

Anhaltende Stimulation der Ausschüttung von Wachstumshormon (GH) und insulinähnlichem Wachstumsfaktor I durch CJC-1295, ein langwirksames Analogon des GH-freisetzenden Hormons, bei gesunden Erwachsenen

Sam L. Teichman, Ann Neale, Betty Lawrence, Catherine Gagnon, Jean-Paul Castaigne und Lawrence A. Frohman

WinPharm Associates (S.L.T., A.N.), Alamo, Kalifornien 94507; ConjuChem, Inc. (B.L., C.G., J.-P.C.), Montreal, Quebec, Kanada; und Abteilung für Endokrinologie, Fachbereich Medizin, Universität von Illinois (L.A.F.), Chicago, Illinois 60612

Hintergrund: Der therapeutische Einsatz von GHRH zur Steigerung der GH-Sekretion ist durch seine kurze Wirkdauer eingeschränkt.

Ziel: Ziel dieser Studie war es, das pharmakokinetische Profil, die pharmakodynamischen Wirkungen und die Sicherheit von CJC-1295, einem langwirksamen GHRH-Analogon, zu untersuchen.

Design: Das Studiendesign umfasste zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien mit steigender Dosierung und einer Dauer von 28 bzw. 49 Tagen.

Durchführung: Die Studie wurde an zwei Prüfzentren durchgeführt.

Teilnehmer: Es wurden gesunde Probanden im Alter von 21 bis 61 Jahren untersucht.

Interventionen: CJC-1295 oder Placebo wurde in der ersten Studie in einer von vier ansteigenden Einzeldosen und in der zweiten Studie in zwei oder drei wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Dosen subkutan verabreicht.

Primäre Endpunkte: Die primären Endpunkte waren die Spitzkonzentration

Konzentrationen und Fläche unter der Kurve von GH und IGF-I; für CJC-1295 wurden standardmäßige pharmakokinetische Parameter verwendet.

Ergebnisse: Nach einer einmaligen Injektion von CJC-1295 kam es zu dosisabhängigen Anstiegen der mittleren GH-Plasmakonzentrationen um das 2- bis 10-fache über einen Zeitraum von 6 Tagen oder länger und der mittleren IGF-I-Plasmakonzentrationen um das 1,5- bis 3-fache über einen Zeitraum von 9–11 Tagen. Die geschätzte Halbwertszeit von CJC-1295 betrug 5,8–8,1 Tage. Nach wiederholter Gabe von CJC-1295 blieben die mittleren IGF-I-Spiegel bis zu 28 Tage lang über dem Ausgangswert. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen berichtet.

Schlussfolgerungen: Die subkutane Verabreichung von CJC-1295 führte bei gesunden Erwachsenen zu einem anhaltenden, dosisabhängigen Anstieg der GH- und IGF-I-Spiegel und erwies sich als sicher und relativ gut verträglich, insbesondere bei Dosierungen von 30 oder 60 µg/kg. Es gab Hinweise auf einen kumulativen Effekt nach wiederholter Gabe. Diese Daten stützen den potenziellen Nutzen von CJC-1295 als Therapeutikum. (*J Clin Endocrinol Metab* 91: 799–805, 2006)

Der Einsatz von Wachstumshormon (GH) zur Behandlung von Kindern mit gestörtem Längenwachstum gilt seit mehr als 50 Jahren als wichtige Therapieform (1). Die unbegrenzte Verfügbarkeit des Hormons, die durch die Einführung von rekombinantem GH in den 1980er Jahren ermöglicht wurde, ermöglichte eine Ausweitung der Zielgruppe auf Erwachsene mit GH-Mangel. Die meisten Erwachsenen, die heute GH erhalten, leiden an einer primären Hypophysenerkrankung mit beeinträchtigter GH-Sekretionskapazität. Die meisten Kinder, die mit GH behandelt werden, weisen jedoch keine Anzeichen einer Hypophysenerkrankung auf; es wird angenommen, dass bei ihnen aufgrund einer neurosekretorischen Dysfunktion des GHRH ein gestörter hypothalamischer Signalmechanismus vorliegt. GH wurde auch zur Therapie von Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt, bei denen die Hypophysenfunktion entweder intakt oder nur geringfügig beeinträchtigt ist, wie beispielsweise bei chronischem Nierenversagen und dem Turner-Syndrom (bei Kindern) sowie bei HIV-bedingtem Wasting sowie bei der Behandlung von Verbrennungen (bei Erwachsenen).

Bei Patienten mit intakter Hypophysenfunktion wurde

Erstmals online veröffentlicht am 13. Dezember 2005

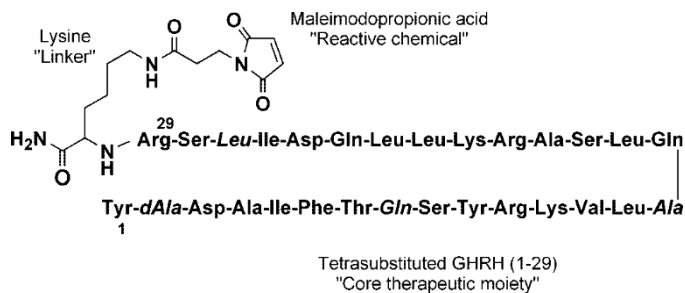
Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; C_{max} , maximale Plasmakonzentration; DAC-GRF, Arzneimittel-Affinitätskomplex-GH-freisetzender Faktor; MPA, Maleimidopropionsäure; T_{max} , Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration.

JCEM wird monatlich von der Endocrine Society (<http://www.endo-society.org>) 799 herausgegeben, der führenden Fachgesellschaft für die Endokrinologie.

Interesse an der Verwendung von GHRH anstelle von GH in der Hoffnung, ein physiologischeres Muster der Gewebeexposition gegenüber GH zu erzielen, als es durch eine einzige tägliche Injektion des Hormons der Fall ist. Tatsächlich deuten mehrere Studien sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen darauf hin, dass mit einer GHRH-Therapie vergleichbare oder nahezu vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können (2–4).

