

Klinik für Innere Medizin I – Gastroenterologie, Hepatologie,
Ernährungs- und Altersmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. S. Schreiber
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**UNTERSUCHUNGEN ZU PHARMAKOKINETIK, PHARMAKO-
DYNAMIK UND VERTRÄGLICHKEIT VON DEGARELIX
BEI PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER LEBERFUNKTION**

Inauguraldissertation zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
MACIEJ Piotr IZBICKI
aus Warschau / Polen

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Hinrichsen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 24.10.2012

gez.

Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.....	1
2. Patienten und Methoden.....	6
2.1. Versuchsdurchführung.....	6
2.2. Patienten.....	9
2.3. Methoden.....	11
2.3.1. Blutdruck- und Herzfrequenzmessung.....	11
2.3.2. Elektrokardiographie.....	11
2.3.3. Bioanalytik.....	12
2.4. Statistik.....	13
3. Ergebnisse.....	14
3.1. Demographische Daten.....	14
3.2. Körperliche Untersuchung, EKG, Herzfrequenz- und Blutdruckmessung.	15
3.3. Auswertung der Laborparameter.....	15
3.4. Pharmakokinetische Resultate.....	16
3.5. Pharmakodynamische Resultate.....	21
3.6. Unerwünschte Arzneimittelwirkung.....	23
4. Diskussion.....	24
5. Zusammenfassung.....	28
6. Literatur.....	30
7. Abkürzungsverzeichnis.....	34
8. Anhang.....	36
9. Danksagung.....	48
10. Lebenslauf	49

1. EINLEITUNG

Das Prostata-Carcinom (PCa) ist mit 25 % der häufigste Tumor bei Männern in Deutschland (Batzler et al., 2008) und nach dem Lungenkrebs dritthäufigste Krebstodesursache beim Mann (Paul et al., 2008). Die Prognose des Prostata-Carcinoms ist relativ gut mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von 87 %. (Batzler et al., 2008).

Beim fortgeschrittenen PCa mit oder ohne symptomatische Metastasen ist die Hormontherapie bzw. Androgenentzugstherapie der Standard in der palliativen Behandlung (Paul et al., 2008; Pfitzmaier et al., 2009). Daneben ist die Hormontherapie eine sinnvolle Option bei Patienten, die wegen Alter und Komorbidität für kurative Therapieformen (radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie oder Brachytherapie und aktive Überwachung) ungeeignet sind (Loblaw et al., 2007). Auch das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie sollte primär mittels Hormontherapie behandelt werden (Pfitzmaier et al., 2009).

Bereits 1941 konnte Huggins durch Kastration nachweisen, dass Prostatakarzinomzellen einen Androgenstimulus für ihr Wachstum benötigen (Huggins et al., 1941). Androgene werden zu 95 % im Hoden und zu 5 % in den Nebennieren produziert. Die Testosteronsynthese in den Leydigzellen wird hypothalamisch-hypophysär reguliert mit einem negativen Rückkopplungsmechanismus (Abb.1). Über Stimulation des Hypothalamus kommt es zur Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Ein GnRH-Puls stimuliert die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse, welches zu einer erhöhten Testosteronproduktion im Hoden führt. Ziel der Androgenentzugstherapie ist die Senkung des Serum-Testosterons auf Kastrationsniveau ($< 0,5$ ng/ml) (Byar und Corle, 1988) entweder chirurgisch oder medikamentös und die Ausschaltung der wachstumsstimulierenden Androgenwirkung auf die Tumorzelle durch Blockade des Androgenrezeptors (Seidenfeld et al., 2000).

Die bilaterale Orchiektomie ist zwar die am schnellsten wirksame Behandlungsform, wird wegen ihrer negativen psychologischen Effekte und dem Nachteil der Irreversibilität heute aber nur selten angewendet (Paul et al., 2008).

Nach der Entdeckung von nativem GnRH und dessen Isolierung und Charakterisierung als Dekapeptid (Schally, 1971) wurden durch den Einbau von zwei synthetischen rechtsdrehenden Aminosäuren analoge Verbindungen mit agonistischer Wirkung entwickelt. Diese synthetisch hergestellten GnRH-Agonisten unterscheiden sich vom nativen GnRH durch eine 100 – 200fach höhere Rezeptoraffinität und eine längere Halbwertszeit. Seit 1985 ist die Gabe von GnRH-Agonisten Standardtherapie zum Androgenentzug. Auf diesem Wege wird eine ähnliche Wirkung erzielt wie durch bilaterale Orchiektomie, d.h. ein langfristiger Testosteronabfall im Serum auf Kastrationsniveau.

