auf den Glukosestoffwechsel und versuchen die antagonistische Wirkung auf Insulin im Glukosestoffwechsel zu klären. Während des Fastens und einer akuten Stresssituation ist die Sekretion von Wachstumshormonen im menschlichen Organismus erhöht, was dazu führt, dass die Konzentration von Glukose im Blut steigt. Diese Beobachtungen aus dem Jahre 1982 legten nahe, dass Stresssituationen zu einer physiologischen Situation führen, bei der die Konzentration von Glukose und Insulin im Blut nicht ausschließlich voneinander abhängig sind (Sawhney, et al., 1982). Wesentlich induzieren Wachstumshormone eine Erhöhung der Lipolyse, was sich in einer Steigerung der freien Fettsäuren manifestiert. Dies führt zu einer Hemmung der Glukoseoxidation und Glykogensynthese in der Muskulatur, was eine Hyperglykämie zu Folge hat. Ebenso wird auch die Glukoneogenese in der Leber stimuliert (Waldhäusl, et al., 2004). Andere Studien zeigten auch, dass eine Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut die Wirkung von Insulin unterdrückt und für die periphere und hepatische Insulinresistenz verantwortlich ist (Bak, et al., 1991).

Im Rahmen einer Substitutionstherapie zeigten auch verschiedene Studien, dass die Gabe von Wachstumshormonen bei Erwachsenen die lipidische Oxydation erhöhte und somit auch die Erhöhung von zirkulierenden freien Fettsäuren mit einer Erhöhung der peripheren Insulinresistenz bis zu einer möglichen Auslösung von Diabetes Typ II bei anfälligen Patienten

nach einer Langzeitsubstitutionstherapie zu Folge hatte (Bramnert, et al., 2003, Alford, et al., 1999, Rosenfalck, et al., 2000). Jedoch zeigten andere Studien, dass die Wirkung von rekombinanten Wachstumshormonen langfristig vorteilhafter sei, da es zu einer Verminderung des Körperfetts (Filipsson Nyström, et al. 2012, Monson, 2003) und zu einer Senkung der Serum HbA1c-Konzentration nach einer Substitutionstherapie von 5 Jahren bei Wachstumshormon Defizienten Patienten führen (Götherström, et al., 2001).

#### **2.4.2 Fettstoffwechsel:**

Es ist bekannt, dass ein Wachstumshormonmangel mit einer Zunahme des Körperfetts, des Gesamtcholesterin, des Apolipoprotein B und des LDL-Cholesterins sowie mit einer Abnahme des HDL-Cholesterins und des Gewebshormon Adiponectin einhergeht (Lanes, et al., 2006). Dieser Effekt wird umgekehrt, wenn eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormon durchgeführt wird. Tatsächlich haben veröffentlichte Studien vor Jahrzehnten ergeben, dass hGH die Synthese von Lipiden hemmen und die Lipolyse auf der Ebene der Adipozyten durch eine Erhöhung der hormonsensitiven Lipase stimulieren (Dietz und Schwartz, 1991, Carrel und Allen, 2000). Ebenso kommt es zu einer Erhöhung der hepatischen Lipase im Disse-Raum an den Epithelien der Lebersinusoide und der Anzahl von LDL-Rezeptoren, was den Abbau von Lipoproteinen erleichtert, unabhängig von der Wirkung von IGF-I (Schwandt, 2007). Spätere Studien fanden heraus, dass dieses Hormon einen schnellen Anstieg der Plasmakonzentration von freien Fettsäuren (FFA), sowie eine Erhöhung der Oxidation der freien Fettsäuren und der Ketogenese verursacht. Auch interessant hervorzuheben ist, dass dieser Effekt des Wachstumshormons, aufgrund der höheren Zelldichte, Innervation und Durchblutung, im viszeralen Fettgewebe ausgeprägter ist als im peripheren Fettgewebe, so dass dieses Hormon wichtig für die Regulierung und die Umverteilung von Fettgewebe sein könnte (Amann-Vesti, et al., 2006, Björntorp, 1996, Rosenbaum, et al., 1989).

Wie schon erwähnt arbeitet das Wachstumshormon nicht unabhängig, sondern kooperiert mit anderen Hormonen. Somit steht der metabolische Effekt vom Wachstumshormon im engen Zusammenhang mit dem Insulin und den Glukokortikoiden (Peckett, et al., 2011). Die Glukokortikoide steigern den metabolischen Effekt von Insulin und Wachstumshormon auf das viszerale Fettgewebe (Levine und Levine, 2012, Fain, et al., 2008, Ottosson, et al., 2000). Des Weiteren scheint es so, dass der Effekt vom Wachstumshormon auf das Fettgewebe im direkten Zusammenhang mit der Anwesenheit vom Insulin steht. Das Insulin erhöht die Bindung zwischen Wachstumshormon und den Adipozyten (Gause und Edén, 1985).

#### **2.4.3 Eiweißstoffwechsel:**

Die Wirkung bei der Substitutionstherapie mit Wachstumshormonen auf die Körperzusammensetzung, in Bezug auf die Erhöhung der mageren Körpermaße (LBM), Muskelmasse und Verminderung der Fettmasse, wurde schon mehrfach beschrieben. Des Weiteren wurde auch beschrieben, dass das Wachstumshormon die Proteinsynthese, abhängig und unabhängig von der IGF-I Vermittlung, stimulieren kann. Wachstumshormone stimulieren das somatische Wachstum und wirken zu gleich auf den Zellstoffwechsel, indem es den anabolen Proteinstoffwechsel stimuliert und eine Oxidation von Proteinen fördert. Es fördert den Zufluss einer größeren Menge an Aminosäuren in das Gewebe, erleichtert somit die Biosynthese und verringert den katabolen Stoffwechsel der Proteine. (Amann-Vesti, et al., 2006). Die anabole Wirkung von Wachstumshormonen fördert insbesondere die Aufnahme von Aminosäuren und die Proteinsynthese in der Skelettmuskulatur, die eine Hypertrophie der Fasern Typ I und Typ II begünstigt. Eine Veränderung der Kontraktionskraft, Faserzusammensetzung der Skelettmuskulatur oder einer Zunahme von Zellteilungen ist aber nicht zu beobachten. Weiterhin wird durch die Gabe von Wachstumshormonen die Muskelfunktion erhöht, indem die Verfügbarkeit von Pyruvat, freier Fettsäuren und der

Glukosekonzentration durch Glukoneogenese und Glykogenolyse im Plasma erhöht wird (Ho und Chikani, 2013). Studien von Fryburg und Barret zeigten, dass die Therapie und Infusion mit Wachstumshormonen eine akute Erhöhung der Muskelproteinsynthese fördern. Bei der lokalen Gabe von Wachstumshormonen oder IGF-I im Unterarm bei gesunden Individuen, konnte eine kurzfristige Stimulation für die lokale Proteinsynthese beobachtet werden (Fryburg, et al., 1991). Andere Studien zeigten, dass keine signifikante Stimulation der regionalen Proteinsynthese in der Skelettmuskulatur nach lokaler Gabe von Wachstumshormon zu beobachten war, obwohl eine Erhöhung der Proteinsynthese in Nicht-Muskel Gewebe gemessen wurde (Copeland und Nair, 1994). Auf zellulärer Ebene ist eine Erhöhung des Transports von Aminosäuren in die Zelle mit einem Anstieg der ribosomalen RNA, der DNA-Synthese und Protein-Neusynthese zu beobachten. Das gleiche Phänomen wird in der Leber beobachtet, wobei das Wachstumshormon die Produktion einer großen Anzahl von Proteinen (einschließlich IGF -I) fördert. Die Synthese neuer Proteine ist der Schlüssel für das Wachstums-Phänomen, sowohl für das somatische als auch für das viszerale Wachstum. Des Weiteren gibt es verschiedene Methoden, um die Wirkung von Wachstumshormon auf die Muskelmasse zu untersuchen. Unter diesen ist die Messung der fettfreien Körpermasse durch Densitometrie oder durch die DEXA-Messung möglich.

#### **2.4.4 Knochenstoffwechsel:**

Bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel ist vor allem eine Reduktion der Knochendichte mit einem verminderten Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Osteokalzin zu beobachten. Die Hauptfunktion vom Wachstumshormon besteht darin das Längenwachstum der Knochen durch direkte Stimulation der Osteoblastenaktivität, die Produktion von Kollagen I, Osteokalzin und alkalische Phosphatase zu stimulieren (Fernholm, et al., 2000). Außerdem, begünstigt das Wachstumshormon auch die Aktivierung von Osteoklasten; vermittelt somit bei der Interaktion zwischen den Osteoblasten-Osteoklasten und wirkt aktiv bei dem Knochenremodeling mit, so dass eine positive Knochenbilanz entsteht.

Indirekt stimuliert das Wachstumshormon die Osteoblasten, indem es die Synthese von IGF-I in der Leber fördert, so dass das IGF-I durch die Blutbahn die Zielzelle erreicht. Ungewiss ist, ob das Wachstumshormon durch Ankopplung an den Rezeptor der Osteoblasten die Synthese von IGF-I fördert. Das GH ist aber in der Lage direkt mit den Osteoblasten, unabhängig von der GH-IGF-I-Achse, zu interagieren, um das Knochenwachstum zu fördern, indem es direkt die Osteoblasten für die Proliferation stimuliert (Ohlsson, et al., 1998). In situ exprimieren die Osteoblasten selbst IGF-I-Rezeptoren, so dass die Synthese von Somatomedin durch den Osteoblasten autokrin oder parakrin stimuliert werden kann (Ohlsson, et al., 1998). Die lokale Regulierung von IGF-I erfolgt auch durch die Wirkung von anderen Hormonen wie die Östrogene, das Progesteron und die Glukokortikoide. Dies würde auch erklären, wieso in der Wachstumsphase während der Pubertät das Knochenwachstum erhöht ist. Während der Osteogenese stimuliert das Wachstumshormon auch die Proliferation und Differenzierung der Chondrozyten in der Wachstumsplatte, während der chondralen Ossifikation, indem die Chondrozyten das kodierende Gen für das Somatomedin exprimieren (Isaksson, et al., 1988). Dies wurde schon bei Tierversuchen untersucht bei denen, das hGH direkt in der knorpelartigen Wachstumsplatte des proximalen Schienbeins von hypophysektomierten Ratten in kleinen Mengen gegeben wurde und dies ein signifikantes Längenwachstum zu Folge hatte (Isaksson, et al., 1982). Differenzierte Chondrozyten synthetisieren autokrin und parakrin IGF-I, so dass die Zellproliferation der

undifferenzierten Chondrozyten stimuliert wird (Ohlsson, et al., 1998). Die Theorie, dass die GH-IGF-I-Achse in verschiedenen Stadien der Zelldifferenzierung wirkt, wurde erstmals 1985 von Green et al. als „dual effector theory“ beschrieben (Green, et al., 1985). Die Gruppe von Isaakson erweiterte, wie schon oben beschrieben, die „dual effector theory“ in Bezug auf die direkte Wirkung von hGH auf die Chondrozyten (Le Roith, et al., 2001). Der Grad der Hypertrophie der Chondrozyten ist ein wichtiger Faktor zur Bestimmung des Grades des Wachstums, da es einen hohen Korrelationskoeffizient zwischen dem Volumen der Chondrozyten und dem Knochenwachstum gibt (Breur, et al., 1991).

#### **2.4.5 Fraktur-, und Wundheilung:**

Eine gute Knochenheilung hängt von vielen Faktoren, einschließlich des Ernährungszustandes des Patienten, Alter und Geschlecht, wie auch anderen endokrinen Faktoren wie Diabetes oder sozialen Faktoren, wie Rauchen und die Einnahme von Medikamenten wie Glukokortikoide und Immunsuppressiva, ab.

Es hat sich gezeigt, dass bei Versuchsratten die Behandlung mit Wachstumshormonen eine erhöhte Kallusbildung und eine erhöhte mechanische Festigkeit der heilenden Fraktur erzeugt. Dies zeigte u.a. eine experimentelle Studie an der Universität Aarhus in Dänemark. Die Behandlung mit Wachstumshormonen bei Versuchsratten führte zu einer gesteigerten Kallusbildung nach einer 14 Tage-Dosis. Das rGH (Rath growth factor) wurde lokal an der frakturierten Knochenstelle injiziert. Ebenso zeigte sich, dass eine systemische Verabreichung von rhGH zu einer Zunahme von 400 bis 800 % der Knochenmineralisierung während der Knochenheilung führte (Andreassen und Oxlund, 2003).

Diese Beobachtungen in Bezug auf die Knochenheilung und einer gesteigerten Kallusbildung bei Versuchsratten kann heutzutage bei Menschen nicht eindeutig gezeigt werden, da noch keine schlüssigen Daten und Untersuchungen vorhanden sind.

In Studien in Bezug auf die Heilung von Nerven haben experimentelle Untersuchungen bei Versuchsratten gezeigt, dass diese nach der Behandlung mit Wachstumshormonen besser heilen und remyelinisieren können. In einer dieser Studien wurde anhand des Ischianervs die Nervenregeneration zwischen zwei Gruppen verglichen. Eine Kontrollgruppe und eine Gruppe unter der Behandlung mit hGH. In der Gruppe mit hGH war histologisch eine erhöhte und bessere Nervenreparatur, mit mehr Schwann-Zellen und eine erhöhte Immunreaktion in den Axonzellen zu beobachten. Des Weiteren war ein erhöhter Durchmesser und Breite der Axonen in der Heilungszone zu beobachten. Auch verbessert war das Muskelsummenaktionspotential (MSAP) sowie die Latenz des MSAP signifikant niedriger war. In der Kontrollgruppe war die Nervenregeneration unter der Behandlung mit Kochsalz in der zellulären Ebene desorganisiert und schlechter remyelinisiert (Devesa, et al., 2012).

In Bezug auf die Heilung des Gewebes ist in erster Linie ein anaboler Zustand mit erhöhter Proteinsynthese nötig, um eine Heilung in kurzer Zeit sicherzustellen. Voraussetzung dafür ist die Anwesenheit von GH-Rezeptoren im Hautgewebe. Diese Rezeptoren sind in den epithelialen Zellen der Epidermis und in dem Fibroblasten der Dermis zu finden. In den Fibroblasten haben die Wachstumsfaktoren und das IGF -I die Funktion die Expression von Kollagen und der extrazellulären Matrix zu regulieren und zu bilden. Es hat sich gezeigt, dass das Wachstumshormon um 50% die Bildung von Granulationsgewebe erhöht und lokal die Expression von IGF-I stimuliert (Breederveld und Tuinebreijer, 2012).

#### **2.4.6 Herz und Gefäßsystem:**

Wachstumshormonmangel wird als Hauptrisikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität für kardiovaskuläre Krankheiten beschrieben (Bülow, et al., 1997, Bengtsson, 1998).



Erwachsene mit Wachstumshormonmangel haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufgrund verschiedener vorhandener Faktoren wie die Hyperlipidämie, eine erhöhte Körperfettmasse, ein erhöhter Blutdruck, eine erhöhte Koagulabilität, Erhöhung inflammatorische-Marker wie das IL-6 (Leonsson, et al., 2003), verminderte fibrinolytische Aktivität, erhöhte periphere Insulinresistenz, veränderte Kohlenhydratstoffwechsel und Änderungen in der Herzstruktur mit Verminderung der linken ventrikulären Masse. Herzerkrankungen manifestieren sich mit einer reduzierten ventrikulären Herzfunktion und Herzmasse mit einer schlechter Ejektionsfraktion und Anomalien bei der diastolischen Füllung (Ozdemir, et al., 2011, Longobardi, et al., 1998). Zudem werden auch erhöhte arterielle Steifigkeit und eine Zunahme der Dicke der Intima-Media der Halsschlagadern mit einer größeren Anzahl von atheromatöse Plaques in der Arteria carotidea und in der Arteria femoralis beobachtet (Markussis, et al., 1992, Murray, et al., 2010).

Weitere Veränderungen werden bei Gerinnungsfaktoren, wie eine erhöhte Konzentration von Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1), Fibrinogen und Faktor VII beobachtet, sowie ein fehlerhaftes fibrinolytischen Systems beschrieben (Johansson, et al., 1994, Kvasnicka, et al., 2000). Zusätzlich reduziert sich deutlich die Menge an Fibrinogen bei der Gruppe von Erwachsenen, die eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormonen erhalten. Veränderungen der Konzentrationen dieser Gerinnungsfaktoren tragen dazu bei das atherothrombotisches Risiko zu erhöhen. Diese Tatsache spielt somit eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Herz-Kreislauf-Krankheit bei wachstumshormondefizienten Patienten. Es hat sich gezeigt, dass Fibrinogen ein unabhängiger Risikofaktor für Herzinfarkte und zerebrovaskuläre Insulte ist und dass ein Zusammenhang der Aktivität von PAI-1 und einem erhöhten Rückfallrisiko für Myokardinfarkte besteht. Fettleibigkeit, insbesondere die mit einem erhöhten Bauchumfang eingehen, wie es bei wachstumshormondefizienten Patienten der Fall ist, ist mit einem erhöhten Spiegel von Fibrinogen und PAI-1 verbunden (Johansson, et al., 1994).

#### **2.4.7 Allgemeinzustand:**

Konzentrationslosigkeit, emotionale Labilität, Reizbarkeit, Depressionen und Müdigkeit sowie allgemein schlechte Lebensqualität sind einige der Symptome, die bei Patienten mit Wachstumshormondefizienz auftreten (Prodam, et al., 2012). In einer Studie von Rosén et al. (1994), bei der 86 Patienten mit erworbenen Wachstumshormonmangel mit der Nottingham Health Profile (NHP) Skala untersucht wurden, manifestierte sich bei den Untersuchten ein erhöhtes Krankheitsgefühl sowie ein geringeres Energieniveau, soziale Isolation und gestörtes Sexualleben im Vergleich zu einer gesunden Gruppe (Rosén, et al., 1994). Wallymahmed et al. untersuchten 1996 eine Gruppe von 32 Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel mit unterschiedlichen Erfassungsmethoden für die Lebensqualität. Depressionen, vermindertes Selbstwertgefühl, psychische Ermüdung und erniedrigte Lebenserfüllung wurden hier beschrieben (Wallymahmed, et al., 1996).

#### **2.5 Wachstumshormon-Provokationstests**

Die verschiedenen Wachstumshormon-Provokationstestungen können auf Höhe der hypothalamisch-hypophysärer Ebene einwirken hauptsächlich, indem sie die GHRH stimulieren, die Somatostatin-Expression inhibieren oder direkt auf den somatotropen Zellen der Adenohypophyse agieren.

Zwischen den verschiedenen Provokationstestmethoden scheint es, dass der höchste positive prädiktive Wert mit 100% in der gemeinsamen Durchführung des Arginin-Belastungstest oder Pyridostigmin-Test (PST) zusammen mit dem GHRH-Test ist, gefolgt von der Durchführung von einem Clonidin-Test und des Insulin-Induzierten Hypoglykämie Test. Den niedrigsten positiven prädiktiven Wert wurde mit dem L-Dopa Test erreicht (Ghigo, et al., 1996, Alba-Roth, et al., 1988). Goldstandard ist aber der Insulin-induzierte Hypoglykämie-Test (IHT), welcher als Nachweis für die Integrität der kortikotropen und somatotropen Hypothalamus-Hypophysen-Achse beim Erwachsenen dient (Biller, et al., 2002).

#### **2.5.1 Insulin-induzierte Hypoglykämie-Test (IHT):**

Der erste pharmakologische Provokationstest, der für die Wachstumshormonsekretion benutzt wurde, war die intravenöse Gabe von Insulin (ROTH, et al., 1963). Mit diesem Test hat man die Möglichkeit das Ansprechen auf der Ebene der hypothalamische/hypophysäre Achse kennen zu lernen, sowie des Anstiegs von ACTH und Kortisol anschließend zu bestimmen.

#### **2.5.2 Arginin-Belastungs-Test und Kombinationstest Arginin-GHRH-Test:**

Arginin stimuliert die GH-Sekretion, indem es die Freisetzung von Somatostatin inhibiert (Alba-Roth, et al., 1988). Gleichzeitig werden auch Glucagon und Insulin stimuliert. In Kombination mit dem GHRH, ist der Arginin-GHRH-Test eine potente Alternative für das IHT im Stimulationsverfahren (Biller, et al., 2002). GHRH stimuliert zusätzlich die Freisetzung von GH im Vorderlappen.

Der Arginin-Belastungstest dient zur Diagnose eines Wachstumshormonmangels mit Ursache in der hypophysären Ebene.

#### **2.5.3 L-Dopa-Test:**

Ein Provokationstest mit L-Dopa in Kombination mit GHRH hat einen hohen Anstieg von GH zu Folge und ist mit dem Ergebnis eines GHRH-Provokationstest vergleichbar. Der Anstieg bei kombinierten Provokationstestungen ist signifikant höher als der, der im L-Dopa-Provokationstest zu erreichen ist (Alba-Roth, et al., 1989).

#### **2.5.4 Clonidin-Test:**

Die Stimulation mit Clonidin kann, aufgrund der guten Toleranz und Effektivität, als erste Alternative bei pädiatrischen Patienten in Betracht genommen werden (De Angelis, et al., 1988). Minderwuchs und Zwergwuchs sind Indikationen für diesen Provokationstest (Al-Ruhaily und Malabu, 2008). Somnolenz mit 30%iger und arterielle Hypotonie, mit 5%iger Wahrscheinlichkeit, sind Nebenwirkungen (Marui, et al., 2005). Der positive prädiktive Wert liegt bei 80%. Die Stimulationswerte werden nach 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten bestimmt. Autoren empfehlen aber diesen Test im Europäischen Protokoll zu standardisieren und spätestens 90 Minuten nach Provokation zu bewerten (Galluzzi, et al., 2006).

#### **2.5.5 GHRH-Test:**

Die sekretorische Kapazität der somatotropen Zelle kann durch die Verabreichung einer Dosis von 1 µg/kg i.v. von exogen rekombinanten GHRH ausgewertet werden. Dieser Test dient dazu die hypophysären Reserven von Wachstumshormon zu bestimmen (Jiménez-Reina, et al., 2006). Die Verwendung von exogenen GHRH hat erlaubt herauszufinden, dass der Wachstumshormonmangel aufgrund fehlender Stimulation endogener GHRH verursacht wird.

Die positive Reaktion auf den Provokationstest mit GHRH zeigt einen klassischen Wachstumshormonmangel aufgrund idiopathischer isolierter Ursache (Amann-Vesti, et al., 2006).

## **2.6 Ghrelin**

Ghrelin wurde zunächst als ein endogener Ligand für den Wachstumshormon-Sekretagoga-Rezeptor beschrieben und erst später wurde dessen starke Rolle in der Energiehomoöstate beschrieben. Das Molekül ist ein Peptid, welches aus 28 Aminosäuren besteht (Kojima, et al., 1999). Das Ghrelin Gen ist auf dem Chromosom 3 (3p25-26) lokalisiert. Hauptsächlich wird das Ghrelin in den endokrinen X/A-ähnlichen Zellen der Magen-Submukosa im Magenfundus sezerniert, sowie auch in anderen Geweben wie im Darm, Pankreas, Niere, Lunge, Plazenta, Hoden und innerhalb des zentralen Nervensystems in der Hypophyse und Hypothalamus (Rindi, et al., 2004). Die Ghrelinausschüttung erfolgt im zirkadianen Rhythmus und wird in der Blutbahn verknüpft an Lipoproteinen mit hoher Dichte sowie an Albumin transportiert. Es ist in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden um die Hypophyse und andere wichtige neuronale Zentren, die an der Nahrungsaufnahme (Kernregionen im Hypothalamus) und im Energiehaushalt beteiligt sind, zu erreichen. Es hat sich gezeigt, dass das Ghrelin auf die bogenförmigen Kerne des Hypothalamus, indem es das Neuropeptid Y Neuron stimuliert, welches als starker Stimulator für die Nahrungsaufnahme Einfluss nimmt (Hewson und Dickson, 2000). Es antagonisiert somit die Wirkung von Leptin auf den Hypothalamus, was bedeutet, dass es eine kompetitive Interaktion zwischen Ghrelin und Leptin in der Regulation der Nahrungsaufnahme gibt (Nakazato, et al., 2001). Des Weiteren beeinflusst das Ghrelin durch Erhöhung des Blutzuckers den Glukosestoffwechsel, den Knochenstoffwechsel, die Funktion der Bauchspeicheldrüse, die Magendarmmotilität sowie auch die Sekretion von Magensäure. Des Weiteren werden auch die kardiovaskuläre Funktion, das Immunsystem, die zelluläre Proliferation und die Osteoblastenaktivität beeinflusst (Sato, et al., 2012). Die zentrale und kontinuierliche periphere Verabreichung von Ghrelin erhöht die Nahrungsaufnahme und verringert die Nutzung von Fett, so dass sich das adipöse Gewebe akkumuliert und der Fettanteil im Körper zunimmt (Nakazato, et al., 2001). Die zentrale intraventrikuläre und periphere Gabe von Ghrelin stimuliert die Freisetzung von Wachstumshormon (Kojima, et al., 1999) - nicht aber die Synthese (Date, et al., 2000). Es hat sich bei Tieren sowie beim Menschen gezeigt, dass sich die Ghrelinsekretion vor dem Essen erhöht (präprandial) und nach dem Essen verringert (postprandial). Bei langer Nahrungskarenz erhöht sich die Konzentration von Ghrelin so lange bis wieder Nahrung aufgenommen wird oder diese durch enterale Ernährung gegeben wird. In anderen Worten ist der Haupteffekt von Ghrelin auf die Nahrungsaufnahme eine Erhöhung des Hungergefühls und der Motivation der Nahrungssuche.

## **2.7 Leptin**

Das Leptin ist ein Peptidhormon, welches aus 146 Aminosäuren und einer Signalsequenz von 21 Aminosäuren besteht. Das Ob (Lep)-Gen bei Menschen liegt auf Chromosom 7 (Green, et al., 1995). Es hat ein Molekulargewicht von 16 KD und wird hauptsächlich vom Fettgewebe sezerniert. Die freigesetzte Menge von Leptin ist direkt proportional zu der Masse des Fettgewebes und korreliert außerdem mit dem Body-Mass-Index (BMI). Leptin wird auch in anderen Geweben, wie in der Skelettmuskulatur (bei Ratten), Hypophyse bei Mäusen, Mamma-Epithelzellen und Knochenmark beim Menschen, und in der Leber bei Mäusen in geringen

Mengen sezerniert (Margetic, et al., 2002). Leptin ist ein Peptid, welches im Blutkreislaufsystem zirkuliert und im zentralen Nervensystem wirkt. Zu seinen Aufgaben gehört vor allem die Regelung des Essverhaltens und der Energiehomöostase. Bisher ist bekannt, dass die Produktion von Leptin durch Insulin, Glukokortikoide und Sexualhormone moduliert wird. Durch die Hemmung des Appetitsgefühls verringert sich die Aufnahme und zugleich wird die Aktivität des sympathischen Nervensystems erhöht, was dazu führt, dass sich der Grundumsatz und Energieverbrauch erhöht. Als man begann dieses System zu verstehen, wurde das Leptin als ein Hormon gegen die Fettleibigkeit beschrieben und auf das griechische Wort für „dünn“ (leptos) getauft.

### **3. Wissenschaftliche Fragestellung**

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine doppel-blinde, randomisierte placebokontrollierte klinische Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von wöchentlich verabreichtem LB03002 bei Patienten mit Wachstumshormonmangel (Name der Studie: Eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenprüfung der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von wöchentlich verabreichtem LB03002 bei Patienten mit Wachstumshormonmangel.)

Insbesondere wurden dabei folgende Fragen untersucht:

1. Führt die neue galenische Form (Präparat LB03002, 1x wöchentlich) zu einer ausreichenden Wachstumshormonsubstitution vergleichbar mit der täglichen Gabe von GH? Ist die Sicherheit der neuen galenischen Form gegeben?
2. Was für metabolische Veränderung und Änderungen der Körperzusammensetzung werden unter der neuen Präparation beobachtet?
3. Welchen Einfluss hat eine langfristige Gabe (12 Monate) von rhGH auf den basalen Spiegel von Leptin und Ghrelin sowie welchen signifikanten Unterschied ist bei dem Insulin-, und Glukosestoffwechsel in Relation zur GH-Substitution zu beobachten.