Eine wesentliche Einschränkung bei der therapeutischen Anwendung von GHRH ist jedoch seine kurze Halbwertszeit. Natives GHRH, ein Peptid aus 44 Aminosäuren, hat eine Halbwertszeit von 7 Minuten (5), was sogar noch kürzer ist als die von GH (12 Minuten) (6), sodass tägliche oder sogar noch häufigere Injektionen erforderlich sind. Um diese Einschränkung zu überwinden, wurde mit Polyethylenglykol konjugiertes GHRH untersucht (7). Eine synthetisch modifizierte Form von GHRH wurde an eine reaktive Chemikalie gebunden, die nach subkutaner Verabreichung die Bindung an endogenes Serumalbumin ermöglicht. Die chemische Struktur dieser Verbindung, des Drug Affinity Complex-GH-Releasing Factor (DAC-GRF; CJC-1295, ConjuChem, Inc., Montreal, Kanada), ist in Abb. 1 dargestellt. Die therapeutische Kerngruppe ist GHRH-(1–29)NH₂, die die volle biologische Aktivität von GHRH-(1–44)NH₂ enthält, modifiziert durch die Substitution von vier Aminosäuren, die dazu dienen, die Verbindung widerstandsfähiger gegen proteolytische Spaltung zu machen (im Folgenden als GRF bezeichnet). GRF ist über die

Aminosäure Lysin an eine reaktive Chemikalie [Maleimidopropionsäure (MPA)] gebunden, die an ungepaarte Thiolgruppen (Sulfhydrylgruppen) bindet



Drug Affinity Complex DAC-GRF (CJC-1295)

Abb. 1. Chemische Struktur von CJC-1295 (DAC-GRF). Die therapeutische Kerngruppe ist ein vierfach substituiertes GHRH-(1–29)NH₂. Die substituierten Aminosäuren sind *kursiv* dargestellt. Der Linker ist Lysin, und die reaktive Chemikalie ist Maleimidpropionsäure, die kovalent an das einzige ungepaarte Cystein (Cystein 34) im Serumalbumin bindet.

Gruppen. Die vorherrschende freie Thiolgruppe, die nach parenteraler Verabreichung für eine Bindung zur Verfügung steht, ist das einzelne ungepaarte Cystein (Cystein 34) im Serumalbumin. Mindestens 90 % von CJC-1295 binden auf diese Weise kovalent an Albumin, wobei Spuren Mengen an Fibrinogen und IgG gebunden gefunden wurden. Es wurden keine anderen chemischen Spezies gefunden, die nach der Verabreichung an DAC-GRF gebunden waren (Daten liegen vor, ConjuChem, Inc.). Diese Bindung verlängert die Halbwertszeit des aktiven Pharmakophors, was bei mehreren Tierarten zu einer deutlich verlängerten Wirkdauer führt (8). Darüber hinaus zeigen Studien sowohl an Hunden als auch an Schweinen, dass die physiologische GH-Sekretion aufrechterhalten wird und die IGF-I-Spiegel nach einer einmaligen Verabreichung über mehrere Tage hinweg erhöht sind.

Wir untersuchten die Sicherheit, Verträglichkeit, das pharmakokinetische Profil sowie die Wirkung von CJC-1295 auf die Konzentrationen von GH und IGF-I im Blutkreislauf in zwei randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien mit steigender Dosierung an gesunden erwachsenen Probanden.

Probanden und Methoden

Die Probanden waren gesunde Männer und Frauen im Alter von 21 bis 61 Jahren mit einem Body-Mass-Index von 30 kg/m² oder weniger und IGF-I-Spiegeln im für Alter und Geschlecht normalen Bereich. Ordnungsgemäß konstituierte unabhängige Ethikkommissionen prüften und genehmigten jede der Studien, und vor der Teilnahme wurde von allen Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Studiendesign

Studie 1 war eine aufsteigende, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Einzeldosis-Studie, die bei SFBC International, Inc. (Miami, FL) durchgeführt wurde. Studie 2 war eine aufsteigende, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Mehrfachdosis-Studie, die bei Kendle International BV (Utrecht, Niederlande) durchgeführt wurde.

In Studie 1 wurden vier aufeinanderfolgende Dosiserhöhungsgruppen untersucht. Diese Dosierungen betragen 30 µg/kg (n = 6, fünf mit Wirkstoff und einer mit Placebo), 60 µg/kg (n = 6, fünf mit Wirkstoff und einer mit Placebo), 125 µg/kg (n = 6, fünf mit Wirkstoff und einer mit Placebo) und 250 µg/kg (n = 6, fünf mit Wirkstoff und einer mit Placebo). Eine zusätzliche Kohorte von 18 Probanden (15 mit Wirkstoff und drei mit Placebo) erhielt anschließend 125 µg/kg.

Das Serum-GH wurde am Tag 0 60, 30 und 15 Minuten vor der Verabreichung des Studienmedikaments sowie 15, 30 und 60 Minuten und 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden danach gemessen.

Verabreichung; anschließend alle 8 Stunden an den Tagen 2–3, danach täglich an den Tagen 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 21 und 28. Serum-IGF-I und CJC-1295 wurden an den Tagen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 21 und 28.

In Studie 2 wurden 24 Probanden in eine von vier aufeinanderfolgenden Dosierungskohorten aufgenommen. Gruppe 1 (n = 6, fünf Wirkstoff- und eine Placebo-Behandlung) erhielt zwei Injektionen von 30 µg/kg (Tag 0 und 14), Gruppe 2 (n = 6, fünf Wirkstoff- und eine Placebo-Behandlung) erhielt zwei Injektionen von 60 µg/kg (Tag 0 und 14), Gruppe 3 (n =

6, davon fünf Wirkstoff- und eine Placebo-Injektion) erhielten drei Injektionen à 30 µg/kg (am Tag 0, 7 und 14), und Gruppe 4 (n = 6, davon fünf Wirkstoff- und eine Placebo-Injektion) erhielt

drei Injektionen von 20 µg/kg (Tag 0, 7 und 14). Die Probenentnahme erfolgte ähnlich wie in Studie 1, mit der Ergänzung häufigerer Probenentnahmen vor und nach der Injektion an Tag 7 (nur Gruppen 3 und 4) und 14 sowie einer abschließenden Probenentnahme an Tag 49 bei allen Probanden.

Serielle klinische Bewertungen (Vitalparameter, unerwünschte Ereignisse und körperliche Untersuchung) sowie labortechnische Sicherheitsuntersuchungen (Serumchemie, Hämatologie und Urinanalyse) wurden bis zum Tag 28 in Studie 1 und bis zum Tag 49 in Studie 2 durchgeführt.

Laborverfahren

GH. Das Serum-GH wurde mittels eines Doppelantikörper-RIA (Esoterix Laboratory Services, Inc., Calabasas Hills, CA) bestimmt. Die Empfindlichkeit des Assays betrug

0,3 ng/ml und der Variationskoeffizient betrug 10 %.

IGF-I. Das Serum-IGF-I wurde mittels eines Doppelantikörper-RIA von Esoterix Laboratory Services, Inc. nach Ethanolextraktion und unter Zugabe von IGF-2 als Blockierungsmittel gemessen. Die Assay-Empfindlichkeit betrug 10 ng/ml, und der Variationskoeffizient lag bei 5,4 %. Die Normalbereiche für den Assay sind alters- und geschlechtsspezifisch angepasst.

Andere Hormone. Die Serumkonzentrationen von Cortisol, Prolaktin, TSH und LH wurden bei Patienten, die in Studie 1 60 µg/kg CJC-1295 erhielten, von Esoterix Laboratory Services, Inc. gemessen.