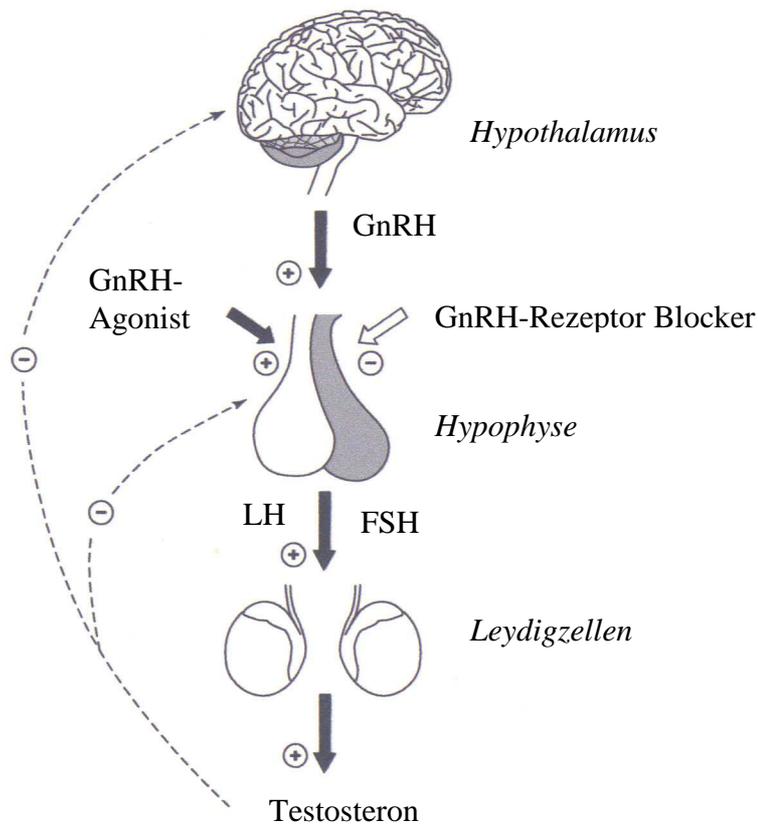


Abb.1: Schematische Darstellung der Regulation der Testosteron-Synthese über die Hypothalamus-Hypophysen-Testes-Achse (nach Tornøe et al., 2006).

GnRH wird aus dem Hypothalamus freigesetzt und stimuliert die Hypophyse, LH und FSH zu synthetisieren und auszuschütten. LH wiederum regt die Testosteron-Produktion in den Leydig-Zellen im Hoden an. Testosteron übt eine negative Feedback-Kontrolle auf die hypothalamische GnRH-Sekretion aus. GnRH-Agonisten stimulieren primär die Testosteron-Produktion mittels LH, während GnRH-Rezeptor-Blocker eine schnelle Suppression von LH und Testosteron bewirken.

Das lässt sich durch den Rückkopplungsmechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Testes-Achse erklären (Conn und Crowley, 1994) (Abb.1). Die Dauerstimulation durch kontinuierliche Verabreichung von GnRH (im Gegensatz zum pulsatilen Stimulus durch natives GnRH) bewirkt langfristig eine Reduktion der Zahl der GnRH-Rezeptoren (Down-Regulation) und eine Suppression der GnRH-Synthese und -Sekretion (Desensitivierung von Hypophyse und Hypothalamus). Das führt nach ca. 1 – 3 Wochen zur Unterdrückung der Synthese und Sekretion von LH und damit zur Abnahme des Serumtestosterons. Zu Beginn der Therapie mit GnRH-Agonisten (wie Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin) kann es via LH zu einem vorübergehenden Anstieg des Serumtestosterons in den supraphysiologischen Bereich kommen (Höchstwert von 150 % am 8. Tag) (Trachtenberg et al., 2001). Dieses sog. „Flare-up-Phänomen“ sollte durch eine vorgeschaltete 4-wöchige Antiandrogen-Behandlung (mit Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid) abgefangen werden (Weckermann, 2004). Anderenfalls können sich die Symptome des metastasierten PCa durch Stimulation des Tumorwachstums verschlechtern, wie Knochenschmerz, Rückenmarkskompression, obstruktive Miktionsbeschwerden u.a. (Bubley, 2001). Der Vorteil dieser Therapieform ist die Reversibilität der Behandlung. Durch intermittierenden Androgenentzug können charakteristische Nebenwirkungen der Hormontherapie (sog. Androgenentzugssyndrom) minimiert werden (Paul et al., 2008).

Die Effektivität einer Monotherapie mit Antiandrogenen (z.B. Bicalutamid) wird zumindest im metastasierten Stadium mit hoher Tumorlast geringer eingeschätzt als diejenige von GnRH-Agonisten oder bilateraler Orchiektomie (Payne, 2006).