### **4. Patienten und Methodik**

#### **4.1 Studiendesign**

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um zwei pharmazeutische Studien (BPLG005 (Hauptstudie) + BPLG005-RO (Roll-over-Studie) durchgeführt durch LG Life Science, Ltd (Seoul, Korea) und BioPartners GmbH (Baar, Schweiz) und eine zusätzliche Mono-Studie initiiert von unserem Zentrum für Endokrinologie, der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwigs-Maximilians-Universität, München. In der Hauptstudie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenprüfung der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von wöchentlich verabreichtem LB03002 bei Patienten mit Wachstumshormonmangel. Bei der Studie erhielten die Patienten 26 Wochen lang entweder die Studienmedikation oder ein Placebo. In unserem Zentrum für Endokrinologie wurden 11 Erwachsenen mit einer partiellen oder gesamten Hypophysenvordelappeninsuffizienz in dieser Studie eingeschlossen. 8 Patienten erhielten die Studienmedikation und 3 Patienten erhielten Placebo. In der darauffolgenden Roll-over-Studie wurde die langfristige Wirksamkeit (zusätzliche 6 Monate, d.h. insgesamt 12 Monate) von LB03002 bei den

wachstumshormondefizienten Patienten geprüft. In unserem Zentrum für Endokrinologie haben sich alle 11 Patienten, die in die Hauptstudie eingeschlossen wurden, entschlossen weiter an der Roll-over-Studie teilzunehmen.

Hauptziel dieser pharmazeutischen Studie bestand darin zu überprüfen, ob die neue galenische Form (Präparat LB03002, 1x wöchentlich) eine ausreichende Wachstumshormonsubstitution vergleichbar mit der täglichen Gabe von GH-Präparation erreichen kann. Dazu wurden die IGF-I und IGFBP3 Konzentrationen geprüft und zwischen der LB03002 Gruppe und der Placebo-Gruppe verglichen. Weiterhin wurde die klinische Überlegenheit der Prüfmedikation bei der LB03002-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe hinsichtlich der Verbesserung von BMI, Gewicht, Fettgewebsanteil, Rumpffett Magermasse, Hüft-, und Taillenumfang überprüft. Andere Variablen wie Körperzusammensetzung (totale und lokale Knochenmineraldichte (BMD in  $\text{g}/\text{cm}^2$ ), Knochenmineralgehalt (BMC in g), T-Wert, biochemischen Marker, Lipidprofil und Glukosestoffwechsel wurden zu dem beurteilt. Außerdem wurden Sicherheits- und Verträglichkeitsmerkmale untersucht. Parallel zu den pharmazeutischen Studien wurde in unserem Zentrum eine zusätzlich Mono-Studie durchgeführt, bei der der Glukosestoffwechsel anhand eines oralen Glukosetoleranztest (OGTT), Leptin-, sowie Ghrelinwerte vor und nach Studieneintritt also nach der 12 bzw. 6-monatigen Substitutionstherapie gemessen wurde. Die Messung wurde nach einer Nahrungskarenz über Nacht zwischen 7 und 9 Uhr in der Früh durchgeführt. Zu Beginn wurden, die Patientenmerkmale, klinische Messungen und die basalen Blutproben einschließlich IGF-I-Spiegel, IGFBP-3, HbA1c, c-Peptid, Lipid-Profil, Leptin und Ghrelin-Werte entnommen. Danach wurde ein OGTT nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation durchgeführt. Glucose -und Insulinspiegel wurden zu den Zeitpunkten -15, 0, 30, 60, 120, 180 Minuten nach Verabreichung von Glucose 75 g (Dextro O.G.-T., Roche, Mannheim, Deutschland) abgenommen.

Beide pharmazeutischen Studien wurden in Übereinstimmung mit dem Protokoll der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung (ICH, International Conference on Harmonisation), Good Clinical Practice (GCP) und mit den Grundregeln der Deklaration von Helsinki in Übereinstimmung mit den deutschen Anforderungen durchgeführt. Zusätzlich wurden alle 3 Studien durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und genehmigt.

#### **4.1.1 Einschlusskriterien:** (Entsprechend dem Studienprotokoll der BPLG-005 Studie)

- Mann oder Frau, mindestens 23 Jahre alt und nicht älter als 70 Jahre
- GHD im Erwachsenenalter wegen Hypophysenablation oder Hypophysendefekt, oder in der Kindheit, aufgrund einer idiopathischen oder sekundären Hypophysenerkrankung
- Bestätigte Diagnose für GHD: negative Wachstumshormonantwort auf einen GH-Provokationstest (IHT oder ARG-GHRH Test).

Oder: Mindestens 3 andere Hypophysenhormonmängel

- IGF-I SDS  $\leq -1$  beim Screening
- Keine rhGH-Therapie innerhalb der letzten 6 Monate
- Patienten mit einer ausreichenden Nebennierenfunktion
- Patienten mit einer sekundären Nebenniereninsuffizienz, die ausreichend mit einer Glukokortikoid-Substitutionstherapie behandelt werden

- Mindestens 3 Monate vor Studieneintritt sollte die Substitutionstherapie für andere Hypophysenhormoninsuffizienzen angemessen und stabil angepasst werden
- Negativer Serum-Schwangerschaftstest in der Screening-Visite
- Unterschriebene Einwilligungserklärung durch den Patienten

#### **4.1.2 Ausschlusskriterien:** (Entsprechend dem Studienprotokoll der BPLG-005 Studie)

- Klinische Vorgeschichte für Malignität, außer Hirntumore oder Leukämie die eine GHD verursachen, und vollständige behandelte Basalzellkarzinome
- Nachweis einer aktiven malignen Erkrankung
- Nachweis eines aktiven Wachstums eines Hypophysenadenoms oder andere intrakranielle Tumore innerhalb der letzten 12 Monate
- Patienten, die keine MRT oder CT-Daten zu Verfügung haben, die die Stabilität eines Tumors innerhalb der letzten 12 Monate bestätigen können
- Signifikante hepatische Dysfunktion (persistierende Erhöhung von ALT oder AST > 2 x über den Normwert)
- Chronische renale Insuffizienz (Serumkreatinin > 1,6 mg/dL)
- Klinische signifikante pulmonale, kardiale, renale oder neuromuskuläre Erkrankung
- Prader-Willi-Syndrom
- Akute schwere Erkrankung innerhalb der letzten 6 Monaten
- Benigne intrakranielle Hypertension
- Aktives Cushing Syndrom innerhalb der letzten 12 Monaten
- Aktive Akromegalie innerhalb der letzten 12 Monaten
- Unkontrollierte Hypertension
- Patienten mit manifestierten Diabetes mellitus (Nüchtern Glukose > 126 mg/dL) oder Nachweis einer persistierenden pathologischen Glukosetoleranz (Nüchtern Glukose > 100 mg/dL während der Screeningvisite und Vorgeschichte einer pathologischen Glukosetoleranz)
- Schwere psychiatrische Erkrankung oder Patienten, die das Ziel der Studie nicht verstehen oder Patienten mit einem aktuellen Alkoholmissbrauch
- Schwangerschaft oder Laktationszeit
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einer der Inhaltsstoffen der Studienmedikation
- Gewicht über 130 kg, welches eine korrekte Durchführung eines DEXA-Scans verhindert
- Patienten, die gewichtsreduzierende Medikamente oder Appetitzügler einnehmen
- Patienten, die Anabolika andere als die, die für eine Steroidsubstitutionstherapie verschrieben werden, einnehmen
- Einnahme von Methylphenidate
- Vorgeschichte für Nichteinhaltung der Medikamenteneinnahme, unkooperative Patienten oder Vorgeschichte oder aktueller Medikamentenmissbrauch
- Patienten, die parallel in einer anderen Studie teilnehmen oder die 6 Monate zuvor in einer anderen Studie teilgenommen haben
- Patienten, die nicht fähig sind die Anweisungen des Studienprotokolls einzuhalten

#### **4.1.3 Zeitlicher Ablauf der BPLG-005 (Hauptstudie) und BPLG-005-RO-Studie:**

Die Hauptstudie bestand aus 3 Teilen: Screeninguntersuchung (Visite 1, Tag 0 – 28 Tage vor Einschlussvisite), Einschlussvisite (Visite 2) und Behandlungsperiode (Visiten 3, 4, 5, 6, 7 und 8, Woche 1 bis 26).

Die Screeninguntersuchung (Visite 1) wurde bis zu 28 Tage vor der Einschlussvisite durchgeführt, um die Eignung der Patienten für die Teilnahme an der Studie zu bestätigen. Anschließend, erfolgte vor Einschluss der Patienten, eine ausführliche Patientenaufklärung über den Verlauf der Studie und Studienrisiken. Durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, erklärte sich der Patient mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

Bei der Einschlussvisite (Visite 2) wurde den Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllten, eine Randomisierungsnummer doppelt verblindet zugeteilt. Die Studienmedikation, entweder Prüfmedikation LB03002 oder Placebo, wurde in einem Verhältnis 2:1 zugewiesen. In unserem Zentrum erhielten 8 Patienten die Medikation und 3 Patienten das Placebo. Patienten in jeder Behandlungsgruppe erhielten eine Ausgangsdosis zwischen 2 und 3 mg, abhängig von der Einnahme von oralen Östrogenen. Während der Behandlungsperiode (Woche 1 bis 26) konnte die Dosis für jeden Patienten bis zu fünf Mal angepasst werden. Bei Bedarf konnte die Dosis der Prüfmedikation LB03002 für die Patienten in der aktiven Gruppe entsprechend dem Serum IGF-I Niveau, während der zeitlich geplanten Visiten 3 bis 7 angepasst werden. Die Ergebnisse der dritten Visite wurden verwendet um die Dosierungen 4 bis 7 festzulegen (Woche 4 bis 7); die Ergebnisse der vierten Visite wurden verwendet, um die Dosierungen 8 bis 11 festzulegen (Woche 8 bis 11); die Ergebnisse der fünften Visite wurden verwendet, um die Dosierungen 12 bis 15 festzulegen (Woche 12 bis 15); die Ergebnisse der sechsten Visite wurden verwendet um die Dosierungen 16 bis 21 festzulegen (Woche 16 bis 21) und die Ergebnisse der siebten Visite wurde verwendet, um die Dosierungen 22 bis 26 festzulegen (Woche 22 bis 26). Um die Doppelverblindung der Studie beizubehalten wurde die Dosisanpassung der Placebo-Gruppe entsprechend des Dosisanpassungsplans der LB03002-Gruppe imitiert. In der letzten Visite, Visite 8 (4±1 Tage nach Dosis 26), wurde letztendlich die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Studienmedikation zwischen beiden Gruppen verglichen.

Die Roll-Over Studie wurde in 3 Teile geteilt: Einschlussvisite (Visite 0), Behandlungsperiode (Visiten 1, 2, 3, 4 und 5) und Ende der Behandlung (Visite 6).

In der Einschlussvisite (Visite 0) wurden die Patienten einbezogen, die während der Hauptstudie die Prüfmedikation erhielten. Die Einschlussvisite wurde in der Visite 8 der Hauptstudie durchgeführt. Für die ersten 3 Wochen der Behandlungszeitraum (Wochen 1 bis 3) erhielten die Patienten eine Übergangsdosis (die niedrigste zwischen der Anfangsdosis und der letzten Dosis, der Patient während der Hauptstudie erhielt). Während in der restlichen Behandlungsperiode die Dosis der Prüfmedikation LB03002 entsprechend der IGF-I Werte in den Visiten 1 bis 5 angepasst wurde.

Jede Patientervisite musste 4±1 Tage nach der letzten verabreichten Injektion stattfinden. Wenn ein Patient nicht imstande war, sich innerhalb des 4 Tagefensters zum zeitlich geplanten Besuch vorzustellen, konnte die Dosisanpassung verzögert werden auf 4±1 Tage nach der

nächsten verabreichten Dosis (die folgende Woche) oder sie konnte eine Woche früher angepasst werden. Der Zeitablauf der Studienvisiten wird in der Abbildung 1 gezeigt.

Zeitraum	Woche	Nummer	Behandlungsdosis	Visite
Screening	Tag - 28 bis Einschlussvisite	Keine		Visite 1
Einschlussvisite	0	Keine		Visite 2
Behandlungszeitraum: 26 Wochen Hauptstudie	1	1	Startdosis	<-- Visite 3: 4 ± 1 Tage nach 2 Dosis
	2	2		
	3	3	Dosis nach 1 Anpassung	<-- Visite 4: 4 ± 1 Tage nach 6 Dosis
	4	4		
	5	5	Dosis nach 2 Anpassung	<-- Visite 5: 4 ± 1 Tage nach 10 Dosis
	6	6		
	7	7	Dosis nach 3 Anpassung	<-- Visite 6: 4 ± 1 Tage nach 14 Dosis
	8	8		
	9	9	Dosis nach 4 Anpassung	<-- Visite 7: 4 ± 1 Tage nach 20 Dosis
	10	10		
	11	11	Dosis nach 5 Anpassung	<-- Visite 8: 4 ± 1 Tage nach 20 Dosis
	12	12		
	13	13	Übergangsdosis	<-- Visite 1: 4 ± 1 Tage nach 2 Dosis
	14	14		
	15	15	Dosis nach 1 Anpassung	<-- Visite 2: 4 ± 1 Tage nach 6 Dosis
	16	16		
	17	17	Dosis nach 2 Anpassung	<-- Visite 3: 4 ± 1 Tage nach 10 Dosis
	18	18		
	19	19	Dosis nach 3 Anpassung	<-- Visite 4: 4 ± 1 Tage nach 14 Dosis
	20	20		
	21	21	Dosis nach 4 Anpassung	<-- Visite 5: 4 ± 1 Tage nach 20 Dosis
	22	22		
	23	23	Dosis nach 5 Anpassung	<-- Visite 6: 4 ± 1 Tage nach 26 Dosis
	24	24		
	25	25		
	26	26		
Behandlungszeitraum: 26 Wochen Roll-over-Studie	1	1	Übergangsdosis	<-- Visite 1: 4 ± 1 Tage nach 2 Dosis
	2	2		
	3	3	Dosis nach 1 Anpassung	<-- Visite 2: 4 ± 1 Tage nach 6 Dosis
	4	4		
	5	5	Dosis nach 2 Anpassung	<-- Visite 3: 4 ± 1 Tage nach 10 Dosis
	6	6		
	7	7	Dosis nach 3 Anpassung	<-- Visite 4: 4 ± 1 Tage nach 14 Dosis
	8	8		
	9	9	Dosis nach 4 Anpassung	<-- Visite 5: 4 ± 1 Tage nach 20 Dosis
	10	10		
	11	11	Dosis nach 5 Anpassung	<-- Visite 6: 4 ± 1 Tage nach 26 Dosis
	12	12		
	13	13	Übergangsdosis	<-- Visite 1: 4 ± 1 Tage nach 2 Dosis
	14	14		
	15	15	Dosis nach 1 Anpassung	<-- Visite 2: 4 ± 1 Tage nach 6 Dosis
	16	16		
	17	17	Dosis nach 2 Anpassung	<-- Visite 3: 4 ± 1 Tage nach 10 Dosis
	18	18		
	19	19	Dosis nach 3 Anpassung	<-- Visite 4: 4 ± 1 Tage nach 14 Dosis
	20	20		
	21	21	Dosis nach 4 Anpassung	<-- Visite 5: 4 ± 1 Tage nach 20 Dosis
	22	22		
	23	23	Dosis nach 5 Anpassung	<-- Visite 6: 4 ± 1 Tage nach 26 Dosis
	24	24		
	25	25		
	26	26		

**Abbildung 1:** Zeitablauf der Studienvisiten und Zeitpunkt der Dosisanpassung bezüglich der Visiten in der BPLG-005 Hauptstudie und BPLG-005 Roll-over-Studie



#### **4.1.4 Ablauf der Mono-Studie:**

Im Rahmen der BPLG-005 und BPLG-005-RO Studien wurde in unserem Zentrum eine zusätzliche Mono-Studie durchgeführt, bei der Glukose und Insulinwerte während eines OGTT, Leptin-, sowie Ghrelinwerte vor und nach Studieneintritt nach einer 12-monatigen Substitutionstherapie gemessen wurden. Die Messung wurde nach einer Nahrungskarenz über Nacht zwischen 7 und 9 Uhr in der Früh durchgeführt. Zu Beginn wurden die Patientenmerkmale, klinische Messungen und die basalen Blutproben einschließlich IGF-I-Spiegel, IGFBP-3, HbA1c, c-Peptid, Lipid-Profil, Leptin und Ghrelin-Werte, entnommen. Danach wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation durchgeführt. Glucose -und Insulinspiegel wurden zu den Zeitpunkten -15, 0, 30, 60, 120, 180 Minuten nach Verabreichung von Glucose 75 g (Dextro O.G.-T., Roche, Mannheim, Deutschland) abgenommen.

#### **4.1.5 Anfangsdosis und Dosisanpassung:**

Entsprechend dem BPLG-005-Protokoll wurden unterschiedliche Anfangsdosierungen von 2 bis 3 mg/Woche, abhängig von der Einnahme von oralen Östrogenen, verwendet. Die relativ niedrige Anfangsdosis wurde ausgewählt, um mögliche Nebenwirkungen wie z.B. Ödeme, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation entstehen können, zu reduzieren.

Somit lag die Anfangsdosis für die aktive Gruppe bei den weiblichen Patienten mit oraler Östrogentherapie bei 3 mg und für alle anderen Patienten bei 2 mg. Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten eine Placebodosis, basierend auf den gleichen Kriterien wie die Aktivgruppe. Basierend auf den IGF-I Mittelwerten im Serum wurde die Dosis der Prüfmedikation LB03002 stufenweise erhöht (1,5 mg/Woche für Frauen unter einer Östrogenbehandlung, 1 mg/Woche für alle anderen Patienten), beibehalten oder reduziert (0,5 mg/Woche für alle Patienten) um eine IGF-I Serumkonzentration zwischen  $-0,5$  und  $1,5$  SDS (i.e.  $-0,5 \leq \text{IGF-I SDS} \leq +1,5$ ) zu erzielen.

Die Dosisanpassung der Placebo-Gruppe wurde so angepasst, dass diese die Dosisanpassung der Aktivgruppe zeitlich imitierte.

#### **4.1.6 Dosisänderung und Regeln für die Unterbrechung einer Behandlung:**

Entsprechend dem BPLG-005-Protokoll wurde bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) oder bei unerwünschten Ereignissen (AE) folgende Regelungen für eine mögliche Dosisanpassung angewendet:

1. Engmaschige Beobachtung von Patienten ohne Dosisänderung bei Zuständen wie Ödeme, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Missempfindungen die vorübergehend (Dauer weniger als 2 Wochen) mit mild bis mäßig eingestuft wurden.
2. Verminderung der Dosis auf Grundlage der folgenden klinischen Kriterien wie Ödeme, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen oder Missempfindungen die mit mild bis mäßig und dessen Dauer länger als 2 Wochen ausgeprägt war.
3. Bei Entstehung von schweren Ödemen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen oder Missempfindungen und abweichende Laborwerte konnte die Dosis zwischen 0,5 bis 2,0 mg bis zu 2 Wochen reduziert werden. Nach Besserung der Symptome konnte die Dosis wieder auf Ihren Ursprung erhöht oder die reduzierte Dosis beibehalten werden. Bei Wiederauftreten der Symptome musste die Dosis auf die vorherige niedrige Dosis reduziert.

4. Vorübergehende Dosisänderungen konnte bei den Patienten angewendet werden, die eine systemische allergische Reaktion oder eine schwere Nebenwirkung entwickelten oder bei dem man keine direkte kausale Beziehung zwischen Studienmedikation und Nebenwirkung feststellten konnte.
5. Schwere Nebenwirkung, wie z.B. die Entwicklung einer manifesten Diabetes mellitus, bei der eine längere Insulinbehandlung erforderlich wäre, benigne intrakranielle Hypertonie, schwere systemische Hypertonie, schweres Karpaltunnel-Syndrom, schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen und andere Symptome, die durch Dosisreduktion oder durch vorübergehende Dosisabsetzung keine Verbesserung mit sich bringen, konnten jederzeit im Verlauf der Studie eine sofortige Unterbrechung der Studienmedikation bewirken und somit den Ausschluss des Probanden verursachen.

#### **4.1.7 Begleitmedikationen:**

Eine systemische Glukokortikoidtherapie während der Studie, außer einer Substitutionstherapie, war nicht erlaubt. Kurzfristige hohe Gaben von Glukokortikoide waren nur im Falle einer vorläufigen Hauterkrankung oder bei Asthma zulässig. Entsprechend dem Protokoll waren drei Monate vor dem Eintritt in die Studie und im gesamten Verlauf der Studie vorübergehende Anpassungen einer Glukokortikoide Substitutionstherapie bei ACTH / Kortisol-Mangel zulässig.

Eine regelmäßige Substitutionstherapie für andere Hypophysenhormoninsuffizienzen wie z.B. Schilddrüsenhormon-, ACTH-, Vasopressin/ADH- und Gonadotropin-Mangel waren erlaubt. Die Dosis der Substitutionstherapie musste mindestens 3 Monate vor Studieneintritt und im Verlauf der Studie angemessen und stabil sein.

Nicht rezeptpflichtige Vitamine, Mineral-Präparate, Kalzium oder entsprechende diätetische Supplemente konnten nur nach vorheriger Absprache angewandt werden. Die Einnahme wurde entsprechend dokumentiert.

#### **4.1.8 Nicht zulässige Medikamente:**

Methylphenidat, gewichtsreduzierende Medikament, Appetitzügler oder Anabolika andere als die, die für eine Steroidsubstitutionstherapie verschrieben werden, waren als Begleittherapie nicht erlaubt.

#### **4.1.9 Compliance bei der Behandlung:**

Während der Studie wurden die Anzahl der verwendeten Prüfmedikamente sowie die Dosierung und die Abstände zwischen den Visiten dokumentiert. Patienten mussten alle verwendeten Medikamente bei jeder Visite während der Behandlungsperiode abgeben. Die Anzahl der verabreichten Dosen wurde durch das Zählen der zurückgegebenen Fläschchen bei jeder Visite und durch gegenseitige Prüfung mit dem Patientenbuch bestätigt. Die Compliance der Patienten wurde wie folgt berechnet:

Compliance (%) = Anzahl der eingenommenen Fläschchen x 100/ geplante zu verabreichende Dosis

#### 4.1.10 Überblick der Studie:

Die Abbildung 2 zeigt im Überblick den zeitlichen Ablauf der BPLG-005-, sowie BPLG-005-RO-Studie und Monostudie und die Untersuchungen, die bei jeder Visite durchgeführt wurden.

Auswertung	Screeninguntersuchung	Einschlussvisite	Behandlungszeitraum				Roll-over-Studie
			3,4 & 5	6	7	8	
Visitenummer	1	2	3,4 & 5	6	7	8	6
Zeitablauf	Tag 0 -28 bis Einschlussvisite	Woche	Wochen	Woche	Woche	Woche	Woche 26-RO
		0	2,6 & 10	14	20	26	
Einwilligungserklärung	X						
Ein- und Ausschlusskriterien	X	X					
Vitalparameter	X						X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X
Größe- und Gewichtsuntersuchung	X	X	X	X	X	X	X
GHD Diagnose	X						
Vorgeschichte Hypophyseninsuffizienz	X						
Andere bedeutsame medizinische Vorgeschichten	X						
Schwangerschaftstest	X	X		X		X	X
Vorherige und begleitende Medikamente	X	X	X	X	X	X	X
Körperzusammensetzung, Parameter mittel DEXA-Messung	X			X		X	X
Taille-Hüft-Verhältnis, BMI	X					X	X
Fettstoffparameter	X			X		X	X
Serum-IGF-I, IGFBP-3	X	X	X	X	X	X	X
Serum HbA1C	X			X		X	X
Serum-Insulin, Glukose, c-Peptid	X	X	X	X	X	X	X

Oraler Glukosetoleranztest	X						X
Leptin und Ghrelin	X						X
Laborwerte (klinische Chemie, Blutbild, Urinwerte)	X	X	X	X	X	X	X
Untersuchung auf Antikörper gegen GH	X					X	X
Untersuchung auf Anti-S.-cerevisiae-Antikörper	X					X	X
Unerwünschte Ereignisse (AE)		X	X	X	X	X	X
Lokale Verträglichkeit			X	X	X	X	X
Randomisierung		X					
Anweisung für die Applikation der Studienmedikation		X					
Handout der Studienmedikation und des Patiententagebuches		X	X	X	X		
Patientenanweisung zur Nebenniereninsuffizienz		X					
Rückgabe der verbrauchten Studienmedikation; Überwachung der Compliance			X	X	X	X	X
Rückgabe und Kontrolle des Patiententagebuches			X	X	X	X	X

**Abbildung 2:** Zeitlicher Ablauf der BPLG-005-, sowie BPLG-005-RO Studie und Mono-Studie in Zusammenhang mit den verschiedenen Untersuchungen, die bei jeder Visite durchgeführt wurden.

## 4.2 Studienpatienten

Für die Rekrutierung von Patienten für die BPLG-005 Studie, wurden alle ambulante Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwigs-Maximilians-Universität, die in den letzten 6 Monaten keine Behandlung mit Wachstumshormonen erhalten haben und die auch zusätzlich die Einschlusskriterien für diese Studie erfüllten, befragt mitzumachen (n=34, 12w/22m). Die Diagnose eines Wachstumshormonmangels wurde mit dem Insulin-induzierten Hypoglykämie-Test (IHT) mit einem Cut-Wert von GH < 3 µg/l ermittelt. Bei denjenigen, bei denen der IHT kontraindiziert war, wurde der Arginin-GHRH-Test durchgeführt. In diesem Test wurde ein Wachstumshormonmangel mit einem Cut-Wert für GH < 5 µg/l diagnostiziert. Weiterhin wurde

auch ein im oberen Normbereich liegender IGF-I Wert  $\leq -1$  und mindestens 3 andere Hypophysenhormonmangel als Wachstumshormonmängel definiert. Elf Patienten, 4 Frauen und 7 Männer wurden in der Studie eingeschlossen. Der Altersmedian des Patientenkollektivs lag mit einem Range von 29-69 Jahren bei 58 Jahren. Nur ein Patient hat während seines Kindesalters 7 Jahre lang eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormonen erhalten. Alle anderen Patienten wurden nie mit einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormonen behandelt. Sieben Patienten haben während der Studie 12 Monate die Prüfmedikation erhalten und 3 Patienten haben 6 Monate Placebo bekommen. Alle Patienten erhielten eine Startdosis von 2 mg pro Woche, außer 2 Frauen, die aufgrund der Östrogentherapie eine Anfangsdosis von 3 mg pro Woche in Übereinstimmung mit dem BPLG-005 Protokoll erhielten. Median der Substitutionstherapie mit GH-Prüfmedikation lag bei unseren Patienten bei 3 mg (1,5-7,5 mg) pro Woche.