CJC-1295. Die CJC-1295-Konzentrationen im Plasma wurden mittels RIA bei PPD Development, LP (Richmond, VA) gemessen, unter Verwendung eines Kaninchen-Antikörpers gegen (tetrasubstituiertes) GRF-(1–29), gekoppelt an Keyhole-Limpet-Hämocyanin, sowie radiojodiertem GRF-(1–29). Der Antikörper zeigte eine 100-prozentige Kreuzreaktivität mit dem an Albumin gebundenen DAC des tetrasubstituierten GRF-(1–29). Es gab keine Kreuzreaktivität mit nativem GRF-(1–29), nativem GRF-(3–29) oder dem DAC des Fragments 12–29 des tetrasubstituierten GRF. Es bestand eine 25-prozentige Kreuzreaktivität mit freiem (nicht an Albumin gebundenem) tetrasubstituiertem GRF-(1–29). Die untere Nachweisgrenze betrug 0,2 nmol/Liter, und die mittleren Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten lagen bei 5,5 % bzw. 8,2 %.

Pharmakokinetische Analyse. Die pharmakokinetischen Parameter [maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}), Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}) und Fläche unter der Kurve (AUC)] von CJC-1295, GH und IGF-I wurden aus den Konzentrations-Zeit-Werten für jeden Patienten unter Verwendung eines Kompartimentmodells in der Einzeldosis-Studie (WinNonlin Professional Version 4.1, Pharsight Corp., Mountain View, CA) und eines Nicht-Kompartimentmodells in der Mehrfachdosis-Studie (WinNonlin Professional Version 4.0.1) berechnet.

Antikörperbildung. Zur Bestimmung des Vorhandenseins von Antikörpern gegen CJC-1295 wurde ein validierter immunoradiometrischer Test verwendet. Der Anti-CJC-1295-Antikörper wurde in Kaninchen durch Immunisierung mit einem CJC-1295-Analogon [dem tetrasubstituierten GRF-(1–29)] erzeugt, an das an Position 30 ein Cysteinrest angefügt wurde, um eine direkte Konjugation mit Keyhole-Limpet-Hämocyanin zu ermöglichen und das Molekül immunogener zu machen. Dieser Antikörper wurde auch im Assay zur Bestimmung der CJC-1295-Konzentrationen im Plasma verwendet. Bei diesem immunoradiometrischen Assay werden die Röhren mit an inaktiviertem MPA gebundenem CJC-1295 beschichtet. Es wurden Testproben oder affinitätsgereinigte Kaninchen-Anti-CJC-1295-Antikörperkontrollen in Humanserum hinzugefügt. Nach der Inkubation wurden die Röhren gewaschen und mit [¹²⁵I]Protein LA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) versetzt. Nach der Inkubation wurden die Röhren erneut gewaschen, die Radioaktivität in einem Gamma-Zähler bestimmt und die spezifische Bindung der Proben berechnet.

Statistische Auswertung

Für alle pharmakokinetischen Parameter wurden nach Dosisgruppen Mittelwerte und Varianzschätzungen berechnet. C_{max} und die AUC bis zum letzten Probenahmezeitpunkt (AUC_t) wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert, und die AUC-Werte wurden unter Verwendung der linearen Trapezregel berechnet. Unterschiede in den GH- und IGF-I-Spiegeln sowie in der AUC zwischen den Gruppen wurden mittels ANOVA und/oder einseitigem t-Test verglichen; P < 0,05 wurde als signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS Version 8.02 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt.

Da alle teilnehmenden Probanden mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten, wurden alle verfügbaren Daten in die Analysen der Sicherheits-, pharmakokinetischen

und pharmakodynamischen Parametern einbezogen. Mit Ausnahme der AUC-Berechnungen wurde kein Versuch unternommen, fehlende Daten zu schätzen.

Die Probanden, die in allen Dosierungsgruppen jeder Studie Placebo erhielten, wurden für den Vergleich mit den mit dem Wirkstoff behandelten Gruppen zusammengefasst.

Ergebnisse

Probandenmerkmale und Disposition

Die Verteilung der Probanden in den Studiengruppen nach Alter und Geschlecht ist in Tabelle 1 dargestellt. Das durchschnittliche Gesamalter der Probanden in den beiden Studien betrug $49,3 \pm 1,1$ (\pm SE) Jahre (Bereich: 21–61 Jahre), und 44 % der Probanden waren Männer. Obwohl die Dosiskohorten in beiden Studien hinsichtlich Durchschnittsalter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI im Allgemeinen ähnlich waren, waren die Probanden in Gruppe 2 der Studie 2 jünger (Durchschnittsalter 33 Jahre) und 80 % waren Männer. Zwei Probanden in Studie 1 (beide der 125- μ g/kg-Dosiskohorte zugewiesen) und ein Proband in Studie 2 (in Gruppe 2) brachen die Studie vorzeitig ab. Die Probanden in Studie 1 schieden 5 bzw. 22 Tage nach der Verabreichung aufgrund leichter Reaktionen an der Injektionsstelle aus. Der Proband in Studie 2 schied 6 Tage nach dem Auftreten mehrerer leichter Nebenwirkungen nach einer einmaligen Injektion von 30 μ g/kg aus.

Plasmakonzentrationen von CJC-1295

In Studie 1 stieg die mittlere C_{max} von CJC-1295 mit der Dosis an, mit Werten von 2,17, 5,19, 8,16 und 17,1 nmol/Liter in den Gruppen mit Einzeldosen von 30, 60, 125 bzw. 250 μ g/kg (Abb. 2). Die maximalen Wirkstoffkonzentrationen wurden in allen Gruppen zwischen 1 und 1,5 Stunden erreicht. Die mittlere AUC_t in den Dosierungsgruppen von 30, 60, 125 und 250 μ g/kg betrug 143, 355, 669 bzw. 1276 h·nmol/Liter, wobei in den Dosierungsgruppen von 60, 125 und 250 μ g/kg eine Dosisproportionalität beobachtet wurde. Die terminale Eliminationsrate, die systemische Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit der Dosis allmählich an. Die mittlere Halbwertszeit lag im Bereich von 5,8–8,1 Tage; die mittleren systemischen Clearances betragen 0,04, 0,04, 0,05 und

0,05 Liter/h/kg, und die mittleren Verteilungsvolumina betragen in den vier Dosierungsgruppen 8,1, 9,7, 11,6 bzw. 13,8 Liter/kg.