Eine interessante Alternative zu den GnRH-Agonisten sind die GnRH-Antagonisten, die von der Molekülstruktur her wesentlich komplexer als die Agonisten, d.h. in der Aminosäuresequenz durch 5 – 7 synthetische Aminosäuren modifiziert sind (Jiang et al., 2001) (Anhang A: Beispiel Degarelix). GnRH-Antagonisten blockieren die GnRH-Rezeptoren an den gonadotropen Zellen der Hypophyse kompetitiv und verhindern dadurch die Stimulation durch einen nativen GnRH-Puls. Ohne initialen „Flare-Up-Effekt“ kommt es innerhalb von 8 – 24 Stunden zu einer schnellen, dosisabhängigen und reversiblen Abnahme der LH- und Testosteron-Serumkonzentration (Weckermann, 2004). Vorteile gegenüber den GnRH-Agonisten sind der schnelle Wirkungseintritt, die bessere Compliance, kein „Flare-up-Risiko“ und damit keine Notwendigkeit, die Therapie mit Antiandrogenen zu kombinieren und dadurch niedrigere Nebenwirkungen und geringere Kosten.

Nachteile der GnRH-Antagonisten der ersten Generation sind das Risiko teilweise schwerwiegender allergischer Reaktionen sowie pharmakologische Einschränkungen durch geringe Wasserlöslichkeit und das Fehlen lang wirkender Depotpräparate.

Degarelix (FE200486) gehört neben Ganirelix, Cetrorelix und Abarelix zur neuen Generation von GnRH-Antagonisten, die verträglichere Substanzen mit höherer Wasserlöslichkeit sind (Jiang et al., 2001). Im Vergleich zu Abarelix, Ganirelix, Cetrorelix und Azalin B zeigt Degarelix im Tierexperiment eine längere Wirkungsdauer (Broqua et al., 2002). Nach subkutaner Injektion wird *in vivo* ein subkutanes Gel-Depot gebildet, aus dem Degarelix langsam in die Blutzirkulation freigesetzt wird. Damit läßt sich die über mehrere Wochen anhaltende klinische Wirkung von Degarelix erklären. Degarelix ist aktuell als 1-Monats-Depot-Form verfügbar. In Tierstudien kann Degarelix sowohl die Plasmaspiegel von Testosteron als auch das Tumorwachstum auf ähnliche Werte reduzieren wie eine operative Kastration (Principalle et al., 2007 und Broqua et al., 2002). Eine klinische Phase III-Studie hat bei Patienten mit PCa gezeigt, dass Degarelix in seiner Wirksamkeit auf Plasmaspiegel von Testosteron und PSA einer Standard-Hormontherapie mit Leuprorelin nicht unterlegen ist (Klotz et al., 2008). Degarelix bewirkt sogar eine schnellere Senkung von Testosteron und PSA als Leuprorelin. Jedoch treten bei subkutaner Injektion mit Degarelix (240 mg als Initialdosis und nachfolgende Dosen von 80 mg pro Monat) öfter negative Nebenwirkungen auf als mit Leuprorelin (Injektionsreaktionen: 40 % vs < 1 % und Schüttelfrost: 4 % vs 0 %) (Klotz et al., 2008). Im Gegensatz zu Abarelix werden unter Degarelix keine systemisch allergischen Reaktionen beschrieben (1,1 % vs 0 %) (Klotz et al., 2008; Gittelman et al., 2008; Van Poppel et al., 2008).

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen des klinischen Zulassungsverfahrens durchgeführt. Ziel war es, die Pharmakokinetik und Sicherheit von Degarelix an männlichen Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Gesunden zu untersuchen. Tierstudien haben gezeigt, dass ca. 50 % einer Degarelix-Dosis über die Galle in den Stuhl eliminiert wird. Klinische Studien mit gesunden Männern weisen daraufhin, dass bis zu 82 % von Degarelix über das hepato-biliäre System und der Rest über die Nieren ausgeschieden werden (Ferring, 2005). Da die Substanz über die Leber und mittels Endopeptidasen im Intestinum abgebaut wird, ist es wichtig, Degarelix an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu untersuchen.

Die Food and Drug Administration (FDA) und die europäische Arzneimittelkommission (EMA) empfehlen eine pharmakokinetische Prüfung von Medikamenten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion bereits bei Überschreitung eines hepatischen Ausscheidungsanteils von 20 % (FDA, 2003; EMA, 2005).

Wenn Degarelix bei Patienten mit Prostatakarzinom und gleichzeitiger Leberfunktionsstörung eingesetzt wird, könnten die Parameter der Pharmakokinetik verändert sein und eine Dosisreduktion bei niedrigerer Lebermetabolisierungsrate notwendig werden.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Versuchsdurchführung

Es handelt sich um eine offene kontrollierte klinische Phase II Studie, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens der Prüfsubstanz Degarelix im Institut für klinische Pharmakologie in Kiel (später Clinical Research Services – Kiel GmbH) in Zusammenarbeit mit der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Schleswig-Holstein durchgeführt wurde.