Bei einem Studienpatient wurde bereits in der Kindheit ein GH-Mangel diagnostiziert. Keiner der Patienten hatte Diabetes mellitus (DM). Zwei Patienten wurden mit Medikamenten, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (Statine 10 mg bei Patient 04 und Fibrate 250 mg bei Patient 11) therapiert. Keiner der Patienten erhielt eine Osteoporosetherapie. Alle Patienten wurden mindestens 3 Monate vor Studienentritt angemessen und stabil gegen andere Hypophysenhormoninsuffizienzen therapiert. Die Dosis der Hydrokortisontherapie wurde bei den Patienten mit 15-25 mg täglich festgelegt. Alle Patienten mit einer Substitutionstherapie für die kortikotrope Achse erhielten 10 mg Hydrokortison am Morgen vor der Evaluation. Nicht rezeptpflichtige Vitamine, Mineralstoff-Präparate und diätetische Supplemente wurden nur von Patient 09 eingenommen und nach Rücksprache mit uns genehmigt. Die Tabelle 1 zeigt die Patientencharakterisierung nach Studieneintritt.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahren)	Pituitäre Insuffizienz	Grund der Wachstumshormondefizienz	Substitution der gonadotropen Achse	Radiation (Datum)	Chirurgie (Datum)	Substitutionstherapie
1	m	53	k, t, go, s, Di	Kraniopharyngiom	Testosteron	--	1997	LB03002
2	m	69	k, go, s	EIPA	Testosteron	1989	79, 82	Placebo
3	m	38	k, t, go, s	EIPA	Testosteron	11. Jan	Feb 99	Placebo
4	f	67	k, t, go, s	EIPA	--	11. März	94, 96, 05/03	LB03002
5	f	44	k, t, go, s	Kraniopharyngiom	Östrogen/Gestagen	1991	1991	Placebo
6	f	68	k, go, s	Pituitäres Granulom	--	--	85, 90	LB03002
7	m	60	k, t, go, s	EIPA	Testosteron	Jul 92	6/83, 8/93	LB03002
8	m	29	k, s	Kongenital	--	--	--	LB03002
9	m	58	go, s	Kopfverletzung	Testosteron	--	--	LB03002
10	m	60	k, t, go, s	EIPA	Testosteron	Jul 92	Okt 84	LB03002
11	f	38	k, t, go, s	Hereditäres Syndrom	Östrogen/Gestagen	--	--	LB03002

**Tabelle 1:** Patientencharakterisierung: m = Mann, f = Frau, k = kortikotrope Achse, t = thyreotrope Achse, go = gonadotrope Achse, s = somatotrope Achse, Di = Diabetes insipidus, EIPA = endocrine inactive pituitary adenoma = Hormoninaktives Hypophysenadenom.

### **4.3 Studienmedikation**

Die Studienmedikation LB03002, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, ist ein subkutan injizierbares rekombinantes humanes Wachstumshormon, welches gentechnologisch aus den *Saccharomyces cerevisiae* Zellkulturen gewonnen wurde. In Verbindung mit Natriumhyaluronsäure wird diese neue Formulierung langsam nach Injektion in den Körper freigesetzt. Dazu enthält die Studienmedikation Lezithin als Stabilisator und Phosphatpuffer. LB03002 ist als steriles Mikropartikel im Puder vorhanden und wird vor Injektion mit MCT (medium chain triglyceride) vermischt und als Suspension verabreicht. Zusammen mit dem MCT bildet der Puder mit dem Wirkstoff eine milchige Suspension, die dann mit einer 26 G feinen Injektionsnadel 1x mal pro Woche subkutan verabreicht wird.

Die langsame Freigabe im Körper von LB03002 ist so erklärt, dass durch die Unterstützung der Natriumhyaluronsäure, der aktive Bestandteil der Studienmedikation stufenweise aus Mikrosphären durch Diffusion freigegeben wird. Endogene Hyaluronidasen im Körper sind für den langsamen Abbau der Hyaluronsäure verantwortlich.

Die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik dieser neuen Formulierung wurden bei Kindern und Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel im Rahmen einer Phase II Studie geprüft. Diese Studie zeigte, dass die IGF-I Konzentration sich im Rahmen der Zielkonzentration nach subkutaner Injektion der Studienmedikation für mindestens 5 Tage konstant halten kann, ohne die Sicherheit zu gefährden (Bidlingmaier, et al., 2006, Peter, et al., 2009).

### **4.4 Methodik**

#### **4.4.1 Patienten Demografie:**

Bei der Screeninguntersuchung wurden Geburtsdatum, Alter und Geschlecht des Patienten datiert. Es wurden auch alle relevanten medizinischen Vorgeschichten, die die Patienten berichteten und die von allen verfügbaren Unterlagen zu entnehmen waren, festgehalten. Unter anderem waren es die Vorgeschichte des Wachstumshormonmangels, Wachstumshormonmangel während der Kindheit oder im Erwachsenenalter, und bisherige Wachstumshormonbehandlungen. Die Vorgeschichte andere hypothalamische/hypophysäre Hormonstörungen wie ACTH –Mangel, TSH-Mangel, LH und/oder FSH-Mangel oder ADH-Mangel wurde auch dokumentiert. Datum der Erstdiagnose, bisherige Medikationen sowie Begleitmedikation sowie andere bedeutende medizinische Vorgeschichten wie chirurgische Operationen, Krankheitsgeschichte oder eventuelle Symptome zum Zeitpunkt der Zustimmung, Datum des Beginns, Art und Verlauf der Krankheit wurden erfragt und aufgeschrieben.

#### **4.4.2 Körperliche Untersuchungen:**

Bei jeder Visite wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Der allgemeine Zustand, Nase und Ohren, Kopf und Hals, Augen, Atemwege, Herz-Kreislauf-System, Bauch, Brust/Genitalien, Nervensystem, Lymphknoten, Haut und Muskel-Skelett-System wurden untersucht und geprüft. Blutdruck und Puls wurden bei allen Visiten gemessen. Der Blutdruck wurde stets am sitzenden Patienten am rechten Arm gemessen und der Puls eine Minute lang ausgezählt. Darüber hinaus wurden Atemfrequenz und Körpertemperatur gemessen. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde wie folgt berechnet:

MAD = Diastolischer Druck + 1/3 (Systolischer Druck – Diastolischer Druck)

Größe und Körpergewicht des Patienten wurden immer von der gleichen Person nach Wasserlassen und Stuhlgang gemessen. Das Körpergewicht wurde bei jeder Visite und die Körpergröße nur bei Visite 1 gemessen. In den Visiten 1, 8 und 6-RO (=Roll-over-Studie) wurde der Body Mass Index (BMI) aus der Höhe und dem Körpergewicht wie folgt berechnet:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = (\text{Körpergewicht in Kg.})/(\text{Körperhöhe in Meter})^2$$

In den Visiten 1, 8 und 6-RO wurden der Taillenumfang an der schmalsten Stelle (in der Regel auf der Ebene des Bauchnabels) erfasst; und der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle des Unterkörpers (in der Regel auf der Ebene des Trochanter major) bestimmt. Des Weiteren wurde der Taille-Hüft-Quotient angegeben welches sich folgendermaßen berechnen lässt: Umfang der Taille / Umfang der Hüfte in cm. Der WHtR (Waist to Height Ratio), der Taille-zu-Größe-Verhältnis, bezeichnet das Verhältnis zwischen Taillenumfang und Körpergröße in cm.

#### **4.4.3 Körperzusammensetzung durch DXA-Messung:**

Die DXA-Messung nutzt eine Röntgenquelle, die einen stabilen Zwei-Energie-Photonen Strahl erzeugt. Diese Strahlen durchscannen den Körper mit einem geradlinigen Rastermuster. Die 3 Hauptkomponenten vom Körper Fett-, Muskel- und Knochengewebe dämpfen die Röntgenstrahlen in unterschiedlichem Maße, so dass eine einfache Messung dieser Komponenten mit einem einzigen Ganzkörper-DXA-Scan mit hoher Genauigkeit und in kürzerer Zeit gemessen werden kann. Die Körperzusammensetzung wird aus dem Verhältnis der natürlichen Logarithmen der gedämpften und ungedämpften Strahlen berechnet. Das verwendete DEXA-Gerät für die Studie war ein DXA, Lunar Prodigy, General Electric aus Nürnberg mit der Software-Version 9.30 Encore. Folgende Informationen über die Körperzusammensetzung wurden durch die DXA-Messung, während der Screeninguntersuchung, der Visite 6, Visite 8 und Visite 6-RO erhoben:

Totale Knochenmineraldichte (BMD in g/cm<sup>2</sup>), T-Wert, LBM = Lean Body Mass = Muskelmagermasse in Gramm, Körperfett in %, Rumpffett in % und Fettmasse-Verhältnis Rumpf/Gesamt.

Die Osteoporose wurde nach der World Health Organization definiert. Ein T- Score von < - 1 SDS und > - 2,5 SDS wurde als Osteopenie definiert, ein T- Score ≤ - 2,5 SDS als Osteoporose.

#### **4.4.4 Laboruntersuchungen:**

##### **4.4.4.1 IGF-I und IGFBP-3 Konzentrationen:**

Die IGF-I und IGFBP3 Konzentrationen wurden unter Verwendung eines automatisierten Chemilumineszenzimmunoassay (Immulite<sup>®</sup>, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) gemessen. Immulite<sup>®</sup> IGF -I und Immulite<sup>®</sup> IGFBP-3 sind zweiseitige metrische Festphasen-Enzym-Immunoassays, die laut der WHO zu den standardisierten Verfahren gehört (IS 87/518) (Bristow, et al., 1990 ). Zur besseren Vergleichbarkeit sind die IGF-I Werte als xULN (=upper limit of normal, das heißt ein Vielfaches vom oberen Normwert) angegeben.

##### **4.4.4.2 Beurteilung des Lipidstoffwechsels:**

Gesamtcholesterin, HDL und Triglyceride wurden aus Heparin-Plasma durch entsprechende standardisierte enzymatische Farbttests CHOD-PAP, homogene Farbttests und GPO-PAP (Integra 800, Roche, Schweiz) bestimmt. Die LDL-Konzentrationen wurden nach der Friedewald-Formel aus den anderen drei Lipid-Parametern berechnet.

#### **4.4.4.3 Beurteilung von Leptin:**

Die Leptin-Konzentration im Serum wurde unter Verwendung eines immunofluorometrischen Assays, der unserer Klinik entwickelt wurde (Wu, et al., 2002) bestimmt. Die untere Bestimmungsgrenze lag bei 0,1 g/l und der lineare Arbeitsbereich war 0,2-40 ug/l. Intra-Assay-Variabilität lag bei 7,4 %, 4,3 % und 5,6 % bei entsprechenden Leptin-Konzentrationen von 0,8 g/l, 2,5 g/l und 15,3 g/l. Bei derselben Leptinkonzentration lag die Inter-Assay-Variabilität bei 8,3; 5,2 und 5,9 % (Roemmler, et al., 2012).

#### **4.4.4.4 Beurteilung von Ghrelin:**

Das immunreaktive humane Serum Gesamt-Ghrelin wurde mit einem kommerziell erhältlichen Radioimmunoassay (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, CA, USA) gemessen. Serum Ghrelin wurde durch einen mit <sup>125</sup>I-markierten bioaktiven Ghrelin als Tracer und dem gegen das c-terminale Ende des menschlichen Ghrelins regierenden polyklonalen Antikörpers des Kaninchens ermittelt. Intra- und Interassay- Koeffizientenvariation betragen 5,3% und 13,6% (Roemmler, et al., 2012).

#### **4.4.4.5 Beurteilung von Glukosestoffwechsel:**

Der Glucose-Spiegel wurde aus venösem Blutplasma mit Hilfe einen automatisierten Glukose-Analysator (Dr. Müller Gerätebau Super GL ambulance, Freital, Deutschland) gemessen. Alle Proben wurden unter den gleichen Bedingungen in einem Durchgang gemessen. Serum-Insulin und C- Peptid-Spiegel wurden durch Radioimmunoassay Adaltis Italia (S.p.A; Casalecchio di Reno, Italien SpA) bestimmt. Die HbA1c-Werte wurden aus Vollblut und nach IFCC-Standardisierung analysiert und nach DCCT/NGSP (Integra 700, Roche, Schweiz) berechnet.

#### **4.4.4.6 Routinelaborwerte:**

Um eventuelle Auswirkungen der Studienmedikation auf Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktion festzustellen, wurden Urinproben und Blutproben bei jeder Visite entnommen. Urinproben wurden sofort vor Ort geprüft und die Blutproben für die routinemäßige Laboruntersuchung an ein zentrales Labor gesendet. Für die Hämatologie: Hämoglobin, Hämatokrit, weiße Blutkörperchen und Thrombozyten. Für die Klinische Chemie: alkalische Phosphatase, ALT, AST, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Gesamt-Bilirubin, Gesamt-Protein, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Calcium, Phosphor, Natrium und Kalium. Für die Urinanalyse: spezifisches Gewicht, Eiweiß, Glukose und Blut.

#### **4.4.5 OGTT:**

Eine gestörte Nüchtern-Glukose (IFG), eine pathologische Glukosetoleranz (IGT) und ein Diabetes mellitus wurden durch den OGTT im venösen Blutplasma nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation gemessen.

Die Insulinresistenz (IR) und die  $\beta$ -Zellfunktion ( $\beta$ ) wurde durch die homöostatische Modellbewertung (HOMA, also: HOMA-IR bzw. HOMA- $\beta$ ) bestimmt und dient zur Vorhersage von IR- und  $\beta$ -Zell-Defizient (in Prozent) (Roemmler, et al., 2012), wofür allein die basalen Glukose- sowie Insulinwerte nötig sind (Matthews, et al., 1985). Dabei wird davon ausgegangen, dass ein normalgewichtiger gesunder Mensch über 35 Jahre eine  $\beta$ -Zell-Funktion von 100 % und einen HOMA-Insulinresistenz-Index von 1 hat (Roemmler, et al., 2012). Die Insulinsensitivität wurde durch ein insulin sensitivity index composite (ISI) erhoben. Die dazu notwendigen Daten werden von dem OGTT abgeleitet (Matsuda und DeFronzo, 1999).



#### **4.4.6 Bestimmung des Antikörperstatus:**

Bestimmung von Antikörpern gegen hGH und Bestimmung der Antikörper Immunglobulin G gegen *Saccharomyces cerevisiae* wurden bei der Visite 2 und 8 sowie 6RO durchgeführt.

#### **4.4.7 Lokale Verträglichkeit:**

Bei jeder Visite während der Behandlungsperiode wurde die lokale Verträglichkeit der Prüfmedikation durch die Befragung des Patienten, Prüfung des Tagebuches und Untersuchung der Einstichstelle ausgewertet.

Die Injektionsstelle wurde auf jede lokale Reaktion zum Zeitpunkt der Visite in Bezug auf Schmerzen, Rötung, Wärme, Schwellung und Grad der Schwere, wie folgt beurteilt:

- Schmerzen (die Einstichstelle schmerzt ohne Berührung):
  - 1) Keine Schmerzen
  - 2) Mild: minimale Schmerzen, bei der die tägliche Funktion nicht beeinflusst ist
  - 3) Mäßig: Schmerzen, bei denen der Patient behindert ist, die tägliche Arbeit aufzunehmen oder Schmerzen, bei dem der Patient Schmerzmittel einnehmen muss
  - 4) Stark: Schmerzen, bei dem die Patienten an nichts Anderes denken und tun kann
  
- Wärme (die Injektionsstelle fühlt sich objektiv wärmer an als die umgebende Haut, normalerweise in Gegenwart mit einer Rötung):
  - 1) Keine Wärme
  - 2) Mild: rund um die Injektionsstelle ist ein Anstieg von Wärme zu spüren
  - 3) Mäßig: die Injektionsstelle ist eindeutig wärmer als die umgebende Haut
  
- Rötung (die Injektionsstelle ist röter als die umgebende Haut, entweder kaum oder deutlich sichtbar):
  - 1) Keine Rötung
  - 2) Mild: Rötung < 5mm Durchmesser
  - 3) Mäßig: Rötung  $\geq$  5mm aber < 20 mm Durchmesser
  - 4) Stark: Rötung  $\geq$  20 mm Durchmesser
  
- Schwellung (die Haut unter der Injektionsstelle liegt angehoben über dem Niveau der umgebenden Haut):
  - 1) Keine Schwellung
  - 2) Mild: Schwellung < 3 mm
  - 3) Mäßig: Schwellung  $\geq$  3 mm aber < 20 mm
  - 4) Stark: Schwellung  $\geq$  20mm

#### **4.4.8 Unerwünschte Ereignisse (AE):**

Bei jeder Visite während der Studie wurde nach unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen befragt. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein schwerwiegender Vorfall, der im Rahmen einer klinischen Studie mit einer Prüfmedikation bei einem Patienten

auftritt. Dabei spielt keine Rolle ob es einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung gibt, sondern nur der zeitliche Zusammenhang ist entscheidend.

#### **4.4.9 Schwangerschaftstest:**

Für alle Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde ein Serum Schwangerschaftstest in der Screeninguntersuchung durchgeführt. Nur diejenigen Patienten mit einem negativen Ergebnis im humanem Choriongonadotropin Test wurden in der Studie eingeschlossen. Nachfolgende Urinschwangerschaftstest wurden bei der Einschlussvisite sowie in den Visiten 6, 8 und 6-RO vor Ort durchgeführt.

#### **4.4.10 Statistische Analyse:**

Es wurde für die Datenanalyse die SPSS-Version 22.0 verwendet. Sämtliche Daten wurden wegen der fehlenden Normalverteilung und der kleinen Patientengruppen ( $n < 30$ ), in Median und Range ausgedrückt. Zum Vergleich der beiden Kollektive wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für nicht zusammenhängende Stichproben und nicht normalverteilte Merkmale verwendet.

Der Vergleich innerhalb einer Gruppe wurde anhand des Wilcoxon-Tests für zusammenhängende Messungen und anhand des Friedman-Test zum Vergleich von drei zusammenhängenden Auswertungszeitpunkten verwendet. Korrelationen wurden mit dem Spearman-Test berechnet. Bezüglich des OGTTs wurden die basalen Spiegel als ein Durchschnittswert von den Werten zum Zeitpunkt -15 Minuten und 0 Minuten definiert. Die Fläche unter der Kurve ("area under the curve" (AUC)) wurde anhand der Trapezoid-Regel berechnet. Taille-Hüft-Ratio (Waist to hip ratio (WHR)) wurde berechnet, indem Taillenumfang (WC) über Hüftumfang dividiert wurde. Die graphische Darstellung erfolgt durch Box-Whisker-Plot und Liniendiagramme, deskriptiv durch die Angabe von Median, 25%- und 75%-Perzentil sowie Minimum und Maximum. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angenommen, ein  $p < 0,001$  wurde als hochsignifikant angesehen.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Allgemeine Parameter:**

Zunächst werden die demographischen Daten, die Kreislaufparameter mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck dargestellt.

#### **5.1.1 Demographische Daten:**

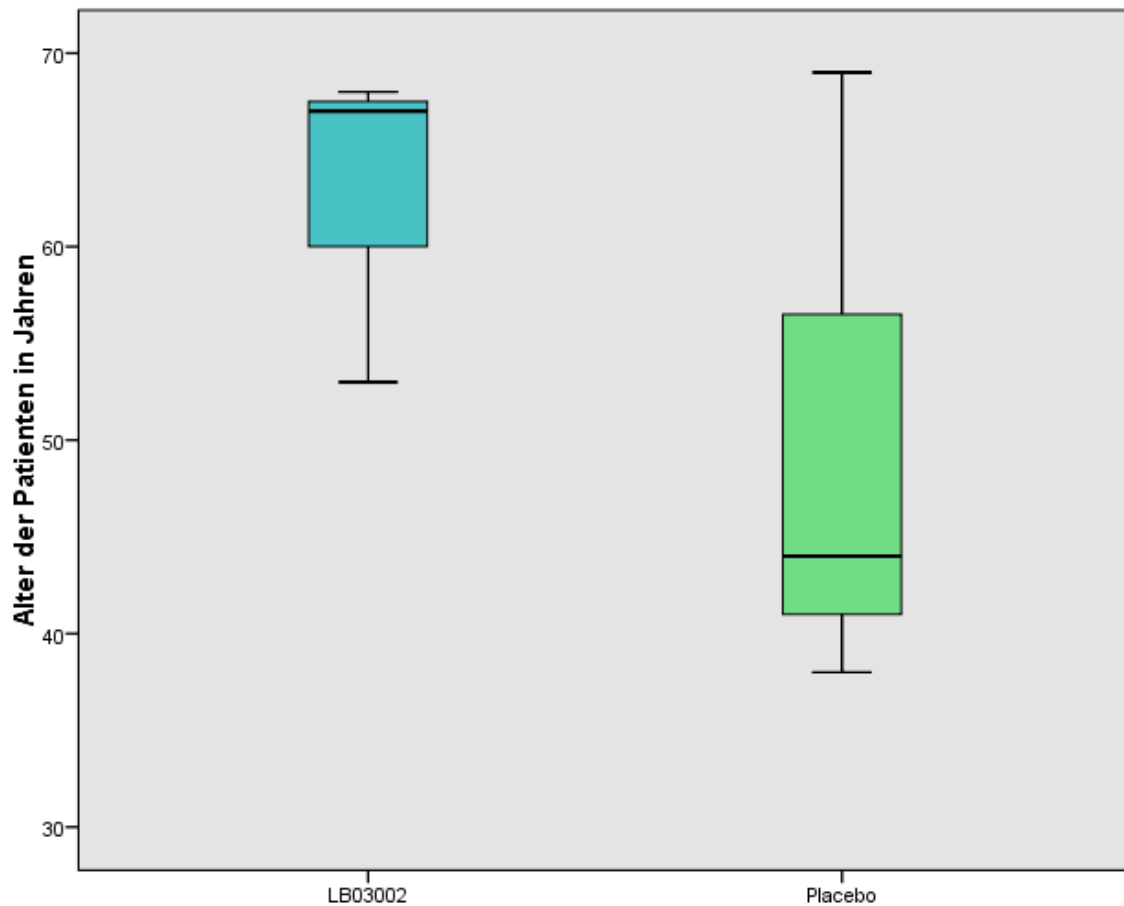
Elf Patienten, 4 Frauen und 7 Männer, wurden in die Studie eingeschlossen. Der Altersmedian des Patientenkollektivs lag bei 58 Jahren mit einem Range von 29-69 Jahren. Während der Hauptstudie erhielten 8 Patienten die Studienmedikation LB03002 und 3 Patienten erhielten ein Placebo. Der Altersmedian der Patienten der Prüfmedikation, lag bei 59 Jahren mit einem Range von 29-68 Jahren. Der Altersmedian der Placebogruppe lag bei 44 Jahren mit einem Range von 38-69 Jahren.

Tabelle 2 zeigt die demographischen Daten der LB03002 Gruppe und Placebogruppe. Die Werte für Alter werden in Median und Range angegeben. Beginn und Ursache des GHD werden in n-Wert und % angegeben, sowie auch Art der Hypophyseninsuffizienz. Die Werte für Körpergewicht sowie BMI werden in Median und Range angegeben.

	LB03002-Gruppe	Placebo-Gruppe
	(N=8)	(N=3)
Alter in Jahren; Median (Range)	59 (29-68)	44 (38-69)
Geschlecht n (%)		
	Männer 5 (63)	2 (67)
	Frauen 3 (38)	1 (33)
Beginn des GHD n (%)		
	Erwachsenalter 7 (88)	3 (100)
	Kindheit 1 (13)	
Ursache des GHD n (%)		
	Tumor 5 (63)	3 (100)
	SHT 1 (12)	
	Kongenital 2 (25)	
Hypophyseninsuffizienz n (%)		
	kortikotrop 7 (88)	3 (100)
	thyreotrop 5 (62)	2 (67)
	gonadotrop 7 (88)	3 (100)
	somatotrop 8 (100)	3 (100)
	ADH 1 (12)	
Körpergewicht in kg; Median (Range)	83 (65 -122)	83 (60 -95)
BMI in kg/m <sup>2</sup> ; Median (Range)	30 (25 – 35)	26 (23–33)

**Tabelle 2:** Demographische Merkmale der Studienpatienten. n = Anzahl, GHD = growth hormone deficiency = Wachstumshormonmangel, ADH = antidiuretisches Hormon, BMI = body mass index, SHT = Schädelhirntrauma

Die Abbildung 3 zeigt, dass das Alter der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ) hat. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet.

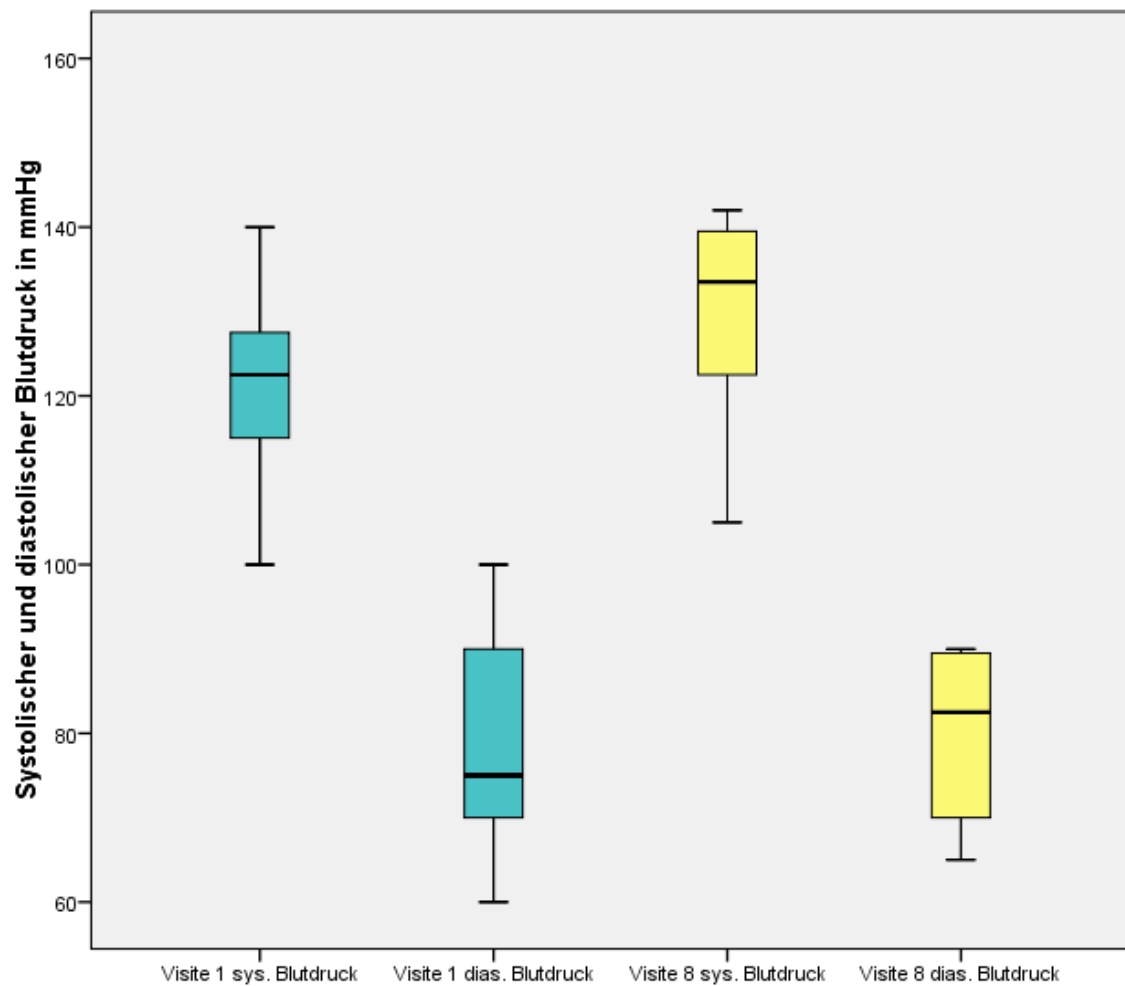


**Abbildung 3:** Boxplot (Median und Range): das Alter der Patienten in beiden Gruppen war ohne signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ )

### 5.1.2 Kreislaufparameter:

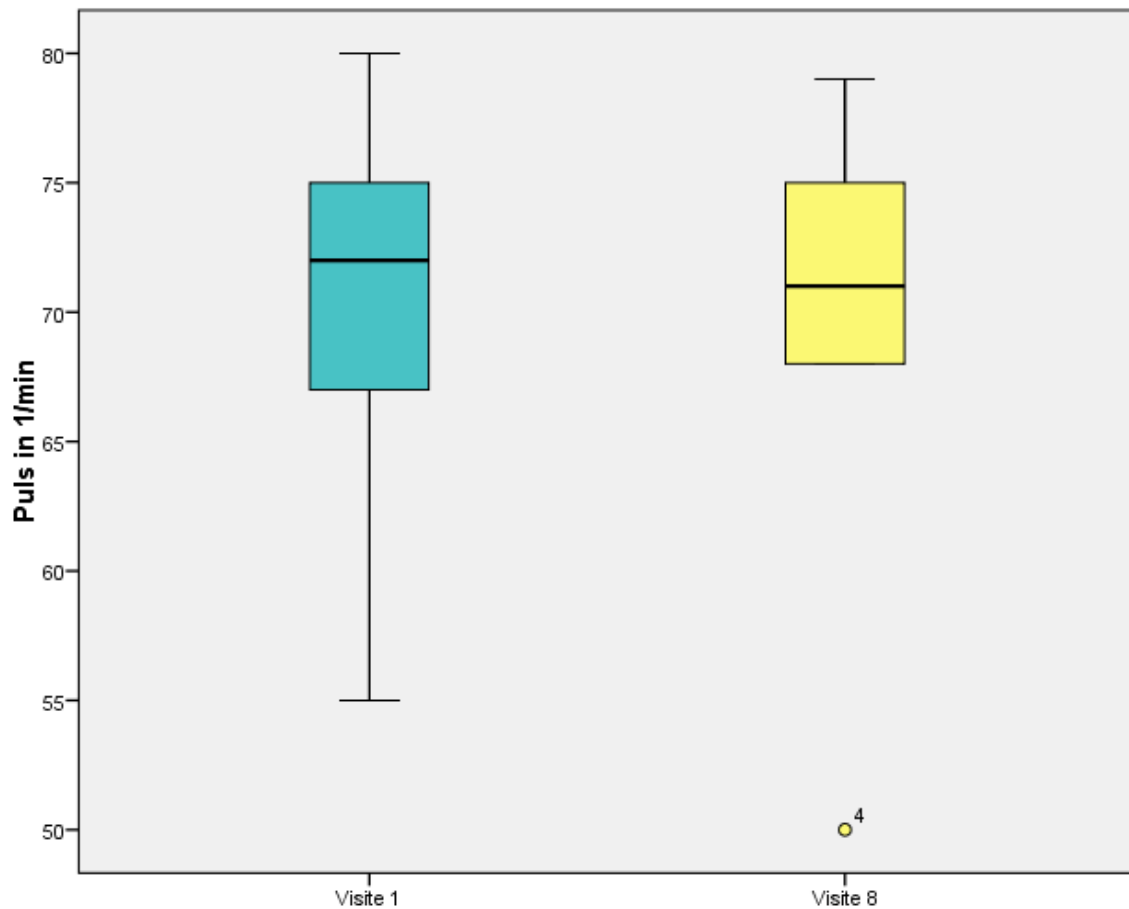
Nach einer 26-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation war der Median für den systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie Puls der LB03002 Gruppe nicht signifikant unterschiedlich in Visite 8 (Median sys. Blutdruck: 133,5 mmHg; Median dias. Blutdruck: 82,5 mmHg; Median Puls: 71/min) im Vergleich zu der Visite 1 (Median sys. Blutdruck: 122,5 mmHg; Median dias. Blutdruck: 75 mmHg; Median Puls: 72/min). In der Placebogruppe war kein signifikanter Unterschied zwischen der Visite 8 (Median sys. Blutdruck: 125 mmHg; Median dias. Blutdruck: 84 mmHg; Median Puls: 54/min) und der Visite 1 (Median sys. Blutdruck: 130 mmHg; Median dias. Blutdruck: 90 mmHg; Median Puls: 60/min) zu erkennen.