In Studie 2 waren die maximalen CJC-1295-Plasmakonzentrationen nach der Injektion am Tag 7 in den beiden Gruppen, die wöchentliche Injektionen erhielten, um 11–32 % höher als am Tag 0 (Daten nicht gezeigt). Nach der Injektion am Tag 14 waren die maximalen CJC-1295-Konzentrationen in allen vier Gruppen um 29–70 % höher als am Tag 0

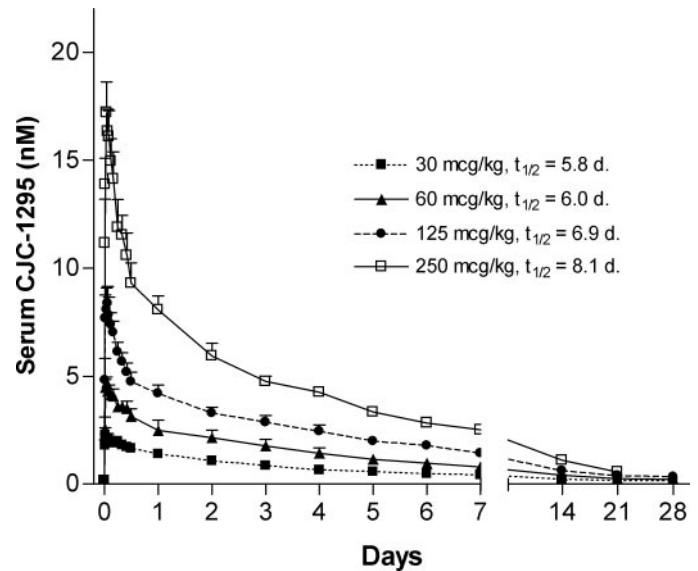


Abb. 2. Plasma-Abklingkurven von CJC-1295 nach einer einmaligen subkutanen Injektion. Dargestellt sind die mittlere Halbwertszeit \pm SD. Die Wirkstoffkonzentrationen waren im Allgemeinen mindestens 12–14 Tage nach der Injektion messbar.

Gruppen. Ähnliche Anstiege der AUC_{0-24h} traten am Tag 7 (12 % bzw. 15 %) in den Gruppen 3 und 4 sowie am Tag 14 in allen vier Dosierungsgruppen (31–57 %) auf. Die AUC-Werte für 0–24 h waren dosisabhängig. Die maximalen Wirkstoffkonzentrationen wurden typischerweise innerhalb von 0,5–2,0 h nach der Injektion erreicht, es bestand jedoch eine hohe individuelle Variabilität. Die Variabilität nahm mit nachfolgenden Dosen zu, schien jedoch nicht dosisabhängig zu sein. Die Wirkstoffkonzentrationen waren über 10–14 Tage messbar. Bei Probanden, bei denen bis zu 14 Tage lang Proben entnommen wurden, lag die geschätzte mittlere Halbwertszeit von CJC-1295 zwischen 5,4 und 9,2 Tagen, und die mittlere Clearance betrug zwischen 1,1 und 3,3 Liter/Stunde. Die pharmakokinetischen Parameter waren unabhängig vom Körpergewicht.

Gewicht.

Serum-GH-Konzentrationen

In Studie 1 lagen die mittleren GH-Konzentrationen vor der Injektion im Bereich von 0,7–1,1 ng/ml. Die mittleren GH-Konzentrationen stiegen nach einer Einzeldosis-Injektion von CJC-1295 bis zum 6. Tag um das 2- bis 10-fache an (Abb. 3A). Im Gegensatz dazu blieben die mittleren GH-Konzentrationen

TABELLE 1. Dosierungen und Verabreichungsschemata der Studienmedikamente mit Angaben zu den Probanden

	Gesamtanzahl	Alter \pm SD	Anzahl der Männer	Anzahl der Frauen	Anzahl der Dosen	Dosierungstage
Studie 1						
Dosis						
30 μ g/kg	5	55 \pm 8	2	3	1	
60 μ g/kg	5	53 \pm 7	2	3	1	
125 μ g/kg	20	50 \pm 6	7	13	1	
250 μ g/kg	5	53 \pm 3	1	4	1	
Gepoolte Placebo-	7	52 \pm 7	3	4	1	
Studie 2						
Dosis						
20 μ g/kg	5	43 \pm 14	3	2	3	Tag 0, 7, 14
30 μ g/kg	5	33 \pm 15	4	1	3	Tag 0, 7, 14
30 μ g/kg	5	40 \pm 11	3	2	2	d 0, 14
60 μ g/kg	5	57 \pm 1	2	3	2	d 0, 14
Gepooltes Placebo	4	51 \pm 13	2	2	2 oder 3	d 0, 14 oder d 0, 7, 14

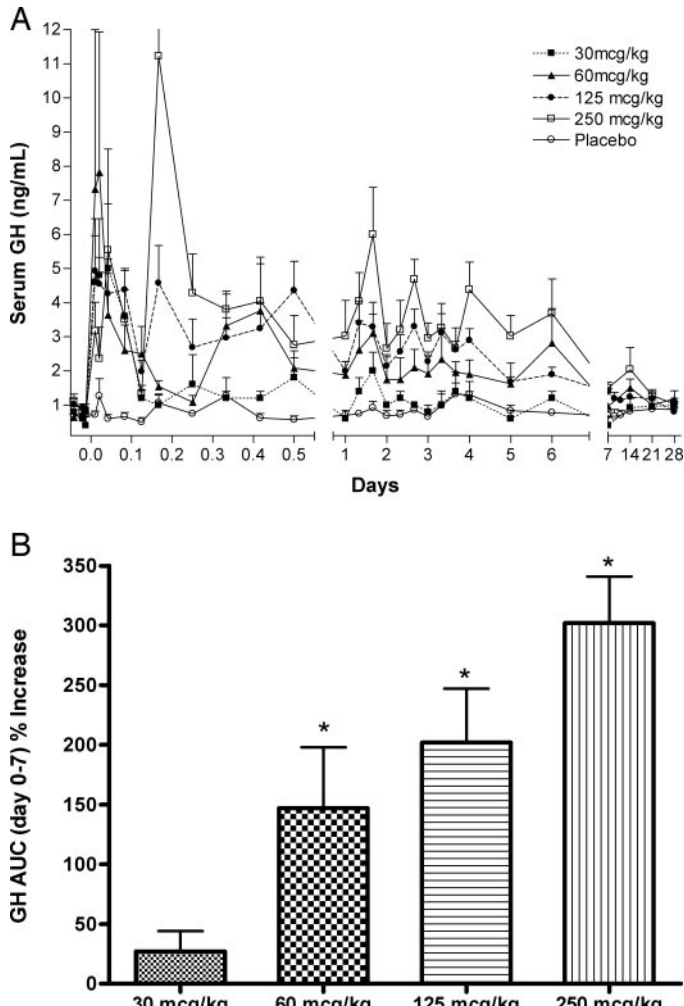


Abb. 3. GH-Reaktionen auf eine einmalige subkutane Injektion von CJC-1295. A: Die Serum-GH-Konzentrationen (Mittelwert \pm SD) sind dargestellt und deuten darauf hin, dass die pulsatile Hormonausschüttung aufrechterhalten bleibt. B: Mittlere GH-AUC_{0-7d}, ausgedrückt als prozentualer Anstieg gegenüber Placebo. *, $P < 0,05$ im Vergleich zu Placebo. Dargestellt sind der Mittelwert \pm SD. Die mittleren maximalen GH-Konzentrationen betragen 6,6, 9,6, 9,9 und 13,3 ng/ml in den Gruppen mit 30, 60, 125 und 250 μ g/kg; Mittelwert

Die AUC-Werte betragen 758, 969, 977 bzw. 1370 ng/ml·h.

in der Placebo-Gruppe stabil. Die mittleren GH-AUC₀₋₇-Werte_d waren dosisabhängig erhöht, wobei jedoch nur die Gruppen, die 60, 125 und 250 μ g/kg erhielten, im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikante Anstiege aufwiesen (Abb. 3B).