Die Studie wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geprüft und genehmigt. Zudem hat die Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein in Bad Segeberg die Studiendurchführung für ethisch, wissenschaftlich und berufsrechtlich unbedenklich erklärt. Alle Studienteilnehmer haben schriftlich eingewilligt, an dieser Studie teilzunehmen.

Bis Mai 2006 lagen Daten von 1144 Patienten aus verschiedenen klinischen Studien vor. Degarelix wurde bisher gut vertragen und das Sicherheitsrisiko für Studienteilnehmer wurde als niedrig eingestuft (Ferring, 2006).

In parallelen Gruppen sollte die Pharmakokinetik und Sicherheit von Degarelix bei Männern mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit normaler Leberfunktion untersucht werden. Um vergleichbare Gruppen zu erhalten, wurden alle Patienten nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert (Tabelle 3 und 4 siehe 2.2.). Zuerst wurde die Gruppe mit leicht eingeschränkter Leberfunktion mit Degarelix behandelt und bezüglich Sicherheit untersucht. Ein positives Ergebnis sollte die anschließende Behandlung der Gruppe mit moderat eingeschränkter Leberfunktion rechtfertigen.

Das Studiendesign wird in Tabelle 1 gezeigt. Die Untersuchung umfasste eine Screening-Periode (Tag –21 bis –2) vor der Dosierung mit einer ausführlichen Eingangsuntersuchung und Auswahl der Studienteilnehmer. Nach festgestellter Eignung begann am Abend des Tages –1 die stationäre Phase, die bis zum Tag 3 dauerte.

Tabelle 1: Studiendesign

	Screening	Stationäre Phase		Follow-up
Besuch	1	2		3
Tag	-21 bis -2	-1	0 bis 3	7 - 9
Behandlung			Tag 0 1,0 mg Degarelix i.v	

Am Tag 0 wurde um ca. 9.00 Uhr morgens eine intravenöse Dosis Degarelix (FE200486) (1 mg oder 14,3 µg/kg bei 70 kg Körpergewicht) über eine einstündige Infusion verabreicht (200 ml einer 5 % Glukoselösung). Während der Infusion wurden die Personen kontinuierlich mittels EKG überwacht. Am Tag 7 wurde eine ausführliche Abschlussuntersuchung durchgeführt.

Tabelle 2 zeigt den Studienablauf im Einzelnen. Es wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, EKG, Blutdruck und Herzfrequenz aufgezeichnet sowie Blut-, Urin- und Stuhlproben abgenommen. Parameter zur Pharmakokinetik von Degarelix und zur Pharmakodynamik von Testosteron und LH, zum Metabolismus von Degarelix und Sicherheitsparameter wurden vor der Dosierung und bis 72 Stunden nach der Dosierung sowie am Studienende (Tag 7) gemessen.

Um Messungenauigkeiten zu vermeiden, sollten die Versuchspersonen an den Tagen vor, während und nach Dosisapplikation auf Koffein, Alkohol, Tabak und Grapefruitsaft verzichten. An den Studientagen wurden standardisierte Mahlzeiten gereicht. Die Versuchspersonen wurden zusätzlich aufgefordert, sich ab Tag -7 bis Studienende nicht sportlich zu betätigen.

Tabelle 2: Studienablauf

Tätigkeiten/Prozeduren	1 Screening	2 Internierte Phase		3 Follow-up
Tage	Tag -21 bis -2	Tag -1	Tag 0 bis 3	Tag 7
Patienteneinwilligung	X			
Einschluss/Ausschluss Kriterien	X	X		
Anamnese	X			
Demografie	X			
Urin Drogenscreening	X	X		
Atemalkoholtest		X		
Größe	X			
Körpergewicht	X	X		
Körperliche Untersuchung	X			X
Serologie	X			
Child-Pugh Klassifizierung (nur Patienten)	X	X		
Creatinin Clearance (nur Patienten)	X			
Klinische Beobachtung		X	X ¹	
12-Kanal EKG	X		X ²	X
Vitalzeichen (Puls, Blutdruck, orale Temperatur)	X		X ³	X
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X
Klinische Chemie, Hämatologie, Hämostase, Urinanalyse	X	X	X ⁴	X
Pharmakokinetik von Degarelix (Proben)			X ⁵	
Pharmakokinetik der Metabolite (Proben)			X ⁶	
Pharmakodynamik (LH und Testosteron)			X ⁷	
Blutprobe (LH als Backup)	X		X ⁸	X
Urinsammlung (Degarelix und Metabolite)			X ⁹	
Stuhlproben (Metabolite)			X ¹⁰	
Gabe von Degarelix			X ¹¹	
Gesamtverträglichkeit				X

¹ Klinische Beobachtung während der stationären Phase

² Pre-dose, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h und 24h post dose, in Verbindung mit 3-Kanal EKG Monitoring während der Infusion des Versuchsstoffes (1h Dauer)