Die Abbildung 4 zeigt Median und Range des systolischen und diastolischen Blutdrucks der LB03002 Gruppe in Visite 1 und Visite 8. Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.



**Abbildung 4: LB03002 Gruppe:** Boxplot: Median und Range des systolischen und diastolischen Blutdrucks der LB03002 Patienten bei Visite 1 und Visite 8. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 8 ( $p > 0,05$ )

Die Abbildung 5 zeigt Median und Range des Pulses in der LB03002 Gruppe. Es bestand keinen signifikanten Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 8 ( $p > 0,05$ ). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.



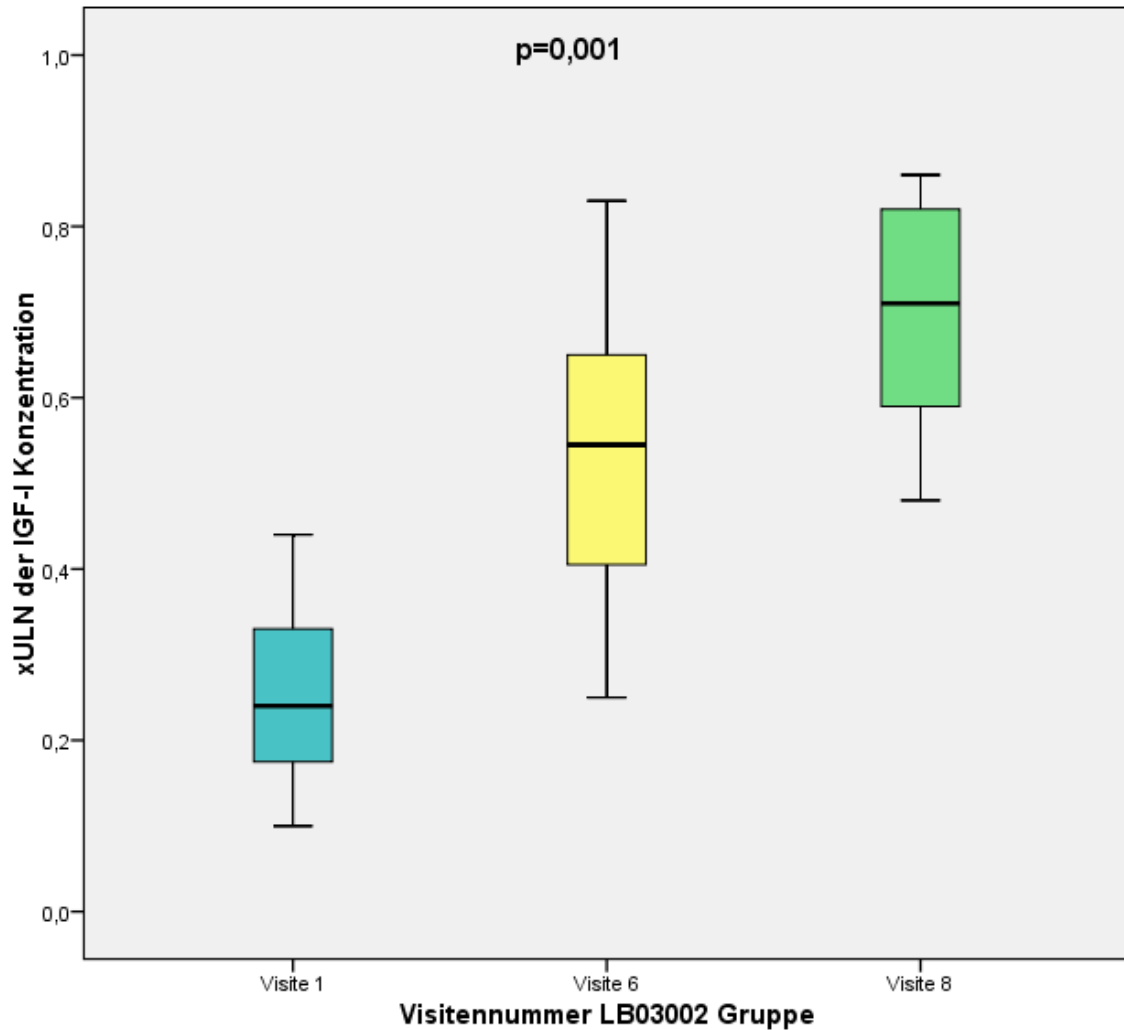
**Abbildung 5: LB03002 Gruppe** Boxplot: Median und Range des Pulses in der LB03002 Patienten in Visite 1 und Visite 8. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 8 ( $p > 0,05$ )

### 5.2 xULN der IGF-I Konzentration:

Durch die Behandlung mit hGH erhöhte sich der IGF-I im Verlauf der Therapie signifikant. Nach 14 Wochen Therapie (Visite 6) und nach der 28. Woche Therapie (Visite 8) zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Screeninguntersuchung (Visite 1) in der LB03002 Gruppe ( $p = 0,001$ ). Bei der Placebo Gruppe war kein signifikanter Unterschied zu erkennen zwischen der Visite 1, Visite 6 und Visite 8 ( $p > 0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Friedmann-Test berechnet (siehe Tabelle 3 und Abbildung 6). In der Tabelle 3 werden die Werte in Median und Range angegeben.

	Visite 1 xULN	Visite 6 xULN	Visite 8 xULN	p-Wert
LB03002 Gruppe	0,24 (0,1-0,44)	0,55 (0,25-0,83)	0,71 (0,48-0,86)	$p = 0,001$
Placebo Gruppe	0,22 (0,16-0,46)	0,25 (0,15-0,35)	0,40 (0,15-0,42)	n.s.

**Tabelle 3:** Darstellung des xULN Verlaufs nach 14 (Visite 6) und 28 (Visite 8) Wochen Therapie mit hGH in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. N.s. = nicht signifikant.

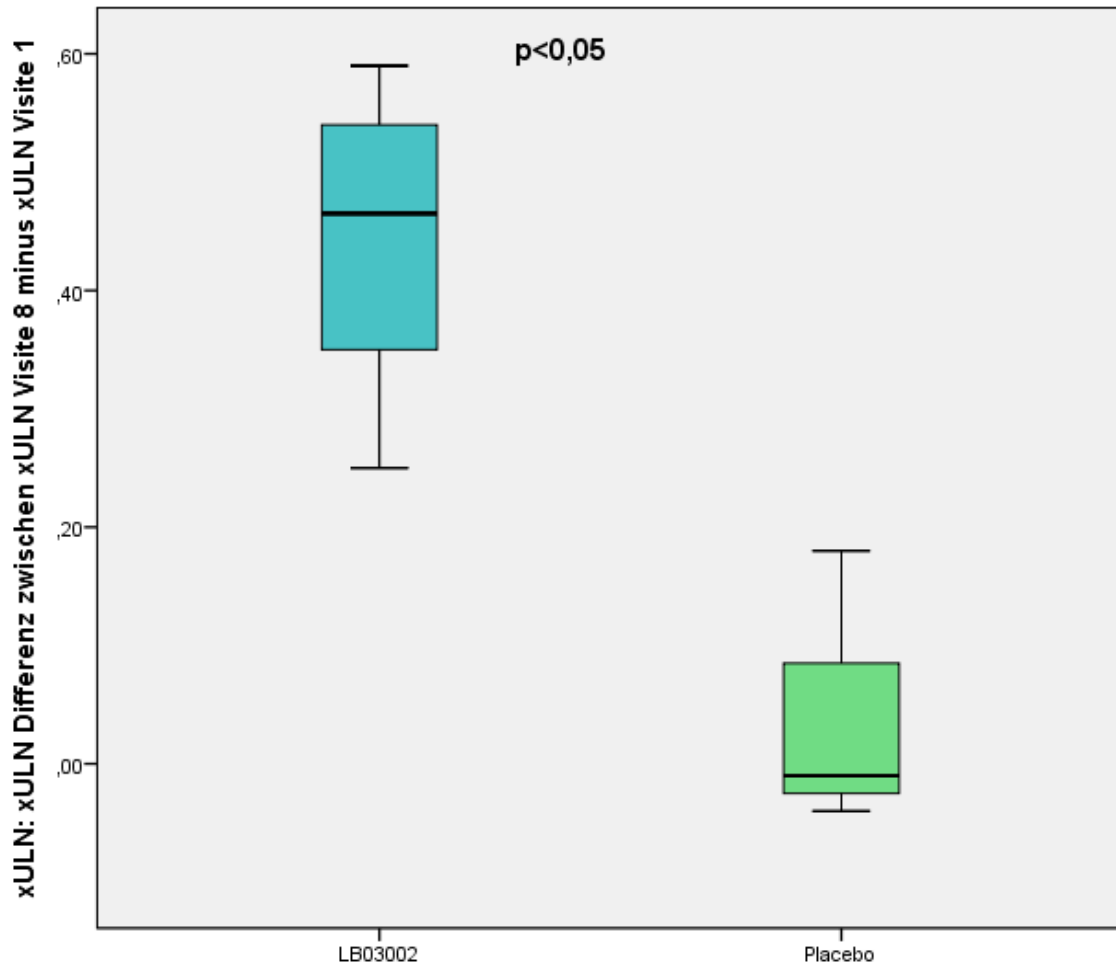


**Abbildung 6: LB03002 Gruppe** Boxplot: Median und Range von xULN in der Beobachtungszeit vor der Behandlung (Visite 1), nach 14 Wochen (Visite 6) und nach 26 Wochen (Visite 8). Es kam zu einem sehr hohen signifikanten Anstieg von xULN ( $p=0,001$ ).

In der Tabelle 4 und in der Abbildung 7 werden die Änderungen von xULN in der Visite 6 minus Visite 1 (Screening) und Visite 8 minus Visite 1 zwischen der LB03002 und Placebo Gruppe verglichen. Die Erhöhung von xULN war bei der LB03002 Gruppe signifikant höher zum Zeitpunkt der Visite 6 ( $p<0,05$ ) und Visite 8 ( $p<0,05$ ) als bei der Placebo Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied für xULN zwischen den beiden Gruppen in der Screeninguntersuchung ( $p>0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. In der Tabelle 5.2.2 werden die Werte in Median und Range angegeben.

	LB03002 Gruppe	Placebo Gruppe	p-Wert zwischen Gruppen
Screening xULN	0,24 (0,1-0,44)	0,55 (0,25-0,83)	n.s.
Änderung xULN nach 14 Wochen	0,26 (0,15-0,44)	-0,01 (-0,11-0,03)	$p<0,05$
Änderung xULN nach 26 Wochen	0,47 (0,25-0,59)	-0,02 (-0,04-0,18)	$p<0,05$

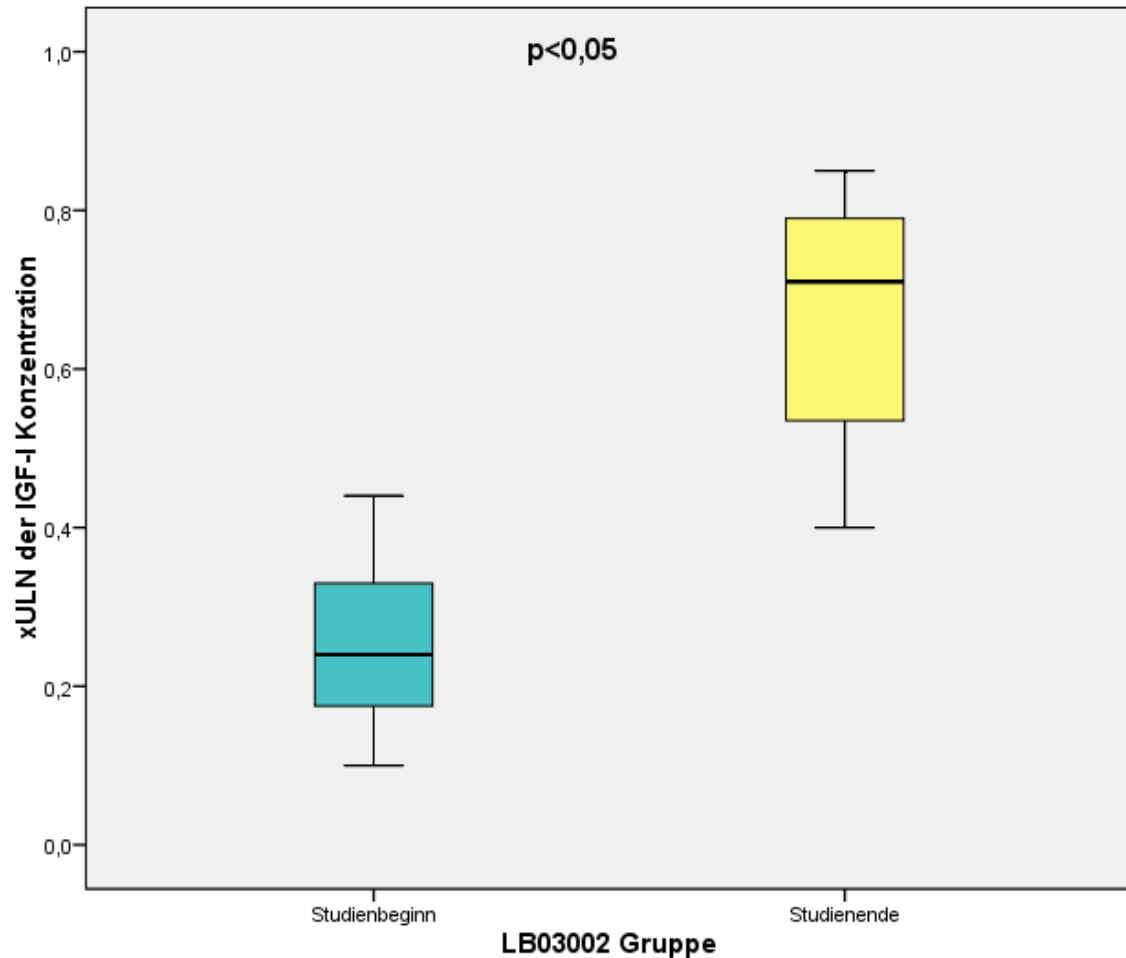
**Tabelle 4:** xULN-Änderung von Screening bis zur Visite 6 (nach 14 Wochen) und zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. Kein signifikanter Unterschied im Screening ( $p>0,05$ ) und signifikanter Unterschied bis zum Zeitpunkt Visite 6 ( $p<0,05$ ) und Visite 8 ( $p<0,05$ ). N.s.=nicht signifikant.



**Abbildung 7:** Boxplot Median und Range von xULN der IGF-I Konzentration als Differenz zwischen xULN in Visite 8 – xULN-Visite 1. Es kam zu einem signifikanten Unterschied in der LB03002 Gruppe unter der Therapie mit hGH im Vergleich zu der Placebo Gruppe ( $p < 0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Nach einer 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation in der LB03002 Gruppe (26 Wochen in der Hauptstudie + 26 Wochen in der Roll-over-Studie) war der Median für xULN signifikant höher nach Studienende (Median xULN: 0,71) als zu Studienbeginn (Median xULN: 0,24) mit einem p-Wert von  $p < 0,05$ . Die Abbildung 8 zeigt Median und Range von xULN in der LB03002 Gruppe. Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.





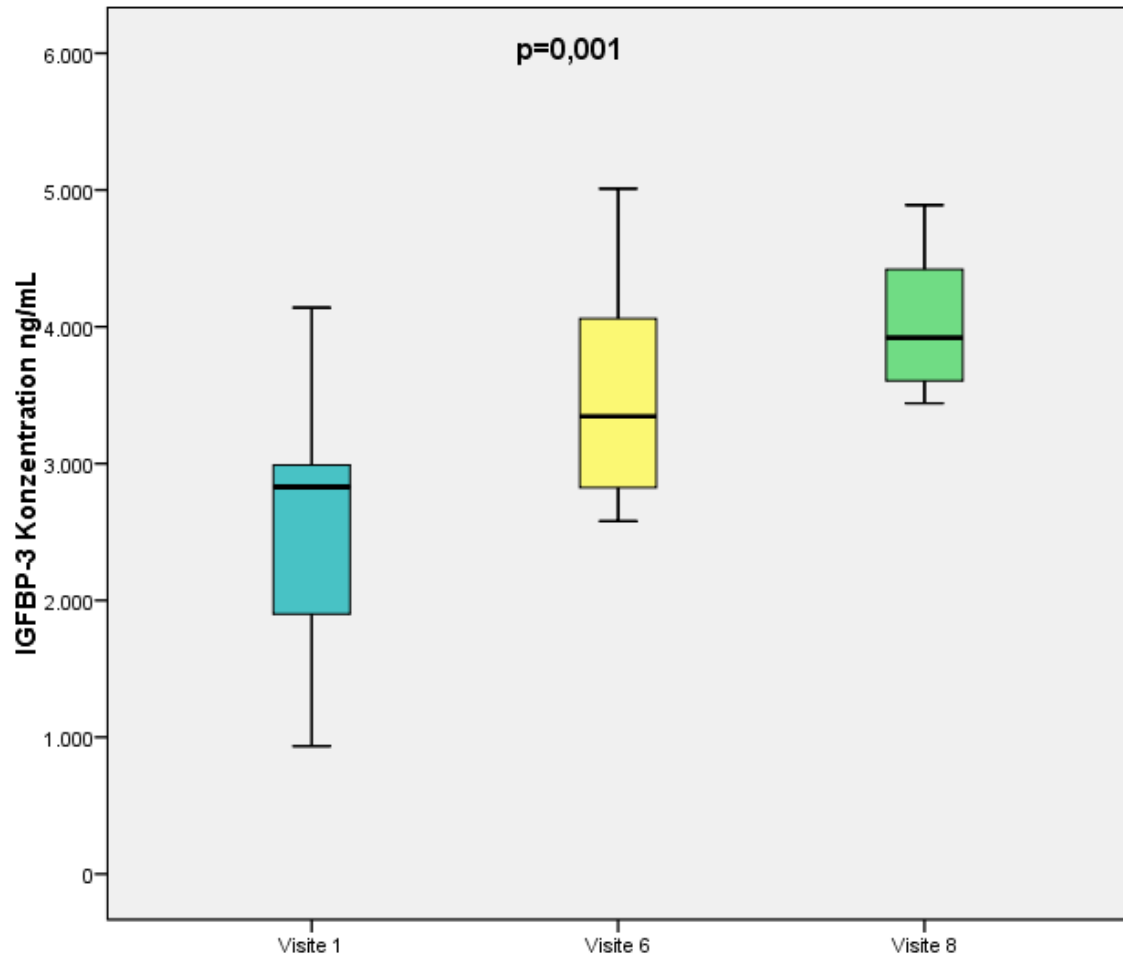
**Abbildung 8: LB03002 Gruppe:** Vergleich von xULN zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO: nach 12-monatige Behandlung mit dem Wirkstoff bei der LB03002 Gruppe). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet. Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Range ( $p < 0,05$ ).

### 5.3 IGFBP-3 Konzentration:

Nach der Behandlung mit hGH erhöhte sich die Konzentration von IGFBP-3 im Verlauf der Therapie. Nach 14 Wochen Therapie (Visite 6) und nach der 28. Woche Therapie (Visite 8) zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Screeninguntersuchung (Visite 1) in der LB03002 Gruppe ( $p=0,001$ ). Bei der Placebo Gruppe war kein signifikanter Unterschied zwischen der Visite 1, Visite 6 und Visite 8 ( $p>0,05$ ) zu erkennen. Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Friedmann-Test berechnet (siehe Tabelle 5 und Abbildung 9). In der Tabelle 5 werden die Werte in Median und in Range angegeben.

	Visite 1 [IGFBP-3] ng/mL	Visite 6 [IGFBP-3] ng/mL	Visite 8 [IGFBP-3] ng/mL	p-Wert
LB03002 Gruppe	2830 (934-4140)	3345 (2580-5010)	3920 (3440-4890)	$p=0,001$
Placebo Gruppe	3170 (1450-4560)	3340 (1420-3940)	3640 (1620-4440)	n.s.

**Tabelle 5:** Darstellung des IGFBP-3 Verlaufs nach 14 (Visite 6) und 28 (Visite 8) Wochen Therapie mit hGH in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. N.s.=nicht signifikant.

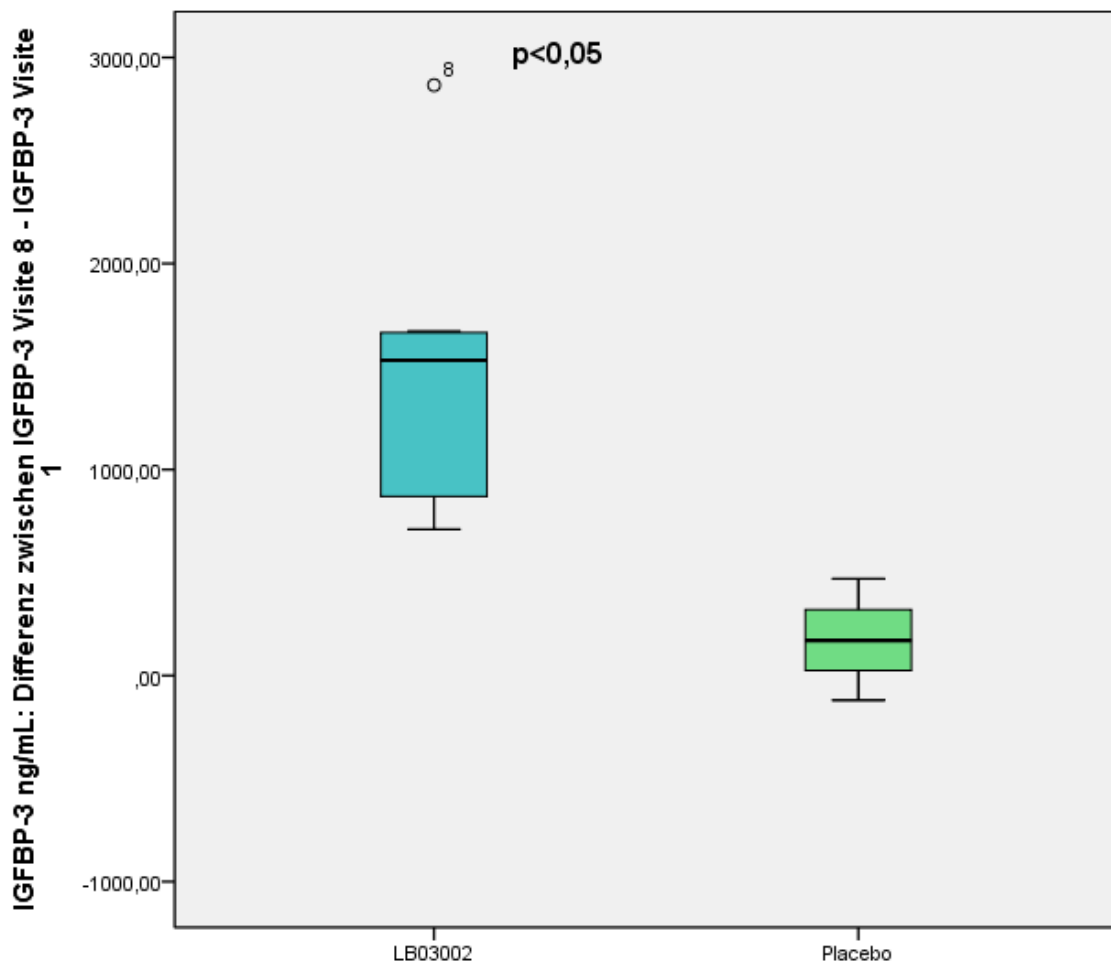


**Abbildung 9: LB03002 Gruppe:** Boxplot: Median und Range des IGFBP-3 in der Beobachtungszeit vor der Behandlung (Visite 1), nach 14 Wochen (Visite 6) und nach 26 Wochen (Visite 8). Es kam zu einem sehr hohen signifikanten Anstieg des IGFBP-3 ( $p=0,001$ ).

In der Tabelle 6 und in der Abbildung 10 werden die Änderungen in des IGFBP-3 in der Visite 6 minus Visite 1 (Screening) und Visite 8 minus Visite 1 zwischen der LB03002 und Placebo Gruppe verglichen. Die Erhöhung des IGFBP-3 war bei der LB03002 Gruppe signifikant höher zum Zeitpunkt der Visite 6 ( $p<0,05$ ) und Visite 8 ( $p<0,05$ ) als bei der Placebo Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Screeninguntersuchung ( $p>0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. In der Tabelle 6 werden die Werte in Median und in Range angegeben.