Der mediane GH-Spitzenwert trat in beiden Studien in allen Dosierungsgruppen innerhalb von 1 Stunde auf, mit Ausnahme der Gruppe, die eine Einzeldosis von 250 μ g/kg CJC-1295 erhielt, in der der mediane GH-Spitzenwert nach 4 Stunden auftrat. Die mittleren GH-Spitzenwerte waren variabler und traten 0,5–4 Stunden nach der Verabreichung auf. Die Variabilität war weder dosisabhängig noch progressiv.

Serum-IGF-I-Konzentrationen

Die mittleren IGF-I-Konzentrationen vor der Injektion lagen in Studie 1 im Bereich von 123–152 ng/ml. In allen Dosierungsgruppen der Studie 1 blieben die IGF-I-Spiegel nach einer einmaligen Injektion von CJC-1295 über einen Zeitraum von 9–11 Tagen im Vergleich zum Ausgangswert erhöht, und die mittleren Werte stiegen im Vergleich zum Ausgangswert um das 0,5- bis 3-Fache an (Abb. 4A). Mittlere IGF-I

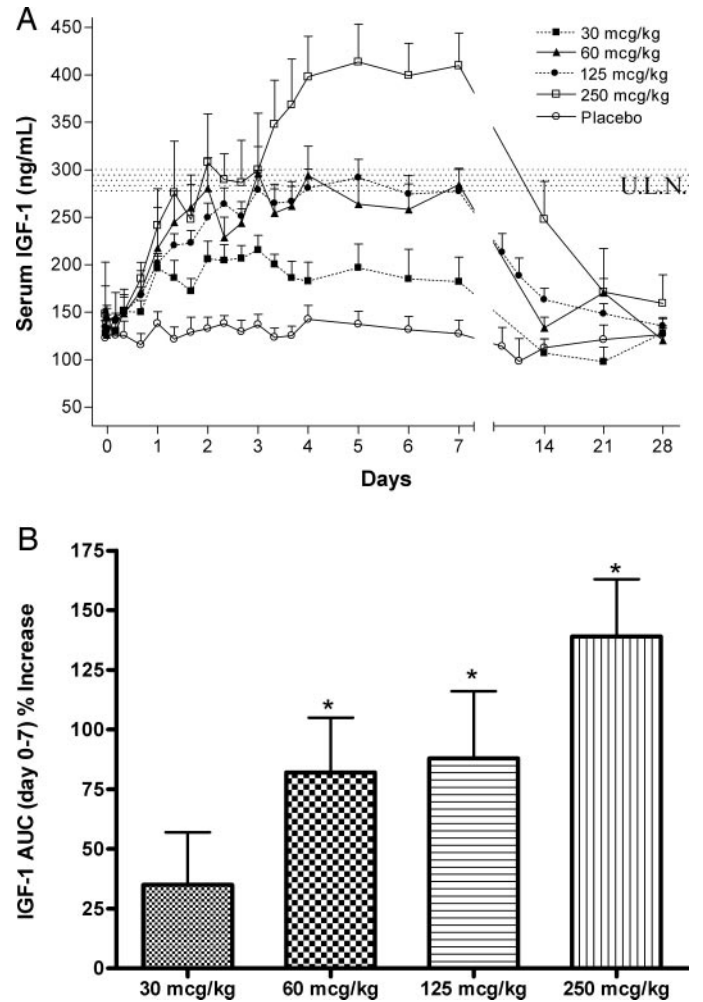


Abb. 4. IGF-I-Reaktionen auf eine einmalige subkutane Injektion von CJC-1295. A: Dargestellt sind die IGF-I-Serumkonzentrationen (Mittelwert \pm SD). B: Mittlere IGF-I-AUC_{0-7d}, ausgedrückt als prozentualer Anstieg gegenüber Placebo. *, $P < 0,05$ im Vergleich zu Placebo. Dargestellt sind der Mittelwert \pm SD. Der schraffierte Bereich markiert die Obergrenze des Normalbereichs (U.L.N.) für alters- und geschlechtsangepasste Kohorten. Die mittleren Maximalwerte der IGF-I-Konzentrationen betragen 232, 319, 328 und 435 ng/ml in den Gruppen mit 30, 60, 125 und 250 μ g/kg; die mittleren AUC betragen 91, 127, 119 bzw. 172 μ g/ml·h.

Die AUC₀₋₇-Werte_d waren dosisabhängig erhöht und erreichten in den Gruppen, die 60, 125 und 250 μ g/kg erhielten, im Vergleich zum Ausgangswert statistische Signifikanz (Abb. 4B). Die IGF-I-Spiegel überschritten die alters- und geschlechtsbereinigten Normalbereiche nur bei Probanden, die 250 μ g/kg CJC-1295 erhielten. Im Gegensatz dazu blieben die mittleren IGF-I-Spiegel in der Placebo-Gruppe während desselben Zeitraums relativ stabil. Die Zeit bis zum Erreichen der höchsten IGF-I-Spiegel war dosisabhängig und trat 2–3 Tage nach Verabreichung der drei niedrigsten Dosen auf, bei der höchsten Dosis jedoch erst 4 Tage später. Die IGF-I-Spiegel blieben bis zu 7 Tage lang auf einem Plateau, danach sanken sie allmählich in Richtung des Ausgangswertes. Bei Patienten, die die beiden höchsten Dosen erhielten, blieben die IGF-I-Spiegel nach der Injektion mindestens 2 Wochen lang erhöht.

In Studie 2 stiegen die mittleren IGF-I-Spiegel innerhalb von 8 Stunden nach der CJC-1295-Injektion an und blieben bis zum 28. Tag über den Ausgangswert (Abb. 5). In allen mit CJC-1295 behandelten Gruppen blieben die mittleren IGF-I-Werte vor der zweiten und/oder dritten Dosis über den Ausgangswert, wobei dies jedoch erst ab dem 28. Tag statistisch signifikant war