³ Pre-dose, 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min und 24 h dose

⁴ 24h post dose

⁵ Plasma: Pre-dose, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 1h, 1h 30 min, 2h, 3h, 4h, 4h 30 min, 5h, 5h 30 min, 6h, 7h, 8h, 9h, 12h, 16h, 24h, 36h, 48h, 60h und 72h post dose: Prüfung des Plasmas auf gebundenes / ungebundenes Degarelix: 1h und 12h post dose

⁶ Plasma: pre-dose, 4h, 12h, 36h und 72h post dose

⁷ Pre-dose, 6h, 12h, 24h, 36h, 48h und 72h post dose

⁸ 72h post dose

⁹ Pre-dose, 0-3h, 3-6h, 6-12h, 12-24h, 24-48h und 48-72h post dose (Urinproben für Pharmakokinetik von Degarelix samt Metaboliten)

¹⁰ Nach Infusionsbeginn mindestens 72h Sammlung von Stuhl

¹¹ Tag 0, Beginn der einstündigen Infusion um ca. 09:00 Uhr morgens

2.2. Patienten

In diese Studie wurden insgesamt 24 Männer im Alter von 18 bis 75 Jahren eingeschlossen: 8 Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Grad A), 8 Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Grad B) und 8 gesunde Probanden mit normaler Leberfunktion. Die Schweregrade der Einschränkung der Leberfunktion wurden nach der Child-Pugh-Klassifikation eingeteilt (Child and Turcotte 1964; Pugh, Murray-Lyon et al. 1973) (Anhang B: Tabelle 11). Vor Studienbeginn wurden die Studienteilnehmer nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt (siehe unten), damit alle Basis-Patientendaten außer der Leberfunktion vergleichbar waren. Insbesondere wurden die gesunden Probanden den Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion bezüglich Alter (± 10 Jahre) und Körpergewicht ($\pm 10\%$) angepaßt.

Tabelle 3: Einschlusskriterien

A: für alle Studienteilnehmer
1. Männlich
2. Alter von 18-75 Jahre
3. negative HIV-1- und HIV-2-Serologie
B: zusätzlich für Gesunde
1. BMI von 18-30 kg/ m ²
2. negative Hepatitis B- (HBV) und Hepatitis C- (HCV) Serologie
3. Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Blutuntersuchung, Urinstatus
C: zusätzlich für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
1. BMI von 18-34 kg/m ²
2. Körpergewicht von 50-100 kg
3. Stabile Leberfunktionsstörung im milden Stadium (Child-Pugh score ≤ 6 ; Grad A) seit 90 Tagen oder moderaten Stadium (Child-Pugh score 7-9; Grad B) seit 30 Tagen
4. Diagnose einer hepatischen Dysfunktion aufgrund einer Leberzirrhose mit Nachweis durch Biopsie, Sonographie, CT oder MRT vor Screening

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

A: für alle Studienteilnehmer
1. ernsthafte Allergien
2. Überempfindlichkeit gegenüber Degarelix
3. Klinischer Zustand oder Operation, wodurch Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung der Prüfsubstanz beeinflusst werden kann
4. Alkoholabusus, Drogenmissbrauch
5. Raucher
6. hoher täglicher Kaffeekonsum (> 5 Tassen täglich)
7. signifikanter Blutverlust in den vergangenen Monaten
8. Psychische Instabilität oder Verständigungsprobleme
9. Vorausgegangene Degarelix-Einnahme
10. Krebsdiagnose innerhalb der letzten 10 Jahre außer behandeltes Basalzellkarzinom und squamöses Hautkarzinom
B: zusätzlich für Gesunde
1. Klinisch signifikante renale, hepatische, gastrointestinale, kardiovaskuläre, psychiatrische, immunologische, endokrine oder metabolische Erkrankung oder Erkrankung von Muskeln und Skelett
2. Einnahme von Medikamenten innerhalb der letzten 2 Wochen bzw. 5 HWZen des Wirkstoffs
C: zusätzlich für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
1. Behandeltes Leberkarzinom innerhalb der letzten 2 Jahre
2. schwankende oder sich schnell verschlechternde Leberfunktion mit entsprechenden klinischen Symptomen und Laborparametern innerhalb der Screening-Phase (d.h. fortgeschrittener Aszites, infizierter Aszites, Fieber, aktive gastrointestinale Blutung)
3. Klinisch signifikante Veränderung in Dosisregime benötigter Medikamente innerhalb der letzten 2 Wochen vor Screening Phase
4. Akute Lebererkrankung bedingt durch Infektion oder Medikamententoxizität
5. Schwere portale Hypertension
6. Primär biliäre Zirrhose
7. Biliäre Störung oder andere Ursachen der Leberfunktionsstörung, die nicht mit parenchymaler Erkrankung und/oder Lebererkrankung zu tun haben
8. Schwere hepatische Enzephalopathie (Grad > 2)
9. Fortgeschrittener Aszites
10. Diagnose einer Speiseröhrenblutung innerhalb letzter 3 Monate
11. Thrombozytenwert < $45 \times 10^9 /l$ und/oder Hämoglobin < 90 g/l
12. signifikante Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance < 50ml/min nach Cockcroft-Gault) (Cockcroft and Gault 1976)
13. frühere Lebertransplantation