	LB03002 Gruppe	Placebo Gruppe	p-Wert zwischen Gruppen
Screening IGFBP-3 ng/mL	2830 (934-4140)	3170 (1450-4560)	n.s.
Änderung des IGFBP-3 ng/mL nach 14 W.	850 (380-1706)	-30 (-620-170)	p<0,05
Änderung des IGFBP-3 ng/mL nach 26 W.	1530 (710-2866)	170 (-120-470)	p<0,05

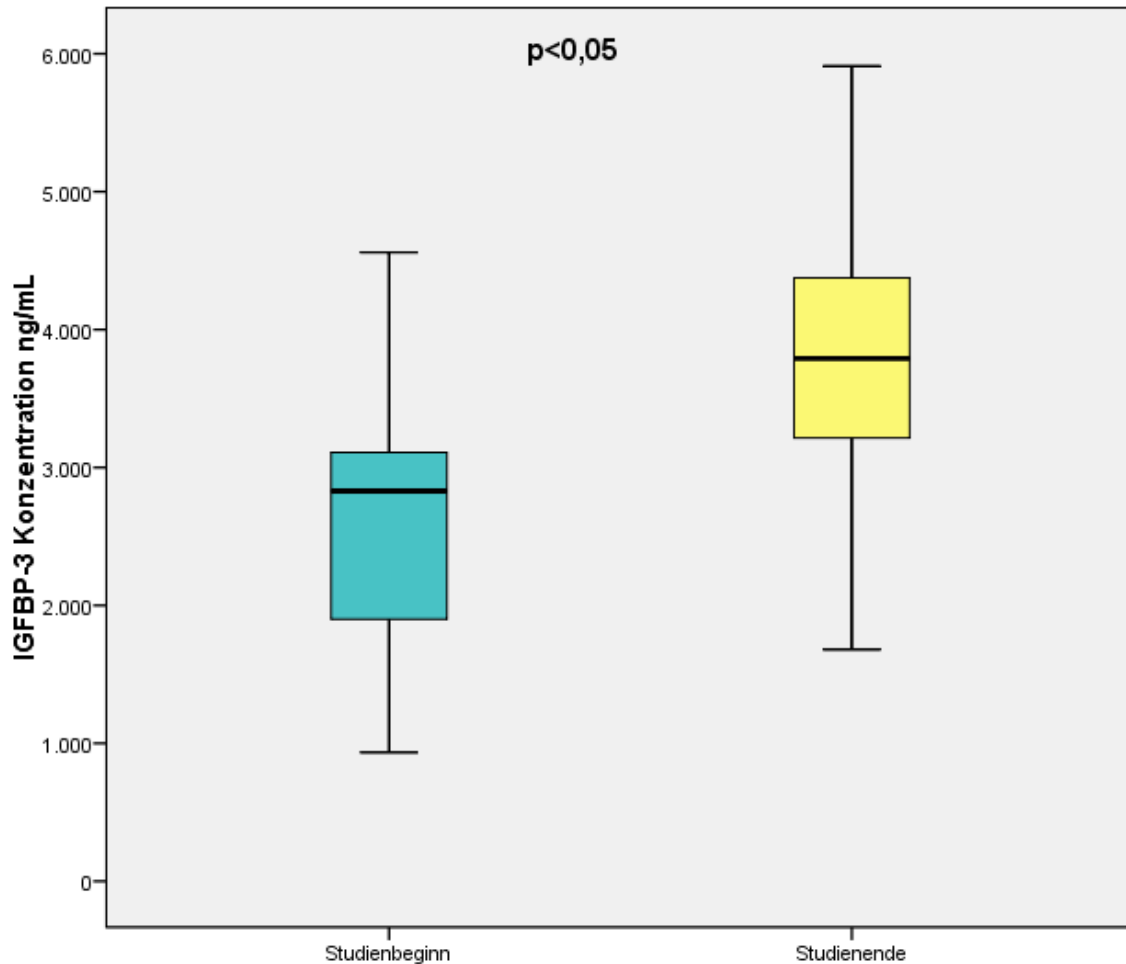
**Tabelle 6:** Änderung des IGFBP-3 von Screening bis zur Visite 6 (nach 14 Wochen) und zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied während des Screenings ( $p>0,05$ ) gefunden werden, aber ein signifikanter Unterschied bis zum Zeitpunkt Visite 6 ( $p<0,05$ ) und Visite 8 ( $p<0,05$ ). N.s. = nicht signifikant.



**Abbildung 10:** Boxplot: Median und Range des IGFBP-3 angegeben als Differenz zwischen IGFBP-3 Visite 8 – IGFBP-3 Visite 1. Es kam zu einem signifikanten Unterschied in der LB03002 Gruppe unter der Therapie mit hGH im Vergleich zu der Placebo Gruppe ( $p<0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Nach einer 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation in der LB03002 Gruppe (26 Wochen in der Hauptstudie + 26 Wochen in der Roll-over-Studie) war der Median für das IGFBP-

3 signifikant unterschiedlich nach Studienende (Median IGFBP-3: 3775 ng/mL) im Vergleich zum Studienbeginn (Median IGFBP-3: 2830 ng/mL) mit einem p-Wert von  $p < 0,05$ . Die Abbildung 11 zeigt Median und Abweichung des IGFBP-3 in der LB03002 Gruppe. Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.



**Abbildung 11: LB03002 Gruppe:** Vergleich des IGFBP-3 zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO: nach 12-monatige Behandlung mit dem Wirkstoff bei der LB03002 Gruppe). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet. Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Abweichung ( $p < 0,05$ ).

#### 5.4 Parameter der Körperzusammensetzung:

Die DXA-Körperzusammensetzung, während der Screeninguntersuchung (Baseline) und die Änderungen nach 14 und 26 Wochen werden in der Tabelle 7 dargestellt. Kein signifikanter Unterschied war in der Screeninguntersuchung in den Parametern BMI, Fettanteil, Magermasse, Rumpffett, BMD und T-Wert zu beobachten. Nach einer 14wöchigen Therapie mit der Studienmedikation kam es zu einem signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) in der LB03002 Gruppe bezüglich der Magermasse in Vergleich zu der Placebo Gruppe. Der Median für die Magermasse in Kilogramm ausgedrückt, lag bei der LB03002 Gruppe vor Behandlung bei 52,8 kg (36,8-73,73 kg). Die Magermasse stieg signifikant mit 1,72 Kilogramm (0,41-4,23 kg) nach einer Therapie von 14 Wochen in Vergleich zu der Placebo Gruppe. Auch verringerte sich das Rumpffett [LB03002: 41,75 % (35,6-50,7); Placebo: 35,6 % (26,2-41 %)] signifikant ( $p < 0,05$ ) nach einer 14 Wochen Therapie bei der LB03002 Gruppe (-0,05 % (-0,3-0,4 %)) im Vergleich zu der Placebo Gruppe (-

1,2 % (-1,3-0 %)). Keinen signifikanten Unterschied konnte zwischen den beiden Gruppen nach einer 26-wöchigen Therapie bezüglich BMI, Fettanteil, Magermasse, Rumpffett, BMD und T-Wert beobachtet werden. Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. In der Tabelle 7 werden die Werte in Median und in Range angegeben.

	LB03002 Gruppe (N=8)	Placebo Gruppe (N=3)	Zw. Gruppen p-Wert
BMI-Baseline (kg/m <sup>2</sup> )	29,88 (24,96-35,3)	25,62 (22,6-33,04)	n.s.
Änderung BMI (kg/m <sup>2</sup> ) nach 14 Wochen	-0,03 (-1,43-2,6)	-0,04 (-0,32-0)	n.s.
Änderung BMI (kg/m <sup>2</sup> ) nach 26 Wochen	-0,23 (-1,5-3,2)	0 (-0,02-0,86)	n.s.
DXA-Fettanteil (%) Baseline	35,65 (29,3-49,2)	28,5 (20,4-40,3)	n.s.
Änderung DXA-Fettanteil (%) nach 14 Wochen	-2,15 (-4-(-0,5))	-0,9 (-1,3-2)	n.s.
Änderung DXA-Fettanteil (%) nach 26 Wochen	-1,8 (-3,1-0,5)	-0,5 (-1,3-1)	n.s.
DXA-Magermasse (kg) Baseline	52,8 (36,8-73,73)	63,18 (34,14-65,9)	n.s.
Änderung DXA-Magermasse (kg) nach 14 Wochen	1,72 (0,41-4,23)	-1,1 (-1,62-(-0,59))	p<0,05
Änderung DXA-Magermasse (kg) nach 26 Wochen	1,13 (-0,39-3,1)	-1,32 (-2-1,2)	n.s.
DXA-Rumpf Fett (%) Baseline	41,75 (35,6-50,7)	35,6 (26,2-41)	n.s.
Änderung DXA-Rumpf Fett (%) nach 14 Wochen	-2,6 (-5,6-(-1,4))	-1,2 (-1,3-0)	p<0,05
Änderung DXA-Rumpf Fett (%) nach 26 Wochen	-2,4 (-4,2-0,7)	-0,7 (-1,2-0)	n.s.
T-Wert Baseline	0,35 (-2,2-1,3)	0,17 (-0,2-0,6)	n.s.
Änderung T-Wert nach 14 Wochen	-0,05 (-0,3-0,4)	0 (-0,1-0)	n.s.
Änderung T-Wert nach 26 Wochen	-0,05 (-0,4-0,6)	0,2 (-0,1-0,2)	n.s.
BMD(g/cm <sup>2</sup> ) Baseline	1,17 (0,95-1,32)	1,21 (1,14-1,26)	n.s.
Änderung BMD(g/cm <sup>2</sup> ) nach 14 Wochen	-0,01 (-0,02-0,03)	0 (-0,01-0)	n.s.
Änderung BMD(g/cm <sup>2</sup> ) nach 26 Wochen	-0,01 (-0,02-0,03)	0,02 (-0,03-0,02)	n.s.

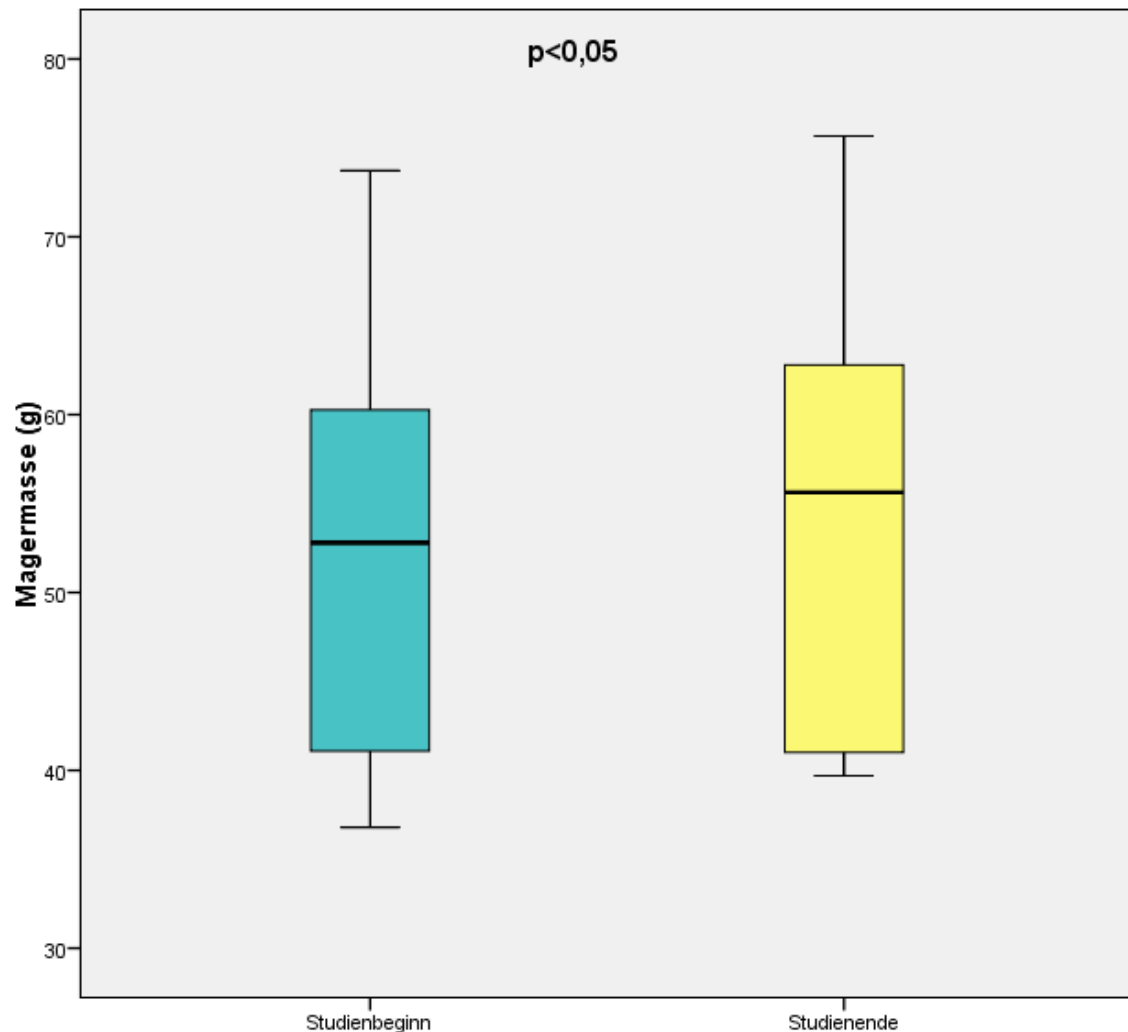
**Tabelle 7:** Veränderung von Screening bis zur Visite 6 (nach 14 Wochen) und zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. Kein signifikanter Unterschied während der Screeningvisite ( $p>0,05$ ) und signifikanter Unterschied ( $p<0,05$ ) bis zum Zeitpunkt Visite 6 (14 Wochen) bezüglich Magermasse (kg) und Rumpffett (%). Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nach 26 Wochen (Visite 8) Therapie. N.s. = nicht signifikant.

Nach der 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation (26 Wochen in der Hauptstudie + 26 Wochen in der Roll-over-Studie), zeigte sich bei der LB03002 Gruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich Fettanteil, Rumpffett und Magermasse. Der Median für den Fettanteil war signifikant niedriger nach Studienende (Median Fettanteil %: 32,6) als im Vergleich zu Studienbeginn (Median Fettanteil %: 35,65) mit einem p-Wert von  $p<0,05$ . Desweiteren war auch der Median von Rumpffett nach Studienende (Median Rumpffett %: 37,7) signifikant geringer als vor der Behandlung mit der Prüfmedikation (Studienbeginn Median Rumpffett %: 41,75) mit einem p-Wert von  $p<0,05$ . Die Magermasse ausgedrückt in Kilogramm erhöhte sich signifikant bis zum Studienende ( $p<0,05$ ). Kein signifikanter Unterschied war bezüglich dem BMI, BMD und T-Wert zu beobachten. Die Tabelle 8 zeigt Median und Abweichung von BMI, Fettanteil, Magermasse, Rumpffett, BMD und T-Wert in der LB03002 Gruppe. Vor Studienbeginn hatten 2 Patienten eine Osteopenie. Bis zum Studienende verschlechterte sich der Zustand bei der Patientin 06 zu einer Osteoporose mit einem T-Wert von -2,7. Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.

	Studienbeginn	Studienende	p-Wert
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	29,88 (24,96-35,3)	33,15 (24,4-34,47)	n.s.
DXA-Fettanteil (%)	35,65 (29,3-49,2)	32,6 (29,7-48,5)	p<0,05
DXA-Magermasse (kg)	52,8 (36,8-73,73)	55,64 (39,7-75,67)	p<0,05
DXA-Rumpf Fett (%)	41,75 (35,6-50,7)	37,7 (33,9-49,8)	p<0,05
T-Wert	0,35 (-2,2-1,3)	-0,25 (-2,7-1,5)	n.s.
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1,17 (0,95-1,32)	1,19 (0,91-1,34)	n.s.
Osteopenie/Osteoporose (n)	2/0	1/1	

**Tabelle 8: LB03002 Gruppe:** Darstellung Median und Range der DXA-Parameter BMI, Fettanteil, Magermasse, Rumpffett, T-Wert und BMD für Studienbeginn und Studienende (nach 12 Monate Behandlung mit der Prüfmedikation). BMD=bone mineral density, n = Anzahl, n.s. = nicht signifikant.

Die Abbildung 12 zeigt als Boxplot den Median und Range für die Magermasse (kg) nach der 12-monatige Behandlung mit der Prüfmedikation bei der LB03002 Gruppe.



**Abbildung 12: LB03002 Gruppe:** Vergleich von Magermasse zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO: nach der 12-monatige Behandlung mit dem Wirkstoff bei der LB03002 Gruppe). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet. Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Abweichung ( $p < 0,05$ ).

### 5.5 Taillen-, und Hüftumfang:

In der Tabelle 9 werden der Taillen-, und Hüftumfang und die Taille-Hüft-Ratio während der Screeninguntersuchung (Baseline) und die Änderungen nach 26 Wochen dargestellt. Kein signifikanter Unterschied war in der Screeninguntersuchung zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Auch nach einer 26-wöchigen Therapie war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ( $p > 0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. In der Tabelle 9 werden die Werte in Median und Range angegeben.

	LB03002 Gruppe (N=8)	Placebo Gruppe (N=3)	Zw. Gruppen p-Wert
Hüft-Umfang Baseline in cm	108 (96-113)	95 (91-109)	n.s.
Änderung Hüft-Umfang nach 26 Wochen	-1 (-9-4)	-3 (-3-4)	n.s.
Taille-Umfang Baseline in cm	102,5 (84-115)	85 (78-111)	n.s.
Änderung Taille-Umfang nach 26 Wochen	0 (-10-5)	0 (-1-1)	n.s.
T-H-Ratio Baseline	1,02 (0,88-1,04)	0,89 (0,86-1,02)	n.s.
Änderung T-H-Ratio nach 26 Wochen	0 (-0,04-0,06)	0,02 (-0,04-0,04)	n.s.

**Tabelle 9:** Veränderung von der Screeningvisite zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Screening ( $p > 0,05$ ) und kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) bis zum Zeitpunkt Visite 8 (26 Wochen) bezüglich Hüft-, und Taillenumfang und Taillen-Hüft-Ratio. T-H-Ratio = Taille-Hüft-Ratio. N.s. = nicht signifikant.

Nach der 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation (26 Wochen in der Hauptstudie + 26 Wochen in der Roll-over-Studie) zeigte sich bei der LB03002 Gruppe keinen signifikanten Unterschied bezüglich Hüft-, und Taillenumfang, Taillen-Hüft-Ratio und Taille-zu-Größe-Verhältnis. Die Tabelle 10 zeigt Median und Range von Hüft-, und Taillenumfang, Taillen-Hüft-Ratio und Taille-zu-Größe-Verhältnis. Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.

	Studienbeginn	Studienende	p-Wert
Hüft-Umfang in cm	108 (96-113)	104,5 (98-112)	n.s.
Taille-Umfang in cm	102,5 (84-115)	105,5 (84-113)	n.s.
T-H-Ratio	1,02 (0,88-1,04)	1,02 (0,86-1,05)	n.s.
WHtR	0,62 (0,52-0,68)	0,62 (0,52-0,68)	n.s.

**Tabelle 10: LB03002 Gruppe:** Darstellung des Medians und Range von Hüft-, und Taillenumfang, Taillen-Hüft-Ratio und WHtR (=Taille-zu-Größe-Verhältnis) zur Studienbeginn und Studienende (nach 12 Monate Behandlung mit der Prüfmedikation). T-H-Ratio = Taille-Hüft-Ratio N.s. = nicht signifikant.

### 5.6 Fettstoffwechsel, Leptin und Ghrelin:

Die Ergebnisse für den Fettstoffwechsel, während der Screeninguntersuchung (Baseline) und die Änderungen nach 26 Wochen werden in der Tabelle 11 dargestellt. Kein signifikanter Unterschied war in der Screeninguntersuchung zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Auch nach einer 26-wöchigen Therapie war für die Parameter Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride kein signifikanter Unterschied erkennbar ( $p > 0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem

nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. In der Tabelle 11 werden die Werte in Median und in Range angegeben.

	LB03002 Gruppe (N=8)	Placebo Gruppe (N=3)	Zw. Gruppen p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl) Baseline	214,5 (173-309)	197 (167-285)	n.s.
Änderung Gesamtcholesterin (mg/dl) nach 26 Wochen	-4 (-55-47)	-9 (-43-17)	n.s.
LDL (mg/dl) Baseline	132 (30-218)	103 (100-192)	n.s.
Änderung LDL (mg/dl) nach 26 Wochen	2 (-33-40)	13 (-22-17)	n.s.
HDL (mg/dl) Baseline	43,5 (25-88)	56 (32-82)	n.s.
Änderung HDL (mg/dl) nach 26 Wochen	4 (-14-13)	-10 (-23-(-4))	n.s.
Triglyzeride (mg/dl) Baseline	183 (129-953)	158 (75-186)	n.s.
Änderung Triglyzeride (mg/dl) nach 26 Wochen	-39,5 (-500-11)	6 (-56-23)	n.s.

**Tabelle 11:** Veränderung von der Screeningvisite zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Screening ( $p > 0,05$ ) und kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) bis zum Zeitpunkt Visite 8 (26 Wochen) bezüglich Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride. N.s. = nicht signifikant

Nach der 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation (26 Wochen in der Hauptstudie + 26 Wochen in der Roll-over-Studie) zeigte sich bei der LB03002 Gruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtcholesterins. Der Median für das Gesamtcholesterin war signifikant niedriger nach Studienende (Median Gesamtcholesterin: 204 mg/dl) in Vergleich zum Studienbeginn (Median Gesamtcholesterin: 214,5 mg/dl) mit einem p-Wert von  $p < 0,05$ . Die Ghrelin-Werte stiegen signifikant ( $p < 0,05$ ) nach Studienende (Median: 147,25 ng/l) als im Vergleich zu Studienbeginn (Median: 122,05 ng/l). Die Leptin-Werte verringerten sich signifikant nach 12 Monate (Studienbeginn: Median 10,83  $\mu\text{g/l}$ ; Studienende: Median 8,08). Kein signifikanter Unterschied war bei LDL und HDL zwischen den beiden Auswertungszeitpunkten zu beobachten.

Signifikante Korrelationen konnten bei der LB03002 Gruppe nach der 12-monatigen Behandlung bezüglich Leptin und der Fettmasse gefunden werden, vor ( $r=0,833$ ;  $p < 0,01$ ) und nach GH-Substitution ( $r=0,918$ ;  $p < 0,001$ ). So korrelierten auch Leptin und das Rumpffett nach der GH-Substitution ( $r=0,881$ ;  $p < 0,01$ ). Dagegen korrelierten der Leptin-, und Ghrelin-Spiegel nicht signifikant. Auch konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Ghrelin-Spiegel und der Fettmasse nach der GH-Substitution gesehen werden.

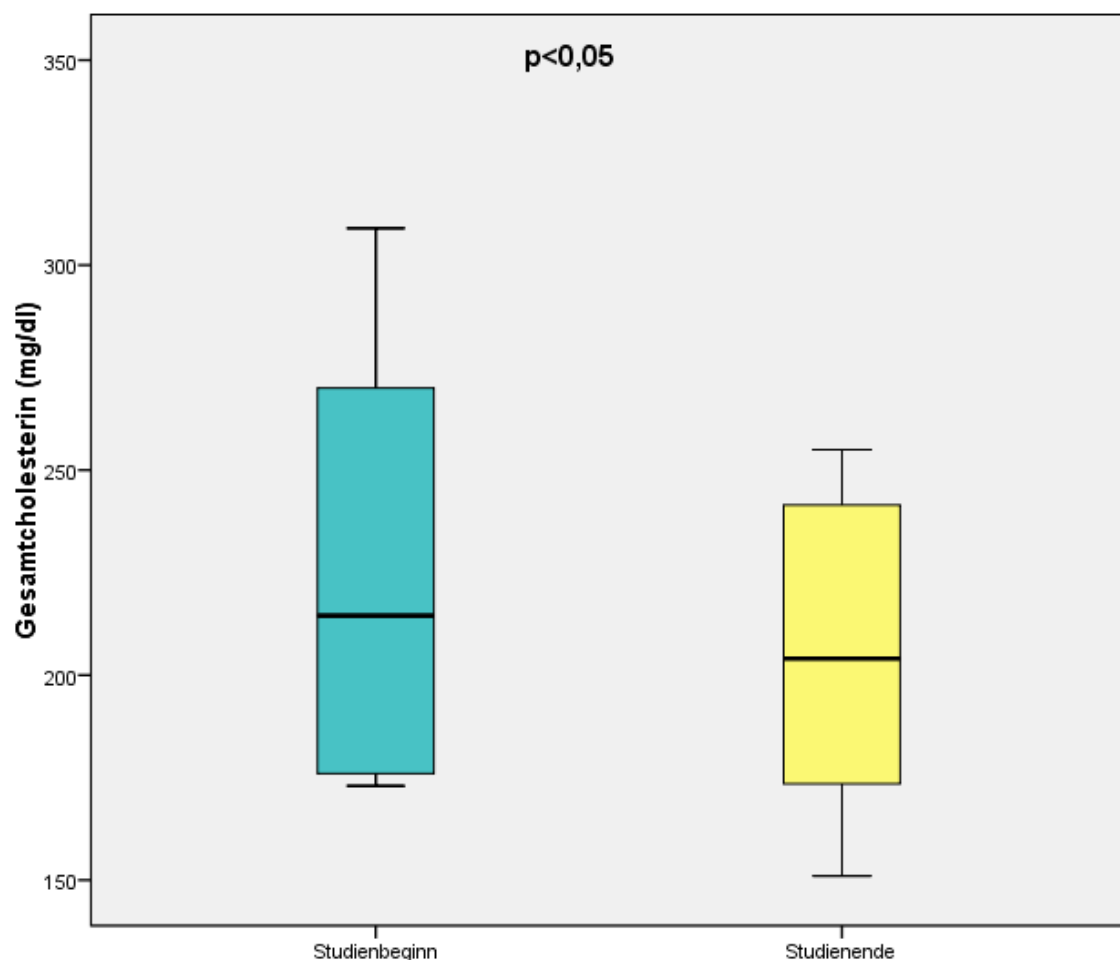
Die Tabelle 12 zeigt Median und Range von Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Leptin und Ghrelin in der LB03002 Gruppe. Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.



	Studienbeginn	Studienende	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	214,5 (173-309)	204 (151-255)	p<0,05
LDL (mg/dl)	132 (30-218)	113 (72-171)	n.s.
HDL (mg/dl)	43,5 (25-88)	39,5 (25-90)	n.s.
Triglyzeride (mg/dl)	183 (129-953)	182 (87-274)	n.s.
Leptin (µg/l)	10,83 (3,3-55,7)	8,08 (3,35-54,25)	p<0,05
Ghrelin (ng/l)	122,05 (67,7-266,6)	147,25 (67-289,5)	p<0,05

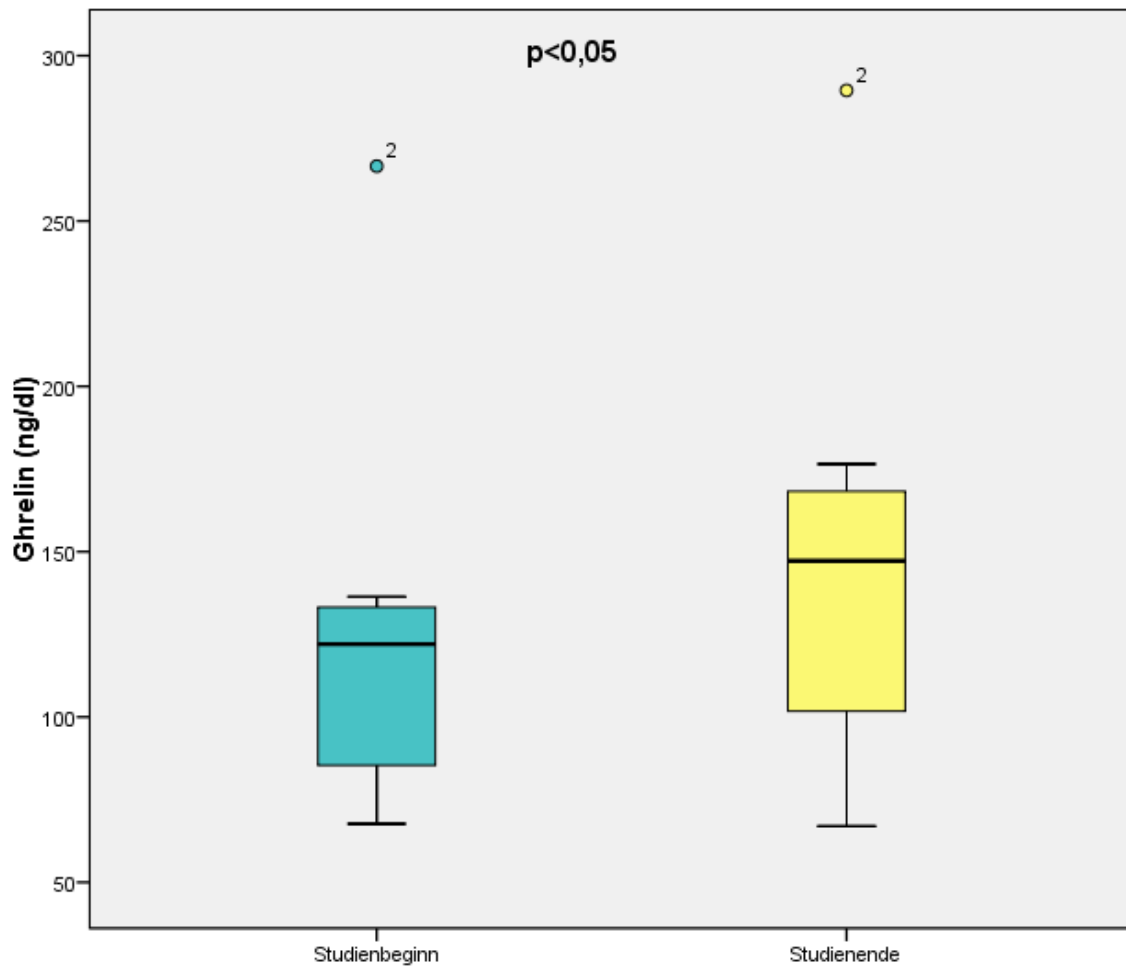
**Tabelle 12: LB03002 Gruppe:** Darstellung von Median und Range von Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Leptin und Ghrelin zu Studienbeginn und Studienende (nach 12 Monate Behandlung mit der Prüfmedikation). N.s. = nicht signifikant.