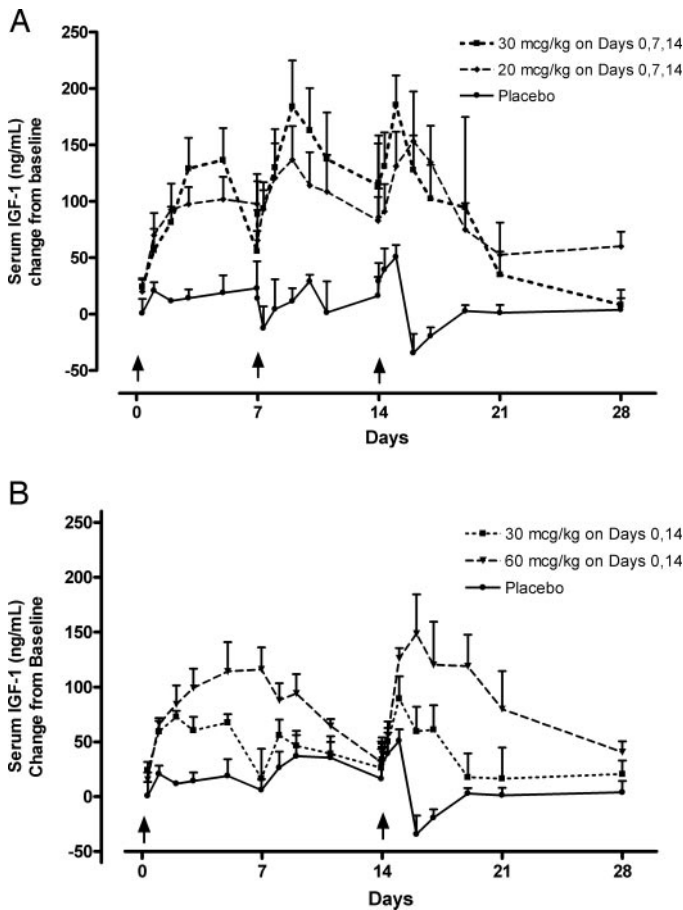


Abb. 5. IGF-I-Reaktionen auf multiple subkutane Injektionen von CJC-1295. Dargestellt sind die IGF-I-Konzentrationen im Serum (Mittelwert \pm SE). Die Pfeile kennzeichnen die Injektionstage. A: Veränderungen der IGF-I-Spiegel im Serum nach drei wöchentlichen Injektionen von CJC-1295 oder Placebo. B: Veränderungen der IGF-I-Serumspiegel nach zwei zweiwöchentlichen Injektionen von CJC-1295 oder Placebo. Sowohl in A als auch in B ist für die Zeiträume von Tag 0–7 und 14–21 die gesamte zusammengefasste Placebo-Gruppe ($n = 4$) dargestellt, da alle diese Probanden an den Tagen 0 und 14 Placebo-Injektionen erhielten. In A sind für den Zeitraum von Tag 7–14 nur die beiden Probanden dargestellt, die am Tag 7 Placebo-Injektionen erhielten (*d. h.* drei wöchentliche Injektionen). In B sind für den Zeitraum von Tag 7–14 nur die beiden Probanden dargestellt, die am Tag 0 und 14 Placebo-Injektionen erhielten (*d. h.* zwei zweiwöchentliche Injektionen).

nur für Gruppe 4 ($P < 0,03$ für Gruppe 4 und $P < 0,07$ für Gruppe 3, nach dem gepaarten t-Test). Die maximalen IGF-I-Spiegel nach der zweiten und/oder dritten Injektion waren zunehmend höher als nach der ersten Injektion (Daten nicht gezeigt). Zudem war die T_{max} für IGF-I nach den nachfolgenden Injektionen zunehmend kürzer (Daten nicht gezeigt).

Die mittleren AUC_{0-7d} und AUC_{0-14d} für IGF-I waren in Gruppe 2 (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$) im Vergleich zu Gruppe 1 (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) signifikant erhöht ($P = 0,041$ bzw. $P = 0,043$) und waren in beiden Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant höher ($P = 0,003$ bzw. $P = 0,005$). Mittlere

AUC_{0-7d} , AUC_{7-14d} und AUC_{14-21d} waren alle signifikant

in Gruppe 3 (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) höher als in Gruppe 4 (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$; $P = 0,010$, $P = 0,020$ bzw. $P = 0,026$).

Abgesehen vom Alter wurden keine signifikanten Prädiktoren für die IGF-I- oder GH-, einschließlich Geschlecht, Ausgangsgewicht oder Body-Mass-Index sowie Lipid- oder Glukosewerte, beobachtet.

Andere hormonelle Wirkungen

Nach einer einmaligen Injektion von CJC-1295 (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$) kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Serumspiegel von Cortisol, Prolaktin, TSH oder LH, was die Spezifität von CJC-1295 für die GH-Sekretion bestätigt (Daten nicht gezeigt).

Sicherheit

In der Einzeldosis-Studie wurden unerwünschte Ereignisse bei 33 (94 %) bzw. zwei (29 %) Probanden in der Wirkstoff- bzw. der Placebo-Gruppe gemeldet; alle waren von leichter bis mäßiger Schwere, und keines erforderte eine medizinische Intervention zur Behebung. Reaktionen an der Injektionsstelle (Reizung, Erythem, Verhärtung, Schmerzen oder Juckreiz) traten vorübergehend (bis zu mehreren Stunden) bei etwa 70 % der Probanden auf, die CJC-1295 erhielten, und selten bei Probanden, die Placebo erhielten. Reaktionen an der Injektionsstelle waren nach höheren Dosen tendenziell schwerer und/oder langanhaltender, wobei die verbleibende Induration bis zu 5 Tage andauerte. Keine lokale Reaktion überschritt einen Durchmesser von 10 cm, und alle klangen spontan ab. Vorübergehende urtikarielle Hautausschläge an der Injektionsstelle traten bei fast 30 % der Probanden auf und waren nicht dosisabhängig. Weitere bei aktiv behandelten Probanden berichtete unerwünschte Ereignisse waren Kopfschmerzen (63 %), Durchfall (43 %) und systemische vasodilatatorische Reaktionen (Hitzewallungen, Wärmegefühl und vorübergehende Hypotonie; 30 %); alle traten bei höheren Dosen (125 oder 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) häufiger auf. Kopfschmerzen und Durchfall traten gelegentlich zu verschiedenen Zeitpunkten während der 7 Tage nach der Verabreichung auf. Von diesen unerwünschten Ereignissen trat nur Kopfschmerzen in der Placebo-behandelten Gruppe auf (14 %). Insgesamt waren die bei 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ beobachteten unerwünschten Ereignisse von mäßiger Schwere und klangen nach einigen Stunden spontan ab, während die Dosis von 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CJC-1295 als gut verträglich angesehen wurde.

Reaktionen an der Injektionsstelle (Reizung, Erythem, Verhärtung, Schmerzen oder Juckreiz) wurden bei allen aktiv behandelten Probanden in Studie 2 berichtet; alle waren von leichter Ausprägung. Die Reaktionen hatten einen Durchmesser von bis zu 10 cm. Ein leichtes Erythem an der Injektionsstelle ($<2-3$ cm) wurde bei drei von vier mit Placebo behandelten Probanden (75 %) berichtet, ebenso wie Verhärtung und Urtikaria ($<1-2$ cm; 25 %). Hautrötungen traten nur bei aktiv behandelten Probanden auf, traten innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion auf und klangen innerhalb von 1–2 Stunden ab. Die Häufigkeit von Hautrötungen war dosisabhängig, mit einer Häufigkeit von 40 % nach niedrig dosierten und 100 % nach hoch dosierten Injektionen.