2.3. Methoden

2.3.1. Blutdruck- und Herzfrequenzmessung

Um eine standardisierte Blutdruck- und Herzfrequenzmessung zu gewährleisten, wurde ein automatisches Messgerät (Spot Vital Signs 420, Welch Allyn-Schiller 52000, Stade, Deutschland) benutzt. Der Studienteilnehmer hatte vor der Messung fünf Minuten mit leicht angehobenem Oberkörper halbliegend zu ruhen.

2.3.2. Elektrokardiographie

Ein 12-Kanal EKG-Gerät (AT 10, Schiller, Deutschland) wurde mit einer Papiergeschwindigkeit von 25 mm/sec benutzt. Dabei mussten Rhythmus, PR-Intervall (ms), Herzfrequenz (Schläge/min), QRS-Intervall (ms), QTc-Intervall (ms) und die QRS-Achse (°) dokumentiert werden.

In liegender Position wurden

- die bipolaren Ableitungen nach Einthoven (I, II, III),
- die unipolaren Ableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF) und
- die unipolaren Ableitungen nach Wilson (V1 - V6)

aufgezeichnet.

Die kontinuierliche EKG-Überwachung während der Dosierung wurde mit einem „Patienten Monitoring System“ durchgeführt (Gerätetyp: Cardioswiss CM-8, Schiller AG, Schweiz).

2.3.3. Bioanalytik

Als wichtigster Parameter wurde die Degarelix-Konzentration im Plasma gemessen. Die primären Endpunkte der Untersuchung waren die pharmakokinetischen Parameter (AUC , AUC_t und C_{max}) von Degarelix. Diese wurden durch nichtkompartimentelle Analyse (NCA) der Degarelix-Konzentrations-Zeitkurven bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren die Fraktionen von gebundenem und ungebundenem Degarelix im Plasma und die nach intravenöser Infusion im Urin ausgeschiedene Degarelix-Konzentration. Schließlich wurden die Metabolitenverteilung von Degarelix in Plasma, Urin und Stuhl und Sicherheitsparameter bis zu 72 Stunden nach Degarelix-Infusion und bei der Abschlußuntersuchung gemessen.

Die Bioanalyse von Degarelix in Plasmaproben (gebundenes und ungebundenes) wurde durch die Covance Laboratories Ltd., Harrogate, UK mittels UPLC-Massenspektrometrie (Anhang C) durchgeführt. Die quantitative Messung von Degarelix im Urin führte Ferring Pharmaceuticals A/S mittels Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) durch. Die Metabolitquantifizierung in Plasma, Urin und Stuhl erfolgte durch die Drug Bioanalysis & Metabolism, Ferring Pharmaceuticals A/S (Ferring, 2006).

Zur pharmakodynamischen Beurteilung wurden Testosteron- und LH-Konzentrationen im Plasma bestimmt. Die quantitative Messung von Testosteron und LH wurde durch Esoterix Endocrine Sciences, Calabasas Hills, CA, USA durchgeführt. Die Proben wurden mittels Massenspektrometrie und Immunchemolumineszenz analysiert. Das LKF (Laboratorium für Klinische Forschung GmbH, Raisdorf, Deutschland) führte die Untersuchungen der Parameter zur Überprüfung der Patientensicherheit (klinische Chemie, Gerinnung, Hämatologie) durch. Urinalysen, Alkoholtests und Urindrogentests erfolgten hausintern im CRS-Kiel.

2.4. Statistik

Die statistische Analyse wurde von der Statistik-Abteilung der Fa. Ferring Pharmaceuticals A/S in Kopenhagen, Dänemark durchgeführt. Pharmakokinetische Parameter für Degarelix in Plasma (AUC , AUC_t , C_{max} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, CL , V_z und % AUC extrapoliert) und Urin (A_e , CL_R , CL_{NR}) wurden durch nichtkompartimentelle Analyse mit Hilfe der Software Win NonLin[®] Pro (Pharsight Corporation, USA) berechnet.

Unterschiede pharmakokinetischer Parameter zwischen Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Testgruppen) und gesunden Probanden (Kontrollgruppe) wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) untersucht, d.h. die logarithmisch transformierten geometrischen Mittelwerte von AUC -, AUC_t - und C_{max} wurden analysiert. So wurden Punktschätzungen für die Differenz der Mittelwerte des kleinsten Quadrats und das zugehörige 90 % Konfidenzintervall (CI) von AUC -, AUC_t - und C_{max} zwischen Testgruppen und Kontrollgruppe ermittelt.