Die Abbildung 13 zeigt als Boxplot den Median und die Range für das Gesamtcholesterin (mg/dl) nach der 12-monatige Behandlung mit der Prüfmedikation in der LB03002 Gruppe.



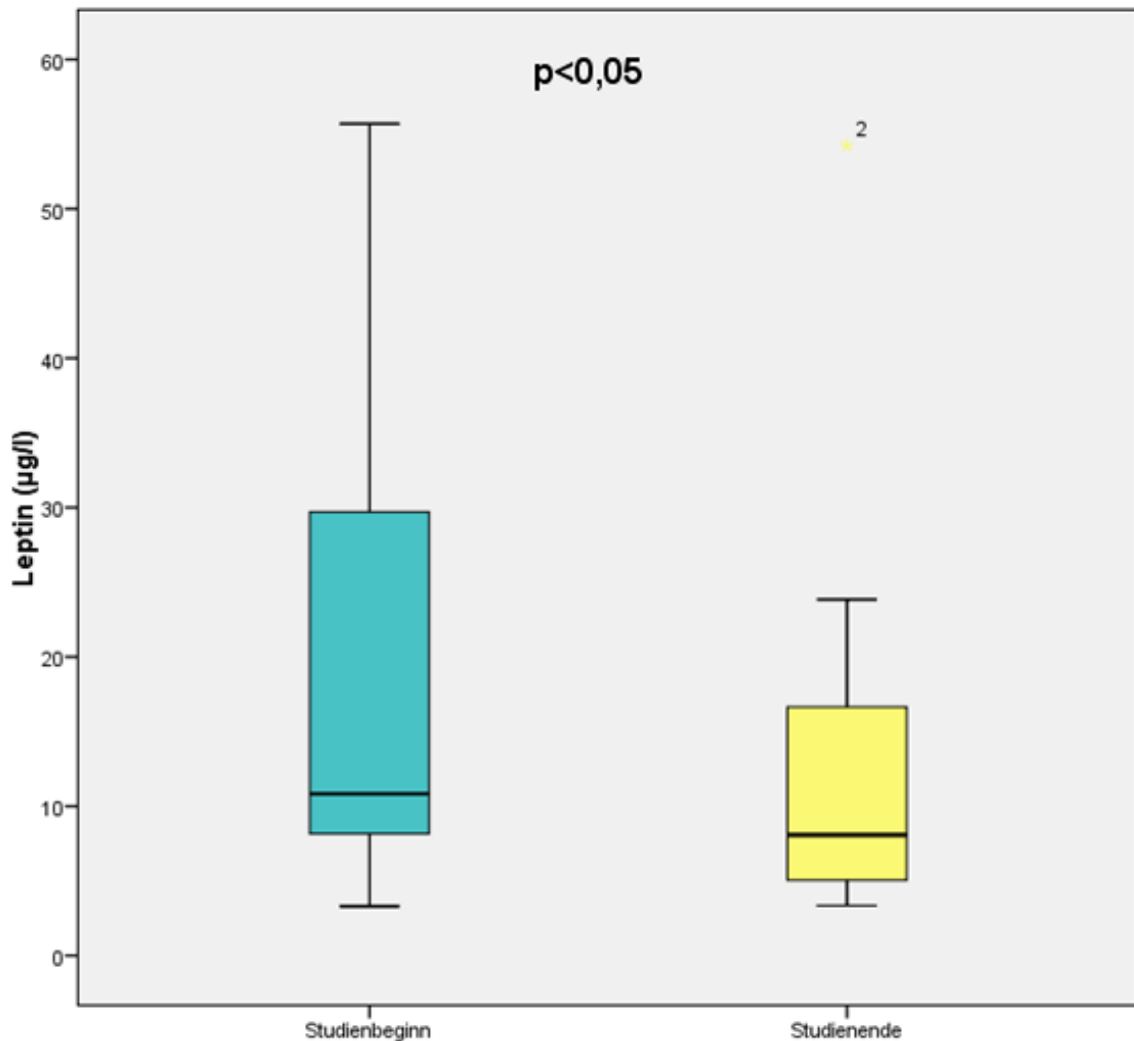
**Abbildung 13: LB03002 Gruppe:** Vergleich von Gesamtcholesterin zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO: nach der 12-monatige Behandlung mit dem Wirkstoff bei der LB03002 Gruppe). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet. Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Abweichung ( $p < 0,05$ ).

Die Abbildung 14 zeigt als Boxplot den Median und Range für Ghrelin (ng/dl) nach der 12-monatige Behandlung mit der Prüfmedikation in der LB03002 Gruppe.



**Abbildung 14: LB03002 Gruppe:** Vergleich von Ghrelin zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO: nach der 12-monatige Behandlung mit dem Wirkstoff bei der LB03002 Gruppe). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet. Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Abweichung ( $p < 0,05$ ).

Die Abbildung 15 zeigt als Boxplot den Median und Range für Leptin (ng/dl) nach der 12-monatige Behandlung mit der Prüfmedikation in der LB03002 Gruppe.



**Abbildung 15: LB03002 Gruppe:** Vergleich von Leptin zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO: nach der 12-monatige Behandlung mit dem Wirkstoff bei der LB03002 Gruppe). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet. Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Abweichung ( $p < 0,05$ ).

### 5.7 Glukosestoffwechsel und OGTT-Untersuchung:

Der Ergebnisse für den Glukosestoffwechsel, während der Screeninguntersuchung (Baseline) und die Änderungen nach 26 Wochen werden in der Tabelle 13 dargestellt. Kein signifikanter Unterschied war in der Screeninguntersuchung zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Auch nach einer 26-wöchigen Therapie war für die Parameter Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin und Nüchtern-HbA1c kein signifikanter Unterschied zu erkennen ( $p > 0,05$ ). Der Vergleich wurde, mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. In der Tabelle 13 werden die Werte in Median und in Range angegeben.

	LB03002 Gruppe (N=8)	Placebo Gruppe (N=3)	Zw. Gruppen p-Wert
Nüchtern Glukose (mg/dl) Baseline	88,05 (72,2-108,5)	78 (73-90)	n.s.
Änderung Nüchtern Glukose (mg/dl) nach 26 Wochen	-8,5 (-48,1-26)	-7 (-25-0)	n.s.
Nüchtern Insulin ( $\mu$ E/ml) Baseline	14,4 (5,1-63)	3,6 (2,9-11,3)	n.s.
Änderung Nüchtern Insulin ( $\mu$ E/ml) nach 26 Wochen	1,1 (-24,2-5,2)	-1 (-4,5-3,9)	n.s.
Nüchtern HbA1c (%)	5,65 (5,1-6,2)	5,3 (4,8-5,7)	n.s.
Änderung Nüchtern HbA1c (%) nach 26 Wochen	0,05 (-0,3-0,7)	-0,2 (-0,4-0)	n.s.

**Tabelle 13:** Veränderung von Screening zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Screening ( $p > 0,05$ ) und kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) bis zum Zeitpunkt Visite 8 (26 Wochen) bezüglich Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin und Nüchtern-HbA1c. N.s. = nicht signifikant

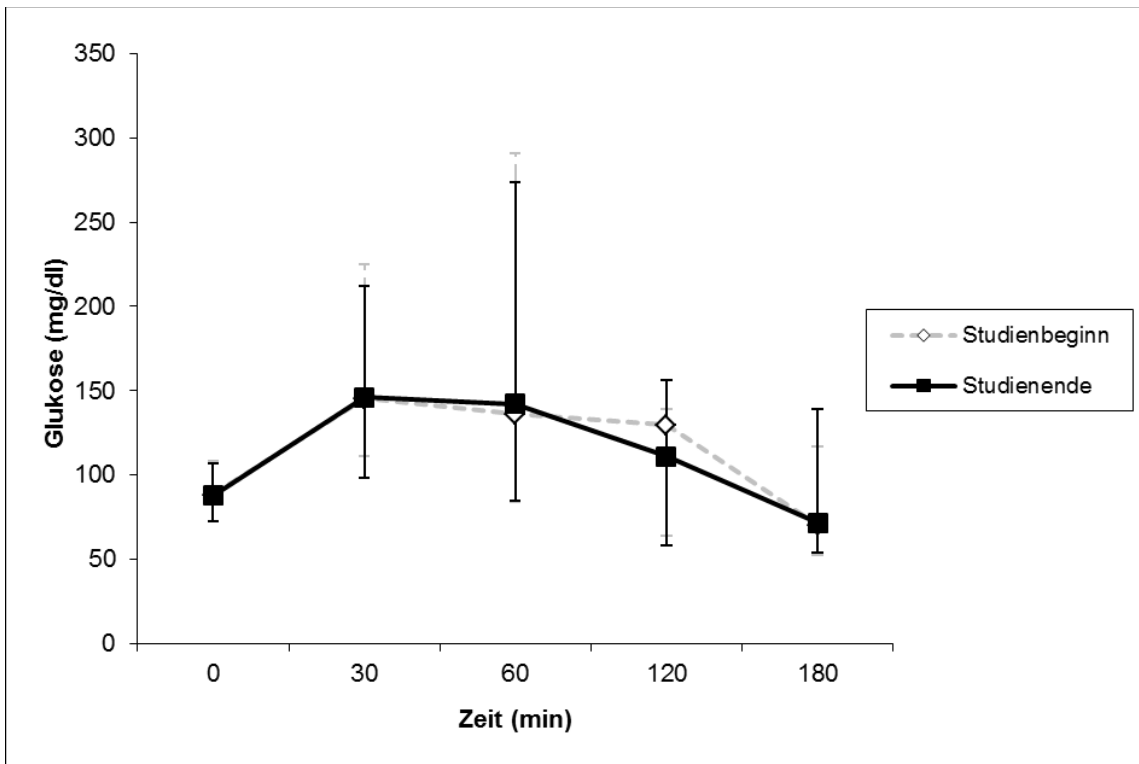
Nach der 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation (26 Wochen in der Hauptstudie + 26 Wochen in der Roll-over-Studie) zeigten sich weder bei dem basalen Blutzuckerspiegel, den Blutzuckerwerte bei 120 min und der Glukose-AUC signifikante Unterschiede nach der letzten Auswertung im Vergleich zu Studienbeginn, noch waren signifikante Unterschiede bei dem basalen Insulinspiegel, Insulinspiegel bei 120 min und Insulin-AUC zu beobachten. Insulinresistenz (HOMA-IR), Empfindlichkeit (ISI), die  $\beta$ -Zellfunktion (HOMA- $\beta$ ), C-Peptid und die HbA1c-Werte änderten sich auch nicht signifikant (Tabelle 14). Der Vergleich der beiden Visiten wurde mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test berechnet.

Zu Beginn der Studie hatte keiner der Patienten eine gestörte Glukosetoleranz, aber am Ende der Studie entwickelten 2 Patienten eine gestörte Glukosetoleranz (Patient 4: 154 mg / dl, Pat 9: 156 mg / dl zum Zeitpunkt 120 min).

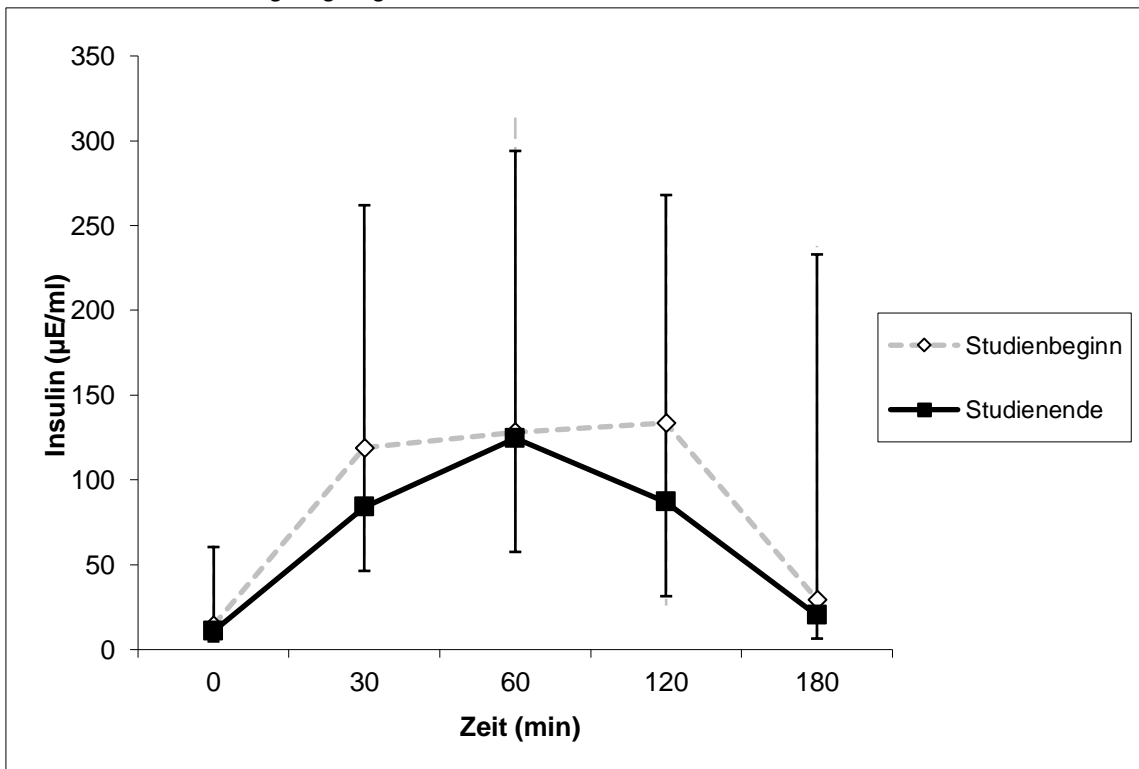
	Studienbeginn	Studienende	p- Wert
Glukose basal (mg/dl)	88,05 (72,2-108,5)	87,8 (72,45-106,5)	n.s.
Glukose 120 min (mg/dl)	129,5 (63,6-139)	111 (67,5-156)	n.s.
AUC Glukose (mg x min/dl)	22024 (13786-31666)	21808 (14330-31798)	n.s.
Insulin basal ( $\mu$ E/ml)	14,4 (5,1-63)	10,83 (3,75-60,5)	n.s.
Insulin 120 min ( $\mu$ E/ml)	133,65 (26-267)	87 (33-268)	n.s.
AUC Insulin ( $\mu$ Exmin/ml)	19030 (6583-45870)	14656 (8441-41337)	n.s.
HOMA-IR	3,23 (0,91-12,12)	2,53 (0,70-12,7)	n.s.
ISI	42,02 (10,93-166,14)	45,49 (11,45-151,6)	n.s.
HOMA- $\beta$ (%)	54,38 (22,14-290,05)	38,13 (14,4-254,85)	n.s.
C-Peptid (ng/ml)	2,8 (1-4,3)	2,5 (1-4,1)	n.s.
HbA1c (%)	5,65 (5,1-6,2)	5,7 (5,3-7)	n.s.
IFG/IGT/Dm (n)	0/0/0	0/2/0	n.s.

**Tabelle 14: LB03002 Gruppe:** Darstellung von Median und Range in der OGTT-Untersuchung für Studienbeginn und Studienende (nach 12 Monate Behandlung mit der Prüfmedikation). AUC = area under the curve, HOMA = homeostatic model assessment, IR = Insulinresistenz,  $\beta$  =  $\beta$ -Zell-Funktion, ISI = insulin sensitivity index composite, IFG = impaired fasting glucose = erhöhter Nüchternblutzucker, IGT = impaired glucose tolerance = pathologische Glukosetoleranz, Dm = Type II Diabetes mellitus, N.s. = nicht signifikant.

In der Abbildung 16 und 17 werden der Insulin-, und Glukosespiegel während der OGTT-Untersuchung für den Studienbeginn und das Studienende als Median und Range gezeigt. Kein signifikanter Unterschied war zwischen beiden Visiten zu beobachten ( $p>0,05$ ).



**Abbildung 16: LB03002 Gruppe** Glukosespiegel im Verlauf des OGTTs bei Studienbeginn und Studienende. Die Werte werden in Median und Range angezeigt.



**Abbildung 17: LB03002 Gruppe** Insulinspiegel im Verlauf des OGTTs bei Studienbeginn und Studienende. Die Werte werden in Median und Range angezeigt.

### 5.8 Antikörperstatus:

Keiner der Patienten der LB03002 Gruppe waren weder nach der 26 wöchigen Behandlung noch nach der 12 monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation positiv auf Antikörper gegen GH oder positiv auf Antikörper gegen *S.cerevisiae*. Kein Patient in der Placebo-Gruppe war positiv für GH-Antikörper oder positiv auf Antikörper gegen *S. cerevisiae*.

### 5.9 Lokale Verträglichkeit und unerwünschte Ereignisse:

Bei einer Gesamtzahl von 208 Injektionen während der 26-wöchigen Behandlungszeit, waren bei der LB03002-Gruppe nur 11 Unverträglichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle bei 3 Patienten festzustellen. 9 unverträgliche Reaktionen waren bei dem Patient 7 zuzuordnen. Bei der Placebo-Gruppe wurden 14 Unverträglichkeitsreaktionen festgestellt; 42% davon waren Schmerzen. Es gab kein Therapieabbruch aufgrund einer Unverträglichkeitsreaktion. Die Mehrzahl der Patienten beschrieb die Reaktion an der Injektionsstelle als leicht (96% der Gesamtzahl). Die Tabelle 15 zeigt im Überblick die unerwünschte Reaktionen nach der 26-wöchigen Behandlung für die LB03002- und Placebogruppe.

		LB03002-Gruppe	Placebo-Gruppe
		(N=8)	(N=3)
Anzahl Unverträglichkeiten n		11	14
Schmerzen	leicht (%)	3 (27)	6 (42)
	stark (%)	0 (0)	0 (0)
Brennen	leicht (%)	0 (0)	1 (7)
	stark (%)	0 (0)	1 (7)
Schwellung	leicht (%)	6 (54)	5 (35)
Hämatom	leicht (%)	1 (9)	0 (0)
Rötung	leicht (%)	1 (9)	1 (7)

**Tabelle 15:** Darstellung der unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle nach einer 26-wöchigen Behandlung in der BPLG005 Studie bei der LB03002-, und Placebo-Gruppe

In Tabelle 16 sind die unerwünschten Ereignisse nach den MedDRA-Organen gegliedert. In der LB03002-Gruppe berichtete Patient 04 einmalig von Erbrechen und Durchfall. Patient 07 berichtete über Hitzewallungen und Brustschmerzen. Die anderen unerwünschten Ereignisse sind dem Patienten 09 zuzuordnen. In der Placebo-Gruppe berichtete einmalig der Patient 03 über Augenschmerzen. Die unerwünschten Ereignisse wurden durch die Patienten als mild bis mäßig eingestuft. Keine Dosisanpassung oder Studienunterbrechung war aufgrund der unerwünschten Ereignisse notwendig. Kein schweres unerwünschtes Ereignis wurde geschildert. Nur 37,5 % der Nebenwirkungen wurden als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ in Bezug auf die Prüfmedikation und 0% bei Placebo-Gruppe gemeldet. Die anderen 62,5 % der unerwünschten Ereignisse wurden als „nicht verwandt“ oder „unwahrscheinlich“ in Bezug auf die Prüfmedikation beschrieben.

	LB03002- Gruppe	Placebo- Gruppe
	(N=8)	(N=3)
Anzahl unerwünschte Ereignisse	16	1
Erkrankung des Nervensystems	Kopfschmerzen n (%)	4 (25)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen n (%)	1 (6,25)
	Durchfall n (%)	1 (6,25)
Erkrankung des Bewegungsapparates	Fußschmerzen n (%)	2 (12,5)
	Knieschmerzen n (%)	1 (6,25)
	Nackenschmerzen n (%)	4 (25)
	Schmerzen Oberschenkel n (%)	1 (6,25)
Augenerkrankungen	Augenschmerzen n (%)	1 (100)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Brustschmerzen n (%)	1 (6,25)
Allgemeine Erkrankungen	Hitzewallungen n (%)	1 (6,25)

**Tabelle 16:** Aufgliederung der unerwünschten Ereignisse nach den MedDRA-Organen bei der LB03002-, und Placebo-Gruppe

### 5.10 Schwangerschaftstest:

Keiner der gebärfähigen Patienten war zu Beginn oder während der Studie positiv im Schwangerschaftstest.

### 5.11 Routinelaborwerte:

Keiner der Patienten der LB03002 Gruppe oder der Placebo-Gruppe zeigte während der 26-wöchigen Behandlung oder nach der 12-monatige Prüfung der Studienmedikation pathologische Veränderungen bei den routinemäßigen Laboruntersuchungen wie Blutproben oder Urinproben.

## 6. Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse:

Hauptziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob die einmal wöchentliche Gabe der neuen galenischen Form (Präparat LB03002) mit verzögerter Freigabe von Wachstumshormon zu einer ausreichend vergleichbaren Substitution, wie die tägliche Gabe von GH, führte. Die Anfangsdosis betrug für beiden Gruppen zwischen 2mg und 3 mg, abhängig von der Einnahme von oralen Östrogenen. Die endgültige mediane Dosis bei der LB03002 Gruppe betrug nach Studienende 3,5mg. Es konnte, während der 26 Wochen die Dosis bis zu 5mal angepasst werden. Ziel war es eine Serumkonzentration von IGF-I SDS im Bereich von -0,5 bis +1,5 zu erhalten. Somit wurde

eine progressive Normalisierung der IGF-I SDS, während der 6 Monate bzw. 12 Monate (+ Roll-over-Studie) erreicht, ohne dass unnötige Erhöhungen durchgeführt werden mussten. Es zeigte sich somit bei der Konzentration von IGF-I, ein signifikanter Anstieg nach 14 Wochen (Anstieg von xULN von 0,26) und nach 26 Wochen (Anstieg von xULN von 0,47) in der LB03002-Gruppe in Vergleich zu der Placebo-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Bezüglich der IGFBP-3 Konzentration war der Anstieg in der LB03002-Gruppe während des 26 wöchentlichen Verlaufs hoch signifikant ( $p = 0,001$ ). Weiterhin erhielten die Patienten der LB03002-Gruppe im Rahmen einer Roll-over-Studie noch weiter 26 Wochen (insgesamt: 52 Wochen) die Prüfmedikation. Es zeigte sich nach Studienende ein signifikanter Anstieg von xULN nach Studienende (Median xULN: 0,71) im Vergleich zum Studienbeginn (Median xULN: 0,24) mit einem  $p < 0,05$ . Das Gleiche war bei der IGFBP-3 Konzentration zu beobachten, mit einem signifikanten Unterschied nach Studienende (Median IGFBP-3: 3775 ng/mL) im Vergleich zum Studienbeginn (Median IGFBP-3: 2830 ng/mL) mit einem p-Wert von  $p < 0,05$ .

Des Weiteren sollte in dieser Arbeit überprüft werden, ob metabolische Veränderungen und Änderungen in der Körperzusammensetzung unter der neuen Präparation zu beobachten waren. Nach der 14-wöchigen Behandlung mit der Prüfmedikation zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Magermasse mit einem medianen Anstieg von 1,72 Kilogramm bei der LB03002-Gruppe und einer medianen Abnahme von 1,1 Kilogramm bei der Placebo-Gruppe. Der mediane Rumpffett nahm signifikant ( $p < 0,05$ ) zu dem Zeitpunkt von 14 Wochen bei der LB03002 mit 2,6 % ab, im Vergleich zu der Placebo-Gruppe, deren Verlust von Rumpffett betrug 1,2 %. Dagegen konnte kein signifikanter Unterschied nach der 26-wöchigen Behandlung bezüglich Fettanteil (%), Magermasse (kg), BMD, T-Wert und BMI zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Nach der 52-wöchigen Behandlung konnte man aber bei der LB03002-Gruppe einen signifikanten Unterschied bezüglich des Fettanteils mit einer Abnahme von 2,5 % feststellen. Die Zunahme der Magermasse betrug 2,86 kg und das Rumpffett nahm mit 4,05 % am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn ab. Kein signifikanter Unterschied war im BMI, BMD und T-Wert festzustellen. Zu Beginn der Studie hatten 2 Patienten eine Osteopenie, bei einem der Patienten verschlechterte sich der Zustand zu einer Osteoporose.

Bezüglich der Taille-Hüft-Ratio war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nach 6 Monate Behandlung zu bemerken. Auch nach der 12-monatige Behandlung war bei der LB03002 Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Studienende bezüglich Taille-Hüft-Ratio und Taille-zu-Größe-Verhältnis zu sehen.

Die Parameter für den Fettstoffwechsel wie Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL und HDL waren zwischen beide Gruppen während der 26-wöchigen Therapie nicht signifikant unterschiedlich. Jedoch waren nach der 12-monatigen Therapie bei der LB03002 Gruppe signifikante Unterschiede im Fettstoffwechsel festzustellen. Der mediane Gesamtcholesterin verringerte sich signifikant mit einem p-Wert von  $p < 0,05$  um 10,4 mg/dl.

Nicht zuletzt, stellte sich in dieser Arbeit die Frage, welchen Einfluss eine langfristige Gabe der Prüfmedikation (12 Monate) auf den basalen Spiegel von Leptin und Ghrelin hatte, sowie welchen signifikanten Unterschied bei dem Glucose- und Insulinstoffwechsel in Relation zur GH-Substitution zu beobachten war. Die Patienten der LB03002 Gruppe, zeigten signifikante



Erhöhungen der Ghrelin-Konzentration um 25,2 ng/l und eine Abnahme der Leptin-Werte um 2,75 µg/l. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation in der Abnahme vom Fettanteil und dem Leptin-Werten sowie zwischen dem Rumpffett und dem Leptin. Die Parameter für den Glukosestoffwechsel, die Insulinsensitivität und für die β-Zellfunktion zeigten bei der LB03002 Gruppe keine Verschlechterung. Zwei der Patienten entwickelten eine gestörte Glukosetoleranz nach der GH-Behandlung, obwohl der Glukosespiegel nur knapp über dem Grenzwert von 140 mg / dl (jeweils, 154 mg / dl und 156 mg / dl) lag. Beide Patienten erreichten eine Gewichtszunahme von 6 kg und 4 kg im Laufe des Jahres, aber ohne große Veränderungen in Prozent der Fettmasse (jeweils, 49,2 % bis 48,5% und 36,6% auf 36,5%).

Bezüglich des Sicherheitsprofils zeigten die Ergebnisse, dass die Prüfmedikation LB03002 sicher und gut verträglich ist. Die Nebenwirkungen wurden in 62,5 % der Fälle als „unwahrscheinlich“ oder „nicht verwandt“ beschrieben. Die Prozentzahl der unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle betrug in der LB03002 Gruppe nur 5,1% von der Gesamtzahl an Injektionen während der 26-wöchigen Behandlung. Bei der Auswertung der Routine-Laboruntersuchungen im Blut und Urin konnte keine pathologische Veränderung festgestellt werden. Die Vitalparameter und Kreislaufparameter waren in beiden Gruppen sowie in der langfristigen Gabe der Prüfmedikation unauffällig. In Bezug auf die Beurteilung der Antikörper war keiner der Patienten der LB03002 Gruppe weder nach der 26-wöchigen Behandlung noch nach der 12 monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation, positiv auf Antikörper gegen GH oder positiv auf Antikörper gegen *S.cerevisiae*.