Weitere unerwünschte Ereignisse waren vorübergehender weicher Stuhl/Durchfall (Häufigkeit von 45 % bzw. 100 % in den 125- und 250- $\mu\text{g}/\text{kg}$ -Gruppen), Kopfschmerzen (nicht dosisabhängig und je nach Dosisgruppe zwischen 20 und 80 %) sowie Übelkeit oder Bauchschmerzen (20 %). Von diesen unerwünschten Ereignissen trat nur Kopfschmerzen in der Placebo-behandelten Gruppe auf (14 % in Studie 1 und 50 % in Studie 2).

Die Inzidenz und der Schweregrad aller unerwünschten Ereignisse waren geschlechtsunabhängig. Es gab keine konsistenten Veränderungen der Laborwerte im Blut oder Urin, einschließlich der Glukosewerte und Leberfunktionsuntersuchungen sowie bei den elektrokardiographischen Befunden. Bei Probanden, die das aktive Studienmedikament erhielten, wurde keine signifikante Antikörperbildung festgestellt.

Ein einzelner Proband in Studie 2 berichtete über leichte, vorübergehende (sich innerhalb von <24 h vollständig und spontan zurückbildende) unwillkürliche Beinmuskulaturkontraktionen und einen gewissen Koordinationsverlust nach der

die die zweite zweiwöchentliche Injektion von 30 µg/kg erhielten. Bei zwei Probanden traten nach der ersten Injektion von 30 µg/kg vorübergehender Schwindel und Hypotonie auf, die spontan abklangen und nach den nachfolgenden Injektionen von CJC-1295 nicht wieder auftraten.

Diskussion

Dieser Bericht beschreibt die Sicherheit, das pharmakokinetische Profil und die pharmakodynamischen Wirkungen von CJC-1295, einem synthetischen Analogon von GHRH, das nach der Verabreichung dauerhaft und kovalent an Serumalbumin bindet. Die Ergebnisse der Einzeldosis- und Mehrfachdosis-Studien zeigen eine verlängerte Halbwertszeit von CJC-1295 (~6–8 Tage) nach subkutaner Verabreichung, wobei messbare Wirkstoffkonzentrationen für 10–13 Tage nach Einzel- oder Mehrfachdosen vorliegen. Zudem gab es eindeutige Hinweise auf eine dosisabhängige und anhaltende biologische Wirkung, wobei erhöhte GH- und IGF-I-Serumkonzentrationen nach Einzeldosen von CJC-1295 mindestens 6 bzw. 14 Tage anhielten. In der Mehrfachdosierungsstudie zeigte sich nach zwei oder drei wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Injektionen von CJC-1295 ein kumulativer Effekt, wobei bei den meisten Probanden am Tag 14 erhöhte GH- und IGF-I-Spiegel über dem Ausgangswert vorlagen. CJC-1295 war sicher und wurde im Allgemeinen gut vertragen, insbesondere bei Dosierungen von 30 und 60 µg/kg.

Die Behandlung mit humanem GH besteht in der Regel aus einer einzigen täglichen Injektion des Hormons, was zu vorübergehend überphysiologischen Spiegeln führt, gefolgt von einem Absinken auf den Ausgangswert. Da jedoch die physiologische pulsatile Natur der GH-Sekretion nicht nachgebildet wird, kann dies optimale therapeutische Wirkungen verhindern und zu einigen der Nebenwirkungen beitragen, die selbst bei normalen IGF-I-Serumspiegeln beobachtet wurden. Im Gegensatz dazu stimulieren Injektionen oder Infusionen von GHRH die pulsatile Freisetzung von GH (9, 10), doch die kurze Plasmahalbwertszeit (7 min) (5) macht GHRH für den therapeutischen Einsatz unpraktisch. Daher birgt die Verfügbarkeit eines GHRH-Präparats mit anhaltender Wirkung ein bedeutendes therapeutisches Potenzial.

Die Halbwertszeit von CJC-1295 war, wie aus präklinischen Tierstudien (8) vorhergesagt, im Vergleich zu der von nativem GHRH deutlich verlängert und lag in der Einzeldosis-Studie zwischen 5,8 und 8,1 Tagen sowie in der Mehrfachdosis-Studie zwischen 5,4 und 9,2 Tagen. Die Spitzenkonzentrationen wurden typischerweise innerhalb von 2 Stunden nach der Injektion erreicht und nahmen über mehrere Tage hinweg langsam exponentiell ab. Die Abklingraten waren nicht dosisabhängig, obwohl die CJC-1295-Konzentrationen im Serum proportional zur injizierten Dosis waren. In der Mehrfachdosierungsstudie waren C_{\max} und AUC_{0-24h} am Tag 7 um 17 % höher als am Tag 0 und am Tag 14 um 30–70 % höher als am Tag 0.

Die Verabreichung von Einzeldosen von CJC-1295 führte in allen Dosierungsgruppen zu einem 2- bis 10-fachen Anstieg der mittleren Serum-GH-Spiegel, der dosisabhängig war und bis zu 6 Tage anhält. Ebenso wurde bei allen Dosierungen ein dosisabhängiger Anstieg der mittleren IGF-I-Serumspiegel beobachtet, der im Bereich vom 1,5- bis 3-fachen lag und bis zu 14 Tage anhält. Die Verabreichung aufsteigender Mehrfachdosen von CJC-1295 führte zu erhöhten GH-Spiegeln, ähnlich denen, die nach einer Einzeldosis beobachtet wurden.

Im Gegensatz dazu zeigten die Erhöhungen der IGF-I-Spiegel einen progressiven Effekt im Zeitverlauf, insbesondere bei Probanden, die alle 7 Tage CJC-1295 erhielten. Die Ergebnisse der Mehrfachdosierungsstudie deuten sowohl auf einen kumulativen pharmakokinetischen Effekt hin [d. h. das Fortbestehen erhöhter

erhöhten IGF-I-Spiegeln vor der Dosierung in allen Dosierungsgruppen mit Ausnahme von Gruppe 1 (d. h. zwei Injektionen von 30 µg/kg)] als auch auf einen Hypophysen-Priming-Effekt (d. h. zunehmend höhere C_{\max} und zunehmend kürzere T_{\max} nach serieller Dosierung). Die Daten deuten darauf hin, dass ein Mindestdosierungsintervall von 7 Tagen angemessen erscheint. Das am besten geeignete Dosierungsintervall wird auf der Grundlage der tatsächlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus längerfristigen therapeutischen Studien bei Patienten mit verschiedenen klinischen Erkrankungen bestimmt.

In keiner der beiden Studien wurden schwerwiegende unerwünschte Wirkungen berichtet. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse bei Probanden, die CJC-1295 erhielten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, bestehend aus vorübergehenden Schmerzen, Schwellungen und Verhärtungen, die manchmal von einer lokalen Urtikaria begleitet waren. Reaktionen an der Injektionsstelle waren bei höheren Dosierungen tendenziell schwerer und/oder langanhaltender. Kopfschmerzen, Durchfall und Hitzewallungen wurden ebenfalls beobachtet, gelegentlich begleitet von vorübergehender und leichter Hypotonie, traten jedoch vor allem bei höheren Dosierungen auf.