Die durchschnittliche Bioäquivalenz der Profile zwischen Testgruppen und Kontrollgruppe sollte mittels Nullhypothese und Alternativhypothese geprüft werden. Die Studienannahme und Alternativhypothese keines Effekts der Leberfunktionsstörung wurde als richtig beurteilt, wenn das 90 % Konfidenzintervall (CI) für die Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte von AUC , AUC_t und C_{max} zwischen Testgruppen und Kontrollgruppe vollständig in den Bereich von 0,8 bis 1,25 hineinfiel. Gruppenvergleiche wurden mit Hilfe des Student's T-Test oder des Mann-Whitney Rank Sum Tests durchgeführt. Unterschiede wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ war. Die sekundären pharmakokinetischen Parameter (CL , V_z und $t_{1/2}$) wurden dementsprechend statistisch ausgewertet.

Die Beziehung zwischen Leberfunktion (Bilirubin, Albumin und Protrombinzeit) und pharmakokinetischen Parametern (AUC , AUC_t , C_{max} , CL , CL_{NR} , V_z und $t_{1/2}$) wurde entweder mittels eines linearen oder nicht linearen Regressionsmodells untersucht.

Weiterhin wurden die pharmakodynamischen Parameter (Plasmaspiegel von Testosteron und LH) mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.

3. ERGEBNISSE

Nach Dosierung der Patientengruppe mit milder Leberfunktionsstörung und Zwischenanalyse bestanden keine Sicherheitsbedenken gegen die Fortsetzung der Studie mit Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion.

3.1. Demographische Daten

Wie in Tabelle 5 gezeigt, waren die demographischen Daten der Patientengruppen mit Leberfunktionsstörungen ähnlich und vergleichbar mit denjenigen der Kontrollgruppe, d.h. gesunden Probanden.

Tabelle 5: Demographische Daten des Studienkollektivs

		Personen mit leicht eingeschränkter Leberfunktion	Personen mit moderat eingeschränkter Leberfunktion	Gesunde Probanden	Gesamt
		N¹²=8	N=8	N=8	N=24
Alter (Jahre)	Mittel (SD ¹³)	48,5 (4,34)	50,6 (11,40)	48,5 (9,77)	49,2 (8,70)
	Min/Max	41,0/55,0	36,0/68,0	34,0/62,0	34,0/68,0
Größe (m)	Mittel (SD)	1,84 (0,062)	1,80 (0,078)	1,80 (0,034)	1,81 (0,062)
	Min/Max	1,74/1,94	1,68/1,88	1,75/1,84	1,68/1,94
Gewicht (kg)	Mittel (SD)	92,1 (8,97)	87,6 (15,8)	87,4 (13,2)	89,0 (12,6)
	Min/Max	72,2/99,6	54,0/99,5	59,1/98,7	54,0/99,6
BMI (kg/m ²)	Mittel (SD)	27,2 (1,74)	27,1 (4,59)	27,0 (3,70)	27,1 (3,39)
	Min/Max	23,8/29,5	19,1/34,0	18,4/29,6	18,4/34,0

¹² N = Anzahl der Versuchspersonen

¹³ SD = Standardabweichung

3.2. Körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm, Herzfrequenz- und Blutdruckmessung

Bei der körperlichen Untersuchung wurden keine Veränderungen gefunden. In den Gruppen der Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten sich klinische Zeichen je nach Schweregrad der hepatischen Dysfunktion. Während des Studienverlaufs wurden keine klinisch signifikanten EKG-Veränderungen festgestellt.

Auch das EKG-Monitoring während der Medikamentengabe wies keine anormalen Veränderungen auf, die auf ein Sicherheitsrisiko hindeuten könnten.

Durchschnittliche Werte vom systolischen und diastolischen Blutdruck sowie von der Pulsrate bei der Voruntersuchung und 24 Stunden nach Dosierung werden in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Gemessene Vitalparameter

		Leicht eingeschränkte Leberfunktion	Moderat eingeschränkte Leberfunktion	Gesunde Probanden
		N=8	N=8	N=8
Syst. Blutdruck	Mittel Baseline (SD)	126 (18,4)	122 (15,5)	126 (8,46)
in mm Hg	Mittlere Veränderung ¹⁴	-1,13	-2,86	-0,875
Diast. Blutdruck	Mittel Baseline (SD)	72,6 (10,6)	71,6 (10)	70,9 (8,41)
in mm Hg	Mittlere Veränderung ¹⁴	5,13	-2,15	1,25
Puls	Mittel Baseline (SD)	74,5 (6,97)	68,4 (13,2)	70,1 (8,89)
in bpm	Mittlere Veränderung ¹⁴	-6,5	-2	-0,75

Wie erwartet, blieben Puls und Blutdruck vor, während und nach der Medikation unverändert.