## **6.2 Bezugnahmen auf die Literatur:**

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit (in der Einnahmedauer von 26 und 52 Wochen) einer neuen rhGH-Substitutionstherapie. Die neue galenische Formulierung, LB03002, wird aufgrund Ihrer Eigenschaften, nur einmal pro Woche gespritzt. Charakteristisch für diese neue Formulierung, ist das Einbringen von rekombinantem Wachstumshormon in Mikrosphären aus Natriumhyaluronsäure. Hyaluronsäure ist ein wesentlicher Bestandteil im menschlichen Gewebe, welches durch endogene Hyaluronidasen abgebaut wird. Dies ermöglicht, dass das rhGH langsam durch Diffusion aus den Mikrosphären freigegeben werden wird, so dass die IGF-I Konzentration kontinuierlich bis zu 6 Tage, mit einem Maximum nach 48 bis 72 Stunden nach Injektion, steigen kann (Kim, et al., 2005). Vor der Injektion wird der aktive Bestandteil mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT) vermischt und als Suspension verabreicht. MCT gilt auf Grund Ihrer Eigenschaften, hohe Dichte und geringe Viskosität, als ideales pflanzliches Öl, welches auch für die parenterale Verabreichung benutzt wird (Hatton, et al., 1990). MCT gewährleistet den Mikropartikeln die physikalische Integrität. Aufgrund der Größe des Mikropartikels und der oberflächenaktiven Substanz, dem Lecithin, kann die neue Formulierung in feine 26-Gauge-Nadel verabreicht werden (Kim, et al., 2005). Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der neuen Formulierung LB03002 wurde bei Erwachsenen und Kinder mit Wachstumshormonmangel geprüft (Peter, et al., 2009). Bidlingmaier et al. untersuchten in Rahmen einer monozentrischen, offenen, Crossover-Studie 9 Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel. Nach Studieneintritt mussten die Patienten eine Woche Ihre tägliche Substitutionstherapie spritzen um dann einem 4-wöchigen Washout Intervall durchlaufen, bei dem Sie keine Substitutionstherapie erhielten. Anschließend erhielten die Patienten über 5 Wochen die neue galenische Formulierung. Es wurde in dieser Studie, die pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften

zwischen der täglichen rhGH versus 1x wöchentliche rhGH geprüft; mit dem Ergebnis, dass die 1mal wöchentliche Gabe der Substitutionstherapie die gleiche Bioverfügbarkeit von GH und die IGF-I Erhöhung erzielte, wie es die tägliche Substitutionstherapie besitzt. Durch die Eigenschaften der neuen Formulierung erreichte die GH-Serumkonzentration in den ersten 48 Stunden den höchsten Wert und kehrte vor jeder wöchentlichen Injektion unter die Bestimmungsgrenze zurück. Dieses Verhalten konnte auch bei IGF-I-Spiegeln unter der neuen galenischen Formulierung beobachtet werden (Bidlingmaier, et al., 2006). Das IGF-I vermittelt die Wirkungen für das Gewebewachstum und für den Stoffwechsel. Es spiegelt somit die Menge an rhGH, die während einer Substitutionstherapie geliefert werden muss, wider und gilt heutzutage als bester biochemischer Marker für die GH-Wirkung. Die IGF-I-Messung hilft eine Übertherapierung während einer Substitutionstherapie zu vermeiden und so die Werte im altersabhängigen Normbereich (Ho K. K., 2007) zu halten. In unsere Studie bestätigte sich, dass die neue galenische Formulierung eine vergleichbare Substitutionstherapie erreichte wie die tägliche Gabe von rhGH. Mit einer medianen Erhöhung des Wachstumshormons auf 3,5 mg im Laufe der 52 Wochen erreichten 87,5% der Patienten der LB03002-Gruppe nach der 10. Woche eine IGF-I Serumkonzentration zwischen - 0,5 und 1,5 SDS. Des Weiteren wurde auch in unserer Studie bewiesen, dass der IGFBP-3-Spiegel, während der 12-monatigen Substitutionstherapie deren Normwerte erreichte. Obwohl erwiesen ist, dass IGFBP-3 keine Vorteile gegenüber der Messung des Serum-IGF-I hat (Guidelines, 1998), untermauerten diese Ergebnisse unsere Erwartungen.

Die LB03002 Auswirkungen auf den IGF-I-Status wurden auch von den zu erwartenden Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei unseren Patienten der LB03002-Gruppe begleitet. Die langfristige Gabe von 52 Wochen von rhGH bewirkte bei unseren Patienten der LB03002-Gruppe eine signifikante Änderung bezüglich der Abnahme im Fettanteil und Rumpffett, sowie eine signifikante Zunahme der Magermasse. Diese Ergebnisse konnten auch in Studien unter der täglichen Gabe von rhGH (Götherström, et al., 2001, Gibney, et al., 1999), sowie auch bei der 3-mal wöchentlichen Gabe von rhGH (Amato, et al., 2000, Chung, et al., 1994) gezeigt werden. Andere Studien unter der täglichen Gabe mit rhGH zeigten nur eine Verminderung des viszeralen Fettanteils (Cenci, et al., 2008) oder nur eine Verminderung des gesamten Fettanteils, ohne eine signifikante Erhöhung der Magermasse (Roemmler, et al., 2010). Der BMD und T-Score waren bei unseren Patienten vor und nach der Therapie nicht signifikant unterschiedlich. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter ähnliche BMD-Werte haben im Vergleich zu Kontrollgruppen (Murray, et al., 2006). Weiterhin findet der Umbau von Knochen zwischen den ersten 12 bis 18 Monaten statt und erst dann kann der BMD steigen (Johannsson, et al., 1996). Dennoch zeigten die meisten der veröffentlichten Daten einen Anstieg von BMD nach einer Substitution mit Wachstumshormonen (Clanget, et al., 2001, Götherström G., et al., 2007).

Bezüglich der anthropometrischen Messung konnte im Body Mass Index (BMI) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bei Studieneinschluss festgestellt werden. Nach der 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation stieg bei der LB03002-Gruppe der BMI. Dies war aber nicht signifikant. In der Literatur findet man unterschiedliche Ergebnisse nach der langfristigen täglichen Gabe von Wachstumshormon. Einige Studien zeigten eine Erhöhung des Body Mass Index (Götherström G., et al., 2007, van der Klaauw, et al., 2006), andere Studien zeigen aber keine Unterschiede nach Studienende (Cenci, et al., 2008, Spielhagen, et al., 2011).

BMI wird prinzipiell dafür verwendet, um Untergewicht, Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen zu klassifizieren. Die Werte sind altersunabhängig und für beide Geschlechter gleich. Jedoch kann der BMI nicht zwischen der Verteilung von Fettgewebe und Muskelgewebe differenzieren, was zu Fehlklassifikationen führen kann. In der Literatur wird die DXA-Messung als die beste derzeitige Technik zur Messung der Körperzusammensetzung beschrieben (Henche, et al., 2008). Weiterhin scheint der Taille-zu-Höhe-Verhältnis der beste Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko und für die Mortalität zu sein, gefolgt vom Taillenumfang und der Taille-Hüft-Ratio (Schneider, et al., 2010). Andere Studien bestätigen auch, dass die Taille-Hüft-Ratio eine schlechte Methode zur Beurteilung der viszeralen Fettmasse ist (Ketel, et al., 2007) (Goodman-Gruen und Barrett-Connor, 1996). Bei unseren Patienten war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Taille-Hüft-Ratio und im Taille-zu-Größe-Verhältnis zu beobachten. Diese Ergebnisse wurden auch in anderen Studien festgestellt. (Roemmler, et al., 2010, Spielhagen, et al., 2011)

Eine Verbesserung der Lipidwerte konnte in der LB03002-Gruppe nach 26 Wochen Therapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe nicht gezeigt werden. Entsprechend unserer Ergebnisse haben andere Studien ähnliche unveränderten Lipidparameter (Roemmler, et al., 2010, Chrisoulidou, et al., 2000) gezeigt. Dennoch war eine signifikante Veränderung im Lipidprofil nach der 12-monatigen Behandlung mit der Prüfmedikation in der LB03002-Gruppe zu beobachten. Das Gesamtcholesterin zeigte eine signifikante Verbesserung; Triglyzeride, HDL und LDL zeigten eine Tendenz zur Verbesserung. Von den meisten Berichten wissen wir, dass eine tägliche Wachstumshormonsubstitution die Lipidparameter verbessern. So werden auch aus der KIMS Datenbank (Pfizer Internationale Metabolic Database) diese positive Effekte von GH auf den Fettstoffwechsel beschrieben (Svensson, et al., 2002, van der Klaauw, et al., 2006, Abs, et al., 2006).

Wie auch aus dem publizierten Artikel unserer Arbeitsgruppe über diese Arbeit zu entnehmen ist (Roemmler, et al., 2012), scheint die Dauer der GH-Substitution eine wichtige Rolle in der Glukosehomöostase und in der Insulinsensitivität zu spielen. Während der Anfangsphase der Wachstumshormonsubstitution tritt eine Erhöhung des Glukose- und Insulinspiegels auf, welches die Insulinempfindlichkeit, vermutlich bedingt durch eine Verringerung der peripheren Glukoseverwertung (Rizza, et al., 1982), Beeinträchtigung der  $\beta$ -Zellfunktion (Alford, et al., 1999) und einer Erhöhung der Lipidoxidation (Bramnert, et al., 2003), beeinträchtigt. Bei laufender GH-Behandlung nimmt der Glukose- und Insulinspiegel ab und die Glukosetoleranz verbessert sich (Giavoli, et al., 2004, Svensson, et al., 2002). Eine mögliche Erklärung dafür könnte die erhebliche Reduzierung von Fettgewebe sein, die die Insulinempfindlichkeit auf langfristiger Sicht nicht verschlechtert und der negative Einfluss, der GH auf den Glukosestoffwechsel ausübt, dadurch überwunden wird (Giavoli, et al., 2004). In unserer Studie zeigte sich keine Verschlechterung des Glukosestoffwechsels, der Insulinsensitivität und der  $\beta$ -Zellfunktion.

Weiterhin zeigte sich während der 12-monatigen Substitutionstherapie bei unseren Patienten analog zum Rückgang des Leptin-Spiegels ein Rückgang der Fettmasse. Wie auch in dem Veröffentlichten Artikel unserer Studie beschrieben ist (Roemmler, et al., 2012) hat es sich gezeigt, dass die GH-Substitutionstherapie die erhöhte Fettmasse der GHD-Patienten reduziert (Svensson, et al., 2002, Spina, et al., 2004) und der Leptin-Spiegel mit der Menge an Fettmasse korreliert (Hamann und Matthaei, 1996). Dieser Zusammenhang konnte somit auch in dieser

Studie bestätigt werden und stimmt mit anderen veröffentlichten Studien überein (Roemmler, et al., 2009, Edén Engström, et al., 2003). Im Gegensatz dazu haben einige Untersuchungen keine signifikante Reduktion des Leptin-Spiegels nach einer GH-Substitution gezeigt (Giavoli, et al., 2004, Joaquin, et al., 2008).

Des Weiteren scheint Ghrelin eine wichtige Funktion in Bezug auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinsekretion zu haben. Ein niedriger Ghrelin-Spiegel ist mit einem erhöhten Insulinspiegel und einer gesteigerten Insulinresistenz assoziiert (Sangiao-Alvarellos und Cordido, 2010). Einige Autoren berichten, dass unter einer GH-Substitutionstherapie die Ghrelin-Werte bei GHD-Patienten ansteigen, (Giavoli, et al., 2004, Edén Engström, et al., 2003), bei anderen Forschungsgruppen konnte jedoch keine deutliche Erhöhung des Ghrelin-Spiegels gefunden werden (Janssen, et al., 2001). Unsere Patienten zeigten dagegen eine signifikante Erhöhung von Ghrelin nach Studienende. Dies spiegelt somit die positive Wirkung der neuen Substitutionstherapie auf den Stoffwechsel, bei dem der Ghrelin-Spiegel bei Adipositas (Shiyya, et al., 2002, Tschöp, et al., 2001) sowie bei Hyperinsulinämie (Broglia, et al., 2004) erniedrigt ist, wider.

In der vorliegenden Arbeit war die Verträglichkeit der neuen Prüfmedikation gut. Alle unerwünschten lokalen Reaktionen wurden als mild eingestuft. Die systemischen Nebenwirkungen schienen nach eigenen Untersuchungen und aus der vorliegenden Literatur eher wenig ausgeprägt im Vergleich zu der täglichen Substitutionstherapie zu sein (Bidlingmaier, et al., 2006). Trotz einiger leichter und vorübergehender Reaktionen an der Injektionsstelle, fanden alle Patienten subjektiv die wöchentliche subkutane Injektion angenehmer und weniger belastend als lebenslange tägliche Injektionen.

## **7. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen galenischen Form (Präparat LB03002, 1xwöchentlich) bei der Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel untersucht. Charakteristisch für diese neue Formulierung ist das Einbringen von rekombinantem Wachstumshormon in Mikrosphären aus Natriumhyaluronsäure. Der aktive Bestandteil wird somit verzögert freigesetzt und die Substitutionstherapie muss nur 1-mal wöchentlich subkutan gegeben werden. Vorteil ist, dass es die Compliance der Patienten erhöht und weniger belastend ist als die tägliche Gabe der aktuellen Präparate, die auf den Markt sind.

Die Untersuchung erfolgte zuerst an 11 Patienten, die im Rahmen einer doppel-blinde, randomisierte placebokontrollierte multizentrische Phase-III-Studie an unserem Zentrum für Endokrinologie, der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwigs-Maximilians-Universität, München behandelt wurden. Bei der Studie erhielten die Patienten 26 Wochen lang entweder die Studienmedikation oder ein Placebo. In unserem Zentrum erhielten 8 Patienten die Studienmedikation und 3 Patienten erhielten ein Placebo. Anschließend, wurde bei den 8 Patienten der LB03002-Gruppe im Rahmen einer Roll-over-Studie die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Prüfmedikation bis auf insgesamt 52 Wochen überprüft. Im Rahmen einer Mono-Studie untersuchten wir bei den 8 Patienten der LB03002-Gruppe die OGTT, Leptin-, sowie Ghrelinwerte vor und nach Studieneintritt nach der 12-monatigen Substitutionstherapie.

In der vorliegenden Arbeit wurde während der ersten 26 Wochen die Dosis bis zu 5mal angepasst werden. So auch im Rahmen der Roll-over-Studie, in der die Patienten weiterhin 26 Wochen die Prüfmedikation erhielten. Ziel war es eine Serumkonzentration von IGF-I SDS im Bereich von -0,5 bis +1,5 zu erhalten. Somit wurde eine progressive Normalisierung der IGF-I SDS erreicht. Insgesamt konnte eine ausreichende Wachstumshormonsubstitution vergleichbar mit der täglichen Gabe von GH erreicht werden. Statistisch signifikant, war ein Anstieg der IGF-I Konzentration und von IGFBP-3 nach 14 und 26 Wochen im Vergleich zu der Placebo-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Anstieg der IGF-I Konzentration und von IGFBP-3 nach der 12-monatigen Behandlung bei der LB03002-Gruppe. In Bezug auf Veränderungen in der Körperzusammensetzung mittels DXA, konnte ein signifikanter Rückgang des Fettanteils und des Rumpffetts nach 52 Wochen Behandlung festgestellt werden ( $p < 0,05$ ). So stieg auch die Magermasse bei der LB03002-Gruppe mit einem p-Wert von  $p < 0,05$  signifikant. Die ebenfalls über DXA, ermittelte Knochendichte (BMD) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Während der OGTT-Untersuchung wurden die Leptin-, und Ghrelinwerte ermittelt. Die Patienten der LB03002-Gruppe zeigten nach Studienende eine signifikante Erhöhung der Ghrelin-Konzentration und eine signifikante Abnahme der Leptin-Werte. Weiterhin war auch eine signifikante Korrelation in der Abnahme des Fettanteils und der Leptin-Werten sowie zwischen dem Rumpffett und dem Leptin zu sehen. Die Parameter für den Glukosestoffwechsel, die Insulinsensitivität und für die  $\beta$ -Zellfunktion zeigten nach 52 Wochen Therapie keine Verschlechterung. Nicht zuletzt zeigte die neue galenische Form einen beruhigendes langfristiges Sicherheitsprofil, gute Verträglichkeit und wurde als angenehme Applikationsform durch die Patienten beschrieben.



## Literaturverzeichnis

- Abs, R., Feldt-Rasmussen, U., Mattsson, A. F., Monson, J. P., Bengtsson, B. A., Góth, M. I., . . . Koltowska-Häggström, M. (2006, Jul). Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *European journal of endocrinology*, 155(1), 79-90.
- Alba-Roth, J., Müller, O. A., Schopohl, J., & von Werder, K. (1988). Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 67(6), 1186-1189.
- Alba-Roth, J., von Creytz, C., Mehlretter, G., Schopohl, J., Müller, O. A., & von Werder, K. (1989). Interaction of L-dopa and GHRH on GH secretion in normal men. *Journal of endocrinological investigation*, 12(11), 783-787.
- Alford, F. P., Hew, F. L., Christopher, M. C., & Rantzaou, C. (1999). Insulin sensitivity in growth hormone (GH)-deficient adults and effect of GH replacement therapy. *Journal of endocrinological investigation*, 22(5 Suppl), 28-32.
- Al-Ruhaily, A. D., & Malabu, U. H. (2008). Growth hormone deficiency short stature in a third world adult endocrine clinic: usefulness of clonidine test in its diagnosis. *Indian journal of medical sciences*, 62(4), 149-156.
- Amann-Vesti, B. R., Arnold, C., Bals, R., Beuschlein, F., Böhm, M., Büttner, U., . . . Kinderma. (2006). Ernährung. In *Klinische Pathophysiologie* (9. ed., p. 200). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Amann-Vesti, B. R., Arnold, C., Bals, R., Beuschlein, F., Böhm, M., Büttner, U., . . . Kinderma. (2006). Hypothalamus und Hypophyse. In *Klinische Pathophysiologie* (9th. ed., p. 264). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Amann-Vesti, B. R., Arnold, C., Bals, R., Beuschlein, F., Böhm, M., Büttner, U., . . . Kinderma. (2006). Spezielle Pathophysiologie: Diabetes mellitus. In *Klinische Pathophysiologie* (9th. ed., p. 87). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Amato, G., Mazziotti, G., Di Somma, C., Lalli, E., De Felice, G., Conte, M., . . . Colao, A. (2000). Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: a long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(10), 3720-3725.
- Andreassen, T. T., & Oxlund, H. (2003). Local anabolic effects of growth hormone on intact bone and healing fractures in rats. *Calcified tissue international*, 73(3), 258-264.
- Bak, J., Møller, N., & Schmitz, O. (1991). Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *The American journal of physiology*, 260(5 Pt 1), E736-742.

- Baxter, R. C., Martin, J. L., & Beniac, V. A. (1989). High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex. Purification and properties of the acid-labile subunit from human serum. *264*(20), 11843-8.
- Benedict, M. R., Lu, M. J., Florini, J. R., Woo, J., & Richman, R. A. (1994). The differential regulation of insulin-like growth factor (IGF) binding proteins by IGF-I during the life span of the rat. *Journal of gerontology*, *49*(5), B215-223.
- Bengtsson, B. A. (1998). Untreated growth hormone deficiency explains premature mortality in patients with hypopituitarism. *rowth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research*, *8 Suppl A*, 77-80.
- Bidlingmaier, M., Kim, J., Savoy, C., Kim, J., M., Ebrecht, N., . . . Strasburger, C. J. (2006). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new sustained-release growth hormone (GH), LBO3002, versus daily GH in adults with GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *91*(8), 2926-2930.
- Biller, B. M., Samuels, M. H., Zagar, A., Cook, D. M., Arafah, B. M., V, B., . . . Hartman, M. L. (2002 ). Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(5), 2067-2079.
- Björntorp, P. (1996). The regulation of adipose tissue distribution in humans. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, *20*(4), 291-302.
- Bramnert, M., Segerlantz, M., Laurila, E., Daugaard, J. R., Manhem, P., & Groop, L. (2003). Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *88*(4), 1455-1463.
- Breederveld, R. S., & Tuinebreijer, W. (2012). Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. *The Cochrane database of systematic reviews*, *12*(12), CD008990.
- Breur, G. J., VanEnkevort, B. A., Farnum, C. E., & Wilsman, N. J. (1991). Linear relationship between the volume of hypertrophic chondrocytes and the rate of longitudinal bone growth in growth plates. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, *9*(3), 348-359.
- Bristow, A. F., Gooding, R. P., & Das, R. E. (1990 ). The International Reference Reagent for insulin-like growth factor-I. *The Journal of endocrinology*, *125*(2), 191-197.
- Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Destefanis, S., Gauna, C., Me, E., . . . Ghigo, E. (2004). Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clinical endocrinology*, *61*(4), 503-509.



- Brown, P., Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J., Jr, & Asher, D. M. (1985). Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *The New England journal of medicine*, 313(12), 728-731.
- Bülow, B., Hagmar, L., Mikoczy, Z., Nordström, C. H., & Erfurth, E. M. (1997). Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clinical endocrinology*, 46(1), 75-81.
- Carrel, A. L., & Allen, D. B. (2000). Effects of growth hormone on adipose tissue. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 13 Suppl 2, 1003-1009.
- Cenci, M. C., Conceição, F. L., Soares, D. V., Spina, L. D., Brasil, R. R., Lobo, P. M., . . . Vaisman, M. (2008 ). Impact of 5 years of growth hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in growth hormone-deficient adults. *Metabolism: clinical and experimental*, 57(1), 121-129.
- Centers for Disease Control, (. (1985). Fatal degenerative neurologic disease in patients who received pituitary-derived human growth hormone. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 34(24), 359-366.
- Chrisoulidou, A., Beshyah, S. A., Rutherford, O., Spinks, T. J., Mayet, J., Kyd, P., . . . Johnston, D. G. (2000). Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(10), 3762-3769.
- Chung, Y. S., Lee, H. C., Hwang, S. K., Paik, I. K., Lee, J. H., & Huh, K. B. (1994). Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency; thrice weekly low dose administration. *Journal of Korean medical science*, 9(2), 169-178.
- Clanget, C., Seck, T., Hinke, V., Wüster, C., Ziegler, R., & Pfeilschifter, J. (2001). Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults. *Clinical endocrinology*, 55(1), 93-99.
- Conover, C. A., Rosenfeld, R., & Hintz, R. (1987). Insulin-like growth factor II binding and action in human fetal fibroblasts. *Journal of cellular physiology*, 133(3), 560-566.
- Copeland, K. C., & Nair, K. S. (1994). Acute growth hormone effects on amino acid and lipid metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78(5), 1040-1047.
- Cronin, M. J. (1997 ). Pioneering recombinant growth hormone manufacturing: pounds produced per mile of height. *J Pediatr.*, 131(1 Pt 2), S5-7.
- Date, Y., Murakami, N., Kojima, M., Kuroiwa, T., Matsukura, S., Kangawa, K., & Nakazato, M. (2000). Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 275(2), 477-480.
- Daughaday, W. H., Hall, K., Raben, M. S., Salmon, W. D., Jr, van den Brande, J. L., & van Wyk, J. J. (1972). Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature*, 235(5333), 107.

- De Angelis, R., Pellini, C., Petecca, C., Uboldi, F., & di Natale, B. (1988). Tolerance of the oral clonidine test in 75 pediatric patients. *Journal of endocrinological investigation*, 11(5), 379-382.
- D'Ercole, A. J., Applewhite, G. T., & Underwood, L. E. (1980). Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus. *Developmental biology*, 75(2), 315-328.
- Desai, . P., Vijayalakshmi, B., & Menon, P. S. (2001). Growth Hormone Deficiency and Insensitivity. In *Pediatric Endocrine Disorder* (1. ed., pp. 87-89). Orient Blackswan.
- Devesa, P., Gelabert, M., González-Mosquera, T., Gallego, R., Relova, J. L., Devesa, J., & Arce, V. M. (2012). Growth hormone treatment enhances the functional recovery of sciatic nerves after transection and repair. *Muscle & nerve*, 45(3), 385-392.
- Dietz, J., & Schwartz, J. (1991). Growth hormone alters lipolysis and hormone-sensitive lipase activity in 3T3-F442A adipocytes. *Metabolism: clinical and experimental*, 40(8), 800-806.
- Edén Engström, B., Burman, P., Holdstock, C., & Karlsson, F. A. (2003). Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(11), 5193-5198.
- Elrick, H., Yearwood-Drayton, V., Arai, Y., & Morris, H. G. (1964). Hormonal Content of human pituitaries from embalmed bodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 24, 910-914.
- Fain, J. N., Cheema, P., Tichansky, D. S., & Madan, A. K. (2008). Stimulation of human omental adipose tissue lipolysis by growth hormone plus dexamethasone. *Molecular and cellular endocrinology*, 295(1-2), 101-105.
- Fernholm, R., Bramnert, M., Hägg, E., Hilding, A., Baylink, D. J., Mohan, S., & Thorén, M. (2000). Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(11), 4104-4112.
- Filipsson Nyström, H., Barbosa, E. J., Nilsson, A. G., Norrman, L. L., & Ragnarsson, O. J. (2012). Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(9), 3185-3195.
- Finkelstein, J. W., Roffwarg, H. P., Boyar, R. M., Kream, J., & Hellman, L. (1972). Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 35(5), 665-670.
- Fryburg, D. A., Gelfand, R. A., & Barrett, E. J. (1991). Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans. *The American journal of physiology*, 260(3 Pt 1), E499-504.

- Galluzzi, F., Stagi, S., Parpagnoli, M., Losi, S., Pagnini, I., Favelli, F., . . . Seminara, S. (2006). Oral clonidine provocative test in the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: should we make the timing uniform? *Hormone research*, *66*(6), 285-288.
- Gause, I., & Edén, S. (1985). Hormonal regulation of growth hormone binding and responsiveness in adipose tissue and adipocytes of hypophysectomized rats. *The Journal of endocrinology*, *105*(3), 331-337.
- Ghigo, E., Bellone, J., Aimaretti, G., Bellone, S., Loche, S., Cappa, M., . . . Camanni, F. (1996). Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *81*(9), 3323-3327.
- Giavoli, C., Porretti, S., Ronchi, C. L., Cappiello, V. F., Orsi, E., Arosio, M., & Beck-Peccoz, P. (2004). Long-term monitoring of insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults on substitutive recombinant human growth hormone therapy. *Metabolism: clinical and experimental*, *53*(6), 740-743.
- Gibney, J., Wallace, J. D., Spinks, T., Schnorr, L., Ranicar, A., Cuneo, R. C., . . . Russell-Jones, D. (1999). The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *84*(8), 2596-2602.
- Goodman-Gruen, D., & Barrett-Connor, E. (1996). Sex differences in measures of body fat and body fat distribution in the elderly. *American journal of epidemiology*, *143*(9), 898-906.
- Götherström, G., Bengtsson, B. A., Bosaeus, I., Johannsson, G., & Svensson, J. (2007). A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *92*(4), 1442-1445.
- Götherström, G., Bengtsson, B., Bosaeus, I., Johannsson, G., & Svensson, J. (2007). Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *European journal of endocrinology*, *156*(1), 55-64.
- Götherström, G., Svensson, J., Koranyi, J., Alpsten, M., Bosaeus, I., Bengtsson, B., & Johannsson, G. (2001). A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *86*(10), 4657-4665.
- Götherström, G., Svensson, J., Koranyi, J., Alpsten, M., Bosaeus, I., Bengtsson, B., & Johannsson, G. (2001). A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *86*(10), 4657-4665.
- Green, E., Maffei, M., Braden, V. V., Proenca, R., DeSilva, U., Zhang, Y., . . . Friedman, J. M. (1995). The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome research*, *1*(5-12), 5.