Nebenwirkungen erschweren den Einsatz von GH bei der Behandlung von HIV-assoziierten Stoffwechselstörungen wie Auszehrung und Lipodystrophie. Obwohl eine Erhöhung der täglichen GH-Dosis von 1 auf 6 mg mit dosisabhängigen Vorteilen einhergeht (11–13), sind Dosen von 2–3 mg/Tag oder mehr mit Ödemen, Gelenkschmerzen und Glukoseintoleranz verbunden. Diese Nebenwirkungen können zu einer Dosislimitierung führen. In den aktuellen Studien traten bei keinem der Probanden diese Nebenwirkungen auf. Zukünftige klinische Studien zu dieser Erkrankung werden bestätigen, ob die Verwendung von GHRH anstelle von GH diese Probleme umgehen kann, wie in jüngsten Veröffentlichungen nahegelegt wurde (4, 14).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine einmalige subkutane Verabreichung von CJC-1295 bei gesunden Probanden über einen Zeitraum von fast zwei Wochen zu einem anhaltenden Anstieg der Serumspiegel von GH und IGF-I führte. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Verabreichung von CJC-1295 führte zu einer Stimulation der GH- und IGF-I-Sekretion für mindestens 7 Tage. Sowohl Einzel- als auch Mehrfachdosen von CJC-1295 über einen Zeitraum von 2 Wochen waren sicher und wurden im Allgemeinen gut vertragen, insbesondere bei Dosen von 30 und 60 µg/kg. Zukünftige Studien sind angezeigt, um den klinischen Nutzen einer Behandlung mit CJC-1295 bei Patienten mit intakter GH-Sekretionskapazität zu bewerten.

Danksagungen

Eingegangen am 11. Juli 2005. Angenommen am 6. Dezember 2005.

Alle Korrespondenz und Anfragen nach Nachdrucken bitte richten an: Dr. Lawrence A. Frohman, Section of Endocrinology, Department of Medicine, University of Illinois, 1819 West Polk Street (M/C 640), Chicago, Illinois 60612. E-Mail: frohman@uic.edu.

Diese Arbeit wurde von ConjuChem, Inc. (Montreal, Kanada) unterstützt.

Literaturhinweise

1. Raben MS 1958 Behandlung eines Hypophysen-Zwergwuchses mit menschlichem Wachstumshormon. J Clin Endocrinol Metab 18:901–903
2. Brain C, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CGD 1989 Einsatz kontinuierlicher subkutaner Infusionen von Wachstumshormon-freisetzendem Hormon (GHRH (1–29)NH₂) zur Steigerung der Wachstumshormonausschüttung und zur Förderung des Wachstums. Acta Paediatr Scand 78:109–113
3. Thorne M, Rochiccioli P, Colle M, Lanes R, Grunt J, Galazka A, Landy H, Eengrand P, Shah S 1996 Die einmal tägliche subkutane Wachstumshormon-freisetzende Hormontherapie beschleunigt das Wachstum bei Kindern mit Wachstumshormonmangel im ersten Jahr der Therapie. Geref International Study Group. J Clin Endocrinol Metab 81:1189–1196
4. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Torriani M, Kisko J, Grinspoon S 2004 Wachstumshormon-freisetzendes Hormon bei HIV-infizierten Männern mit Lipodystrophie: eine randomisierte kontrollierte Studie. JAMA 292:210–218
5. Frohman LA, Downs TR, Williams TC, Heimer EP, Pan Y-CE, Felix AM 1986 Schneller enzymatischer Abbau des Wachstumshormon-freisetzenden Hormons durch

- Plasma in vitro und in vivo zu einem biologisch inaktiven, am N-Terminus gespaltenen Produkt. *J Clin Invest* 78:906–913
6. **Bright GM, Veldhuis JD, Iranmanesh A, Baumann G, Maheshwari H, Lima J** 1999 Bewertung der Wachstumshormon (GH)-Sekretion: Evaluierung eines zusammengesetzten pharmakokinetischen Modells, das mehrere Komponenten des GH-Inputs unterscheidet. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3301–3308
 7. **Munafa A, Nguyen TXQ, Papasouliotis O, Le'cuelle H, Priestley A, Thorner MO** 2005 Mit Polyethylenglykol konjugiertes Wachstumshormon-freisetzendes Hormon ist langwirksam und stimuliert GH bei gesunden jungen und älteren Probanden. *Eur J Endocrinol* 153:249–256
 8. **Benquet C, Castaigne J-P, Pham K, Robitaille M, Frohman LA:** CJC-1295 (DAC-GRF), ein langwirksames GRF-Analogon, verstärkt die pulsatile GH-Sekretion, erhöht die IGF-I-Spiegel und stellt das lineare Wachstum wieder her. Programm der 86. Jahrestagung der Endocrine Society, New Orleans, LA, 2004, S. 491 (Abstract P3-109)
 9. **Webb CB, Vance ML, Thorner MO, Perisutti G, Thominet J, Rivier J, Vale W, Frohman LA** 1984 Plasma-Wachstumshormonreaktionen auf konstante Infusionen von humanem pankreatischem Wachstumshormon-freisetzendem Faktor: intermittierende Sekretion oder Abschwächung der Reaktion. *J Clin Invest* 74:96–103
 10. **Vance ML, Kaiser DL, Evans WS, Furlanetto R, Vale W, Rivier J, Thorner MO** 1985 Pulsierende Wachstumshormonausschüttung bei gesunden Männern während einer kontinuierlichen 24-Stunden-Infusion von humanem Wachstumshormon-freisetzendem Faktor (1-40). *J Clin Invest* 75:1584–1590
 11. **Andersen O, Haugaard SB, Flyvbjerg A, Andersen UB, Orskov H, Madsbad S, Nielsen JO, Iversen J** 2004 Niedrig dosiertes Wachstumshormon und das mit dem humanen Immundefizienz-Virus assoziierte Lipodystrophie-Syndrom: eine Pilotstudie. *Eur J Clin Invest* 34:561–568
 12. **Engelson ES, Glesby MJ, Mendez D, Albu JB, Wang J, Heymsfield SB, Kotler DP** 2002 Wirkung von rekombinantem humanem Wachstumshormon bei der Behandlung der viszeralen Fettansammlung bei HIV-Infektion. *J Acquired Immune Defic Syndr* 30:379–391
 13. **Burgess E, Wanke C** 2005 Einsatz von rekombinantem humanem Wachstumshormon bei HIV-assoziiertes Lipodystrophie. *Curr Opin Infect Dis* 18:17–24
 14. **Falutz J, Allas S, Kotler D, Thompson M, Koutkia P, Albu J, Trottier B, Routy J-P, Cote P, Abribat T, Grinspoon S** 2005 Eine placebokontrollierte Dosisfindungsstudie zu einem Wachstumshormon-freisetzenden Faktor bei HIV-infizierten Patienten mit abdominaler Fettansammlung. *AIDS* 19:1279–1287

Das JCEM erscheint monatlich im Verlag der Endocrine Society (<http://www.endo-society.org>), der führenden Fachgesellschaft für die Endokrinologie.