- Green, H., Morikawa, M., & Nixon, T. (1985). A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation; research in biological diversity*, 29(3), 195-198.
- Griffin, J. E., & Ojeda, S. R. (2004). The anterior pituitary and hypothalamus. In *Textbook of Endocrine Physiology* (5th. ed., pp. 126-128). New York: Oxford University Press. Inc.
- Guidelines. (1998). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(2), 379-381.
- Hamann, A., & Matthaei, S. (1996). Regulation of energy balance by leptin. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 104(4), 293-300.
- Hammerman, M. (1987 ). Insulin-like growth factors and aging. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 16(4), 995-1011.
- Han, V. K., Lund, P. K., Lee, D. C., & D'Ercole, A. J. (1988 ). Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: identification, characterization, and tissue distribution. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 66(2), 422-429.
- Harper, M. E., Barrera-Saldaña, H. A., & Saunders, G. F. (1982). Chromosomal localization of the human placental lactogen-growth hormone gene cluster to 17q22-24. *American journal of human genetics*, 34(2), 227-234.
- Hatton, J., Record, K. E., Bivins, B. A., Twyman, D., Ott, L. G., & Rapp, R. (1990). Safety and efficacy of a lipid emulsion containing medium-chain triglycerides. *Clinical pharmacy*, 9(5), 366-371.
- Henche, S. A., Torres, R. R., & Pellico, L. G. (2008). An evaluation of patterns of change in total and regional body fat mass in healthy Spanish subjects using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *European journal of clinical nutrition*, 62(12), 1440-1448.
- Herold, G. (2010). Endokrinologie. In *Innere Medizin* (pp. 761-762). Köln: Herold, Gerd.
- Hewson, A., & Dickson, S. L. (2000). Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *Journal of neuroendocrinology*, 12(11), 1047-1049.
- Ho, K. K. (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. *European journal of endocrinology*, 157(6), 695-700.
- Ho, K., & Chikani, V. (2013). Action of GH on skeletal muscle: molecular and functional mechanisms. *Journal of molecular endocrinology*, 52(1), R107-R123.

- Ho, K., & Weissberger, A. J. (1990). Secretory patterns of growth hormone according to sex and age. *Hormone research, 33 Suppl 4*, 7-11.
- Ho, K., Evans, W. S., Blizzard, R. M., Veldhuis, J. D., Merriam, G. R., Samojlik, E., . . . Thorner, M. O. (1987). Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 64*(1), 51-58.
- Hochberg, Z., Phillip, M., Youdim, M. B., & Amit, T. (1993). Regulation of the growth hormone (GH) receptor and GH-binding protein by GH pulsatility. *Metabolism: clinical and experimental, 42*(12), 1617-1623.
- Isaksson, O. G., Jansson, J. O., & Gause, I. A. (1982). Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science (New York, N.Y.), 216*(4551), 1237-1239.
- Isaksson, O. G., Lindahl, A., Nilsson, A., & Isgaard, J. (1988). Action of growth hormone: current views. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement, 343*, 12-18.
- Janssen, J. A., van der Toorn, F. M., Hofland, L. J., van Koetsveld, P., Broglio, F., Ghigo, E., . . . Jan van der Lely, A. (2001). Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *European journal of endocrinology, 145*(6), 711-716.
- Jiménez-Reina, L., García-Martínez, E., Rojas, J. P., Cañete, M. D., Bernal, G., & Cañete, R. (2006). Recruiting of somatotroph cells after combined somatostatin, GHRH and growth hormone (GH) secretagogue stimulation in a study of pituitary GH reserve in prepuberal female rats. *Histology and histopathology, 21*(10), 1103-1110.
- Joaquin, C., Aguilera, E., Granada, M. L., Pastor, M. C., Salinas, I., Alonso, N., & Sanmartí, A. (2008). Effects of GH treatment in GH-deficient adults on adiponectin, leptin and pregnancy-associated plasma protein-A. *European journal of endocrinology, 158*(4), 483-490.
- Johannsson, G., Rosén, T., Bosaeus, I., Sjöström, L., & Bengtsson, B. A. (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 and metabolism, 81*(8), 2865-2873.
- Johannsson, J. O., Landin, K., Tengborn, L., Rosén, T., & Bengtsson, B. A. (1994). High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology, 14*(3), 434-437.
- John, B., Joseph, B., & Michael B., W. (2001). Hormones of the anterior lobe. In *Physiology* (4. ed., p. 582). Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kelnar, C., Savage, M., Saenger, P., & Cowell, C. (2007). Abnormalities of GH secretion. In *Growth Disorder* (2nd ed., p. 428). CRC Press.

- Ketel, I. J., Volman, M. N., Seidell, J. C., Stehouwer, C. D., Twisk, J. W., & Lambalk, C. B. (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), 655-661.
- Kiepe, D., Ciarmatori, S., Hoeflich, A., Wolf, E., & Tönshoff, B. (2005). Insulin-like growth factor (IGF)-I stimulates cell proliferation and induces IGF binding protein (IGFBP)-3 and IGFBP-5 gene expression in cultured growth plate chondrocytes via distinct signaling pathways. *Endocrinology*, *146*(7), 3096-3104.
- Kim, S. J., Hahn, S. K., Kim, M. J., Kim, D. H., & Lee, Y. P. (2005). Development of a novel sustained release formulation of recombinant human growth hormone using sodium hyaluronate microparticles. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, *104*(2), 323-335.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*(6762), 656-660.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*(6762), 656-660.
- Kvasnicka, J., Marek, J., Kvasnicka, T., Weiss, V., Marková, M., Stěpán, J., & Umlaufová, A. (2000). Increase of adhesion molecules, fibrinogen, type-1 plasminogen activator inhibitor and orosomucoid in growth hormone (GH) deficient adults and their modulation by recombinant human GH replacement. *Clinical endocrinology*, *52*(5), 543-548.
- Lallemand, A. V., Ruocco, S. M., Joly, P. M., & Gaillard, D. A. (1995). In vivo localization of the insulin-like growth factors I and II (IGF I and IGF II) gene expression during human lung development. *The International journal of developmental biology*, *39*(3), 529-537.
- Lanes, R., Soros, A., Gunczler, P., Paoli, M., Carrillo, E., Villaroel, O., & Palacios, A. (2006). Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *The Journal of pediatrics*, *149*(3), 324-329.
- Laron, Z. (1993). Somatomedin-1 (insulin-like growth factor-I) in clinical use. Facts and potential. *Drugs*, *45*(1), 1-8.
- Laureys, G., Barton, D. E., Ullrich, A., & Francke, U. (1988). Chromosomal mapping of the gene for the type II insulin-like growth factor receptor/cation-independent mannose 6-phosphate receptor in man and mouse. *Genomics*, *3*(3), 224-229.
- Lazowski, D. A., Fraher, L. J., Hodsmann, A., Steer, B., Modrowski, D., & Han, V. K. (1994). Regional variation of insulin-like growth factor-I gene expression in mature rat bone and cartilage. *Bone*, *15*(5), 563-576.

- Le Roith, D., Bondy, C., Yakar, S., Liu, J. L., & Butler, A. (2001). The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine reviews*, 22(1), 53-74.
- Lemamy, G. J., Guillaume, V., Ndéboko, B., Mouecoucou, J., Renard, M., & Oliver, C. (2012). Clonidine-induced growth hormone and growth-hormone-releasing hormone release is mediated by tachykinin NK2 receptors in sheep. *Pharmacology*, 89(5-6), 270-274.
- Leonsson, M., Hulthe, J., Johannsson, G., Wiklund, O., Wikstrand, J., Bengtsson, B. A., & Oscarsson, J. (2003). Increased Interleukin-6 levels in pituitary-deficient patients are independently related to their carotid intima-media thickness. *Clinical endocrinology*, 59(2), 242-250.
- Levine, T. B., & Levine, A. B. (2012). Mental Stress. In *Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease* (S. 147). Oxford: John Wiley & Sons.
- Lewis, U. J., Dunn, J. T., Bonewald, L. F., Seavey, B. K., & Vanderlaan, W. P. (1978). A naturally occurring structural variant of human growth hormone. *The Journal of biological chemistry*, 253(8), 2679-2687.
- Li, C. H., & Papkoff, H. (1956). Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science*, 124(3235), 1293-1294.
- Li, C., Lui, W., & Dixon, J. S. (1966). Human Pituitary Growth Hormone. XII. The Amino Acid Sequence of the Hormone. *Journal of the American Chemical Society*, 88(9), 2050–2051.
- Longobardi, S., Cuocolo, A., Merola, B., Di Rella, F., Colao, A., Nicolai, E., . . . Lombardi, G. (1998). Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clinical endocrinology*, 48(2), 137-143.
- Lowe, W. L., Jr., Kummer, M., Karpen, C. W., & Wu, X. D. (1990). Regulation of insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels by serum in cultured rat fibroblasts. *Endocrinology*, 127(6), 2854-2861.
- MacDonald, R. G., Pfeffer, S. R., Coussens, L., Tepper, M. A., Brocklebank, C. M., Mole, J. E., . . . Ullrich, A. (1988). A single receptor binds both insulin-like growth factor II and mannose-6-phosphate. *Science (New York, N.Y.)*, 239(4844), 1134-1137.
- Margetic, S., Gazzola, C., & Pegg, G. G. (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26(11), 1407-1433.
- Mark, A., & Sperling, M. D. (2009, June 1). The Pathophysiology of Growth Hormone Deficiency. *Clinical Advances in Pediatric Endocrinology*, pp. 3-7.
- Markussis, V., Beshyah, S. A., Fisher, C., Sharp, P., Nicolaides, A. N., & Johnston, D. G. (1992). Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet*, 340(8829), 1188-1192.

- Marui, S., Oliveira, C. H., Souza, S. C., Berger, K., Khawali, C., Hauache, O. M., . . . Vieira, J. G. (2005). Tolerance of the oral clonidine test in 180 patients: efficacy of the volemic expansion in controlling arterial hypotension. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 49(9), 510-515.
- Masuda, N., Watahiki, M., Tanaka, M., Yamakawa, M., Shimizu, K., Nagai, J., & Nakashima, K. (1988). Molecular cloning of cDNA encoding 20 kDa variant human growth hormone and the alternative splicing mechanism. *Biochimica et biophysica acta*, 949(1), 125-131.
- Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 9(1462-1470), 22.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- Melmed, S. (2011). Growth Hormone. In *The Pituitary* (3. Ausg., S. 85). London: Elsevier.
- Monson, J. P. (2003). Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *European journal of endocrinology*, 148 Suppl 2, S9-14.
- Muaku, S. M., Beauloye, V., Thissen, J. P., Underwood, L. E., Ketelslegers, J. M., & Maiter, D. (1995). Effects of maternal protein malnutrition on fetal growth, plasma insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, and liver insulin-like growth factor gene expression in the rat. *Pediatric research*, 37(3), 334-342.
- Murray, R. D., Adams, J. E., & 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 and metabolism*, 91(2), 432-438.
- Murray, R. D., Wieringa, G., Lawrance, J. A., Adams, J. E., & Shalet, S. M. (2010). Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk profile and increased carotid intima-medial thickness. *Clinical endocrinology*, 73(4), 508-515.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194-198.
- Niall, H. D., Hogan, M. L., Sauer, R., Rosenblum, I. Y., & Greenwood, F. C. (1971). Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), 866-870.
- Ohlsson, C., Bengtsson, B. A., Isaksson, O. G., Andreassen, T. T., & Słotweg, M. C. (1998). Growth hormone and bone. *Endocrine reviews*, 19(1), 55-79.



- Ottosson, M., Lönnroth, P., Björntorp, P., & Edén, S. (2000). Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(2), 799-803.
- Ozdemir, O., Abaci, A., Hizli, S., Razi, C. H., Akelma, A. Z., Kocak, M., & Kislal, F. M. (2011). Cardiac functions in children with growth hormone deficiency before and during growth hormone-replacement therapy. *Pediatric cardiology*, 32(6), 766-771.
- Pascual, M., Larralde, J., & Martínez, J. A. (1995). Insulin-like growth factor I (IGF-I) affects plasma lipid profile and inhibits the lipolytic action of growth hormone (GH) in isolated adipocytes. *Life sciences*, 57(12), 1213-1218.
- Peckett, A. J., Wright, D. C., & Riddell, M. C. (2011). The effects of glucocorticoids on adipose tissue. *Metabolism: clinical and experimental*, 60(11), 1500-1510.
- Peter, F., Savoy, C., Ji, H. J., Juhasz, M., Bidlingmaier, M., & Saenger, P. (2009 ). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a new sustained-release GH formulation, LB03002, in children with GH deficiency. *European journal of endocrinology*, 160(3), 349-355.
- Peter, F., Savoy, C., Ji, H. J., Juhasz, M., Bidlingmaier, M., & Saenger, P. (2009). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a new sustained-release GH formulation, LB03002, in children with GH deficiency. *European journal of endocrinology*, 160(3), 349-355.
- Postel-Vinay, M. C., & Finidori, J. (1995 ). Growth hormone receptor: structure and signal transduction. *European journal of endocrinology*, 133(6), 654-659.
- Powell-Jackson, J., Weller, R. O., Kennedy, P., Preece, M. A., Whitcombe, E. M., & Newsom-Davis, J. (1985). Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet*, 326(8449), 244-246.
- Prodam, F., Caputo, M., Belcastro, S., Garbaccio, V., Zavattaro, M., Samà, M. T., . . . Aimaretti, G. (2012 ). Quality of life, mood disturbances and psychological parameters in adult patients with GH deficiency. *Panminerva medica*, 54(4), 323-331.
- Ranke, M. B., & Bierich, J. R. (1987). Clinical experience with authentic recombinant somatropin--German Collaborative Study. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement*, 331, 9-17.
- Rinderknecht, E., & Humbel, R. E. (1978). Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS letters*, 89(2), 283-286.
- Rinderknecht, E., & 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), 2769-2776.
- Rindi, G. T., Locatelli, V., & Solcia, E. (2004 ). Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 229(10), 1007-1016.

- Rizza, R. A., Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. (1982). Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes*, *31*(8 Pt 1), 663-669.
- Roemmler, J., Gockel, A., Otto, B., Bidlingmaier, M., & Schopohl, J. (2012). Effects on metabolic variables after 12-month treatment with a new once-a-week sustained-release recombinant growth hormone (GH: LB03002) in patients with GH deficiency. *Clinical endocrinology*, *76*(1), 88-95.
- Roemmler, J., Kuenkler, M., Otto, B., Arafat, A. M., Bidlingmaier, M., & Schopohl, J. (2009 ). Influence of long-term growth hormone replacement on leptin and ghrelin in GH deficiency before and after glucose load. *Regulatory peptides*, *158*(1-3), 40-6.
- Roemmler, J., Kuenkler, M., Schneider, H. J., Dieterle, C., & Schopohl, J. (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*, *59*(3), 350-358.
- Rosén, T., Wirén, L., Wilhelmsen, L., Wiklund, I., & Bengtsson, B. A. (1994). Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clinical endocrinology*, *40*(1), 111-116.
- Rosenbaum, M., Gertner, J. M., & Leibel, R. L. (1989). Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *69*(6), 1274-1281.
- Rosenfalck, A. M., Maghsoudi, S., Fisker, S., Jørgensen, J. O., Christiansen, J. S., Hilsted, J., . . . Madsbad, S. (2000). The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *85*(11), 4173-4181.
- ROTH, J., GLICK, S. M., YALOW, R. S., & BERSONSA. (1963). Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science (New York, N.Y.)*, *140*(3570), 987-988.
- Russell, S. M., & Spencer, E. M. (1985). Local injections of human or rat growth hormone or of purified human somatomedin-C stimulate unilateral tibial epiphyseal growth in hypophysectomized rats. *Endocrinology*, *116*(6), 2563-2567.
- Sangiao-Alvarellos, S., & Cordido, F. (2010). Effect of ghrelin on glucose-insulin homeostasis: therapeutic implications. *International journal of peptides*, *234709*.
- Sato, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Ohgusu, H., Kangawa, K., & Kojima, M. (2012 ). Structure, regulation and function of ghrelin. *Journal of biochemistry*, *151*(2), 119-128.
- Sawhney, R. C., Malhotra, A. S., & Gupta, R. B. (1982 ). Plasma insulin, growth hormone, and blood sugar during exercise in man. *Indian journal of physiology and pharmacology*, *26*(2), 119-124.

- Schneider, H. J., Friedrich, N., Klotsche, J., Pieper, L., Nauck, M., John, U., . . . Wittchen, H. U. (2010). The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *95*(4), 1777-1785.
- Schwander, J. C., Hauri, C., Zapf, J., & Froesch, E. R. (1983). Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. *Endocrinology*, *113*(1), 297-305.
- Schwandt, P. (2007). Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel. In *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen* (pp. 295-302). Stuttgart: Schattauer.
- Seeburg, P. H., Shine, J., Martial, J. A., Ivarie, R. D., Morris, J. A., Ullrich, A., . . . Goodman, H. M. (1978). Synthesis of growth hormone by bacteria. *Nature*, *276*(5690), 795-798.
- Shiia, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M. S., Tanaka, M., . . . Matsukura, S. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(1), 240-244.
- Silbergeld, A., Lazar, L., Erster, B., Keret, R., Tepper, R., & Laron, Z. (1989). Serum growth hormone binding protein activity in healthy neonates, children and young adults: correlation with age, height and weight. *Clinical endocrinology*, *31*(3), 295-303.
- Sjögren, K., Wallenius, K., Liu, J. L., Bohlooly-Y, M., Pacini, G., Svensson, L., . . . Ohlsson, C. (2001). Liver-derived IGF-I is of importance for normal carbohydrate and lipid metabolism. *Diabetes*, *50*(7), 1539-1545.
- Spielhagen, C., Schwahn, C., Möller, K., Friedrich, N., Kohlmann, T., Moock, J., . . . Wallaschofski, H. (2011). The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, *21*(1), 1-10.
- Spina, L. D., Soares, D. V., Brasil, R. R., Lobo, P. M., Lúcia Conceição, F., & Vaisman, M. (2004). Glucose metabolism and visceral fat in GH deficient adults: two years of GH-replacement. *Pituitary*, *7*(3), 123-129.
- Svensson, J., Fowelin, J., Landin, K., Bengtsson, B. A., & Johansson, J. O. (2002). Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(5), 2121-2127.
- Thomas, M., Massa, G., Craen, M., de Zegher, F., Bourguignon, J. P., Heinrichs, C., . . . Maes, M. (2004). Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *European journal of endocrinology*, *151*(1), 67-72.
- Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, *50*(4), 707-709.

- van der Klaauw, A. A., Romijn, J. A., Biermasz, N. R., Smit, J. W., van Doorn, J., Dekkers, O. M., . . . Pereira, A. M. (2006). Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency. *European journal of endocrinology*, 155(5), 701-708.
- Vance, M. L. (2012). Growth hormone for the elderly? *The New England journal of medicine*, 323(1), 52-54.
- Veldhuis, J. D., Johnson, M. L., Faunt, L. M., Mercado, M., & Baumann, G. (1993 ). Influence of the high-affinity growth hormone (GH)-binding protein on plasma profiles of free and bound GH and on the apparent half-life of GH. Modeling analysis and clinical applications. *The Journal of clinical investigation*, 91(2), 629-641.
- Waldhäusl, W., Scherbaum, W., & Gries, F. (2004). Diabetes mellitus Typ 2: Ätiologie und Pathogenese. In *Diabetes in der Praxis* (3. Auflage Ausg., S. 39-41). Berlin: Springer.
- Wallymahmed, M. E., Baker, G. A., Humphris, G., Dewey, M., & MacFarlane, I. A. (1996 ). The development, reliability and validity of a disease specific quality of life model for adults with growth hormone deficiency. *Clinical endocrinology*, 44(4), 403-411.
- Wu, Z., Bidlingmaier, M., Liu, C., De Souza, E. B., Tschöp, M., & Morrison, K. M. (2002). Quantification of the soluble leptin receptor in human blood by ligand-mediated immunofunctional assay. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(6), 2931-2939.
- Zadik, Z., Chalew, S. A., McCarter, R. J., Jr, Meistas, M., & Kowarski, A. A. (1985). The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 60(3), 513-516.

## **Anhang**

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patientencharakterisierung

Tabelle 2: Demographische Merkmale der Studienpatienten

Tabelle 3: Darstellung des xULN Verlaufs nach 14 (Visite 6) und 28 (Visite 8) Wochen Therapie mit hGH in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe.

Tabelle 4: xULN Änderung von Screening bis zur Visite 6 (nach 14 Wochen) und zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe

Tabelle 5: Darstellung des IGFBP-3 Verlaufs nach 14 (Visite 6) und 28 (Visite 8) Wochen Therapie mit hGH in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe

Tabelle 6: Änderung des IGFBP-3 von Screening bis zur Visite 6 (nach 14 Wochen) und zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe

Tabelle 7: Veränderung von Screening bis zur Visite 6 (nach 14 Wochen) und zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe

Tabelle 8: LB03002 Gruppe: Darstellung Median und Range der DXA-Parameter BMI, Fettanteil, Magermasse, Rumpffett, T-Wert und BMD für Studienbeginn und Studienende

Tabelle 9: Veränderung von der Screeningvisite zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe

Tabelle 10: LB03002 Gruppe: Darstellung des Medians und Range von Hüft-, und Taillenumfang, Taillen-Hüft-Ratio und WHtR (=Taile-zu-Größe-Verhältnis) zur Studienbeginn und Studienende

Tabelle 11: Veränderung von der Screeningvisite zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe

Tabelle 12: LB03002 Grupp: Darstellung von Median und Range von Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Leptin und Ghrelin zu Studienbeginn und Studienende

Tabelle 13: Veränderung von Screening zur Visite 8 (nach 26 Wochen) in der LB03002 Gruppe und Placebo Gruppe

Tabelle 14: LB03002 Gruppe: Darstellung von Median und Range in der OGTT-Untersuchung für Studienbeginn und Studienende

Tabelle 15: Darstellung der unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle nach einer 26-wöchigen Behandlung in der BPLG005 Studie bei der LB03002-, und Placebo-Gruppe

Tabelle 16: Aufgliederung der unerwünschten Ereignisse nach den MedDRA-Organen bei der LB03002-, und Placebo-Gruppe

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitablauf der Studienvisiten und Zeitpunkt der Dosisanpassung

Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der BPLG-005-, sowie BPLG-005-RO Studie und Mono-Studie

Abbildung 3: Boxplot Alter der Patienten (Median und Range)

Abbildung 4: Boxplot systolischen und diastolischen Blutdrucks der LB03002 Patienten bei Visite 1 und Visite 8 (Median und Range)

Abbildung 5: Boxplot LB03002 Gruppe: Puls der Patienten bei Visite 1 und Visite 8 (Median und Range)

Abbildung 6: Boxplot LB03002 Gruppe: Median und Range von xULN in der Beobachtungszeit vor der Behandlung (Visite 1), nach 14 Wochen (Visite 6) und nach 26 Wochen (Visite 8)

Abbildung 7: Boxplot Median und Range von xULN der IGF-I Konzentration als Differenz zwischen xULN in Visite 8 – xULN-Visite 1

Abbildung 8: LB03002 Gruppe: Vergleich von xULN zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO)

Abbildung 9: LB03002 Gruppe: Boxplot: Median und Range des IGFBP-3 in der Beobachtungszeit vor der Behandlung (Visite 1), nach 14 Wochen (Visite 6) und nach 26 Wochen (Visite 8)

Abbildung 10: Boxplot: Median und Range des IGFBP-3 angegeben als Differenz zwischen IGFBP-3 Visite 8 – IGFBP-3 Visite 1

Abbildung 11: LB03002 Gruppe: Vergleich des IGFBP-3 zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO)

Abbildung 12: LB03002 Gruppe: Vergleich von Magermasse zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO)

Abbildung 13: LB03002 Gruppe: Vergleich von Gesamtcholesterin zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO)

Abbildung 14: LB03002 Gruppe: Vergleich von Ghrelin zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO)

Abbildung 15: LB03002 Gruppe: Vergleich von Leptin zwischen Studienbeginn (Visite 1) und Studienende (Visite 6RO)

Abbildung 16: LB03002 Gruppe Glukosespiegel im Verlauf des OGTTs bei Studienbeginn und Studienende (Visite 6RO)

Abbildung 17: LB03002 Gruppe Insulinspiegel im Verlauf des OGTTs bei Studienbeginn und Studienende (Visite 6RO)

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon = Vasopressin
AE	adverse events = unerwünschte Ereignisse
ALS	Acid-labile subunit
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve = Fläche unter der Kurve
β	Beta-Zell-Funktion
BMD	Bone mineral density = Knochendichte
BMC	Bone mineral concentration = Knochenmineralgehalt
BMI	Body Mass Index
CJK	Creutzfeld Jakob Krankheit
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
Di	Diabetes insipidus
dias.	diastolisch
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dL	Deziliter
DXA = DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
EIPA	endocrine inactive pituitary adenoma
f	Frau
FFA	freien Fettsäuren
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm



GH	Growth Hormone, Wachstumshormon
GHD	Growth Hormone Defizienz = Wachstumshormonmangel
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
go	gonatrophe Achse
HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
hGH	human growth hormone = humanes Wachstumshormon
Hb1Ac	glykosyliertes Hämoglobin
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HOMA	Homeostatic model assessment
IFG	impaired glucose tolerance
IGF	Insulin-Like-Growth Factor
IGFBP	Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein
IHT	Insulin-induzierte Hypoglykämie-Test
IL-6	Interleukin-6
IR	Insulinresistenz
ISI	Insulin sensitivity index composite
IHT	Insulin-induzierte Hypoglykämie-Test
ITT	Insulintoleranztest
i.v.	intravenös
k	kortikotrope Achse
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
LBM	lean body mass = Magermaße des Körpers
LDL	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LH	Luteinisierendes Hormon
m	Mann
m <sup>2</sup>	Quadratmeter

MAD	mittlere arterielle Blutdruck
MCT	medium chain triglyceride
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
n	Anzahl der Patienten
ng	Nanogramm
N.s.	nicht signifikant
OGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
PAI-1	Plasminogenaktivator-Inhibitor
PRL	Prolaktin
PrP <sup>C</sup>	Prion Protein cellular
rGH	Rath Growth Factor
rhGH	rekombinantes humanes Wachstumshormon
RNA	Ribonukleinsäure
RO	Roll-over
s	somatotrope Achse
SAE	severe adverse events = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SDS	Standard Deviation Score
SMS	Somatostatin
sys.	systolisch
t	thyreotrope Achse
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
T-H-Ratio	Taille-Hüft-Ratio

TRH	Thyreotropin-Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
WHR	Waist to hip ratio = Taille-Hüft-Ratio
WHtR	Waist to Height Ratio = Taille-zu-Größe-Verhältnis
xULN	upper limit of normal
z.B.	zum Beispiel

## Publikationsliste

**“Effects on metabolic variables after 12-month treatment with a new once-a-week sustained-release recombinant growth hormone (GH: LB03002) in patients with GH deficiency”**

Roemmler J, Gockel A, Otto B, Bidlingmaier M, Schopohl J. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jan; 76(1):88-95.

## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Schopohl für die Überlassung des Themas und für die wissenschaftliche Unterstützung während der gesamten Phase meiner Dissertation.

Außerdem gilt auch mein Dank an Frau PD. Dr. Josefine Römmler-Zehrer, die mich durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung es mir möglich gemacht hat, diese Doktorarbeit zu verwirklichen. Allen Mitarbeitern der neuroendokrinen Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie allen Beteiligten meiner Studien bin ich sehr dankbar.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie, meiner Frau Adriana und unserer gemeinsamen Tochter Olivia, meinen Eltern und meinem Bruder Christian sowie meinem gesamten Freundeskreis, insbesondere Pablo Cruz und Nael, für den moralischen Beistand und Aufmunterung während der letzten Phase bedanken. Ohne euch alle hätte ich es nie geschafft!

Ganz speziell möchte ich mich auch bei Truc Nguyenthanh bedanken, der mich bei der Lektorierung der Arbeit unterstützte.



## Eidesstaatliche Versicherung



### Eidesstattliche Versicherung

Gockel, Andreas

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

#### **Substitution wachstumshormondefizienter Patienten mit einem Depot Wachstumshormonpräparat**

selbständig 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.

Madrid, den 05.12.2022

gez. Andreas Gockel

---

---

Ort, Datum

Unterschrift