3.3. Auswertung der Laborparameter

Bei 20 von 24 Studienteilnehmern wurden von der Norm abweichende Leberwerte gemessen. Diese waren auf die zugrunde liegenden Grunderkrankungen der Patienten zurückzuführen, die bereits bei der Voruntersuchung bekannt waren.

¹⁴

gemessen 24h nach Dosierung

Sechs Patienten mit milder Leberfunktionsstörung und alle acht Probanden der moderaten Gruppe wiesen Werte außerhalb des Referenzbereiches auf. Dazu zählten: AST, ALT, GGT, Gesamtprotein, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase und Albumin. Auch in der Kontrollgruppe fielen sechs Probanden mit erhöhten Werten von ALT und Bilirubin auf, die sich später spontan normalisierten. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits früher beschrieben und entsprachen den Erwartungen (Ferring 2005).

Die gemessenen hämatologischen Parameter entsprachen den zu erwartenden Veränderungen bei einer Leberzirrhose, wie z.B. Leukopenie und Thrombopenie bedingt durch ein Hyperspleniesyndrom bei postaler Hypertension. Es handelte sich hier um keine sicherheitsrelevanten Veränderungen.

Alle Elektrolytwerte waren unauffällig und Normabweichungen lagen im akzeptablen Rahmen. Zusammenfassend lagen alle gemessenen Laborparameter im erwarteten Bereich, wenn man die hier untersuchte Patientenpopulation berücksichtigt.

3.4. Pharmakokinetische Resultate

Als primäre Endpunkte der Untersuchung wurden pharmakokinetische Parameter von Degarelix, wie die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC), der Flächenanteil bis zum Zeitpunkt t (AUC_t) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), aus den Daten von allen 24 Studienteilnehmern bestimmt (Tabelle 7). Die Gruppen mit leichten und mittelschweren Leberfunktionsstörungen zeigten niedrigere Mittelwerte von AUC, AUC_t und C_{max} als die Kontrollgruppe mit Gesunden.

Tabelle 7: Primäre pharmakokinetische Parameter

	Gesunde		Leicht eingeschränkte Leberfunktion		Moderat eingeschränkte Leberfunktion	
	N	Mittel (CV%) ¹⁵	N	Mittel (CV%)	N	Mittel (CV%)
AUC [h*ng/ml]	8	319 (14)	8	289 (14)	8	267 (22)
AUC _t [h*ng/ml]	8	303 (15)	8	271 (15)	8	247 (21)
C _{max} [ng/ml]	8	57,2 (8)	8	47,9 (21)	8	39,7 (13)

Im Gruppenvergleich war C_{max} bei milden und moderaten Leberfunktionsstörungen signifikant niedriger als bei Gesunden (Tabelle 8). Die Unterschiede in AUC und AUC_t waren nur zwischen der Gruppe mit moderater Leberfunktionsstörung und der Kontrollgruppe statistisch signifikant. Keines der 90 % Konfidenzintervalle fiel vollständig in den durch die Kontrolldaten vorgegebenen Bereich von 80 – 125 % hinein.

Tabelle 8: Gruppenvergleich für primäre pharmakokinetische Parameter

Parameter	N	Vergleich	Schätzung (90% CI)	P-Wert
AUC [h*ng/ml]	8	Mild vs Gesund	90,7 (78,0; 105)	0,2764
	8	Moderat vs Gesund	83,6 (71,9; 97,2)	0,0534
AUC _t [h*ng/ml]	8	Mild vs Gesund	89,6 (77,2; 104)	0,2151
	8	Moderat vs Gesund	81,5 (70,3; 94,6)	0,0279
C _{max} [ng/ml]	8	Mild vs Gesund	83,7 (73,6; 95,3)	0,0280
	8	Moderat vs Gesund	69,4 (61,0; 79,0)	<0,0001

Die sekundären Endpunkte (% extrapoliertes AUC, t_{max}, t_{1/2}, V_z, CL, CL_R, CL_{NR} und A_e) von Degarelix werden in Tabelle 9 als Mittelwerte gezeigt (Definitionen siehe Tabelle 9). Hier fällt auf, dass die gesamte systemische Clearance (CL) und das Verteilungsvolumen in der terminalen Phase (V_z) für die Gruppen mit milder und moderater Einschränkung der Leberfunktion höher waren als für Gesunde. Bei den übrigen Parametern sind keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. Nach intravenöser Degarelix-Dosis wurde eine Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) von 16 h für Gesunde sowie 18,9 h und 17,9 h für die Gruppe mit milden und moderaten Leberfunktionsstörungen bestimmt.

¹⁵ Die Daten werden als geometrische Mittelwerte (% Variationskoeffizient) angegeben

Tabelle 9: Sekundäre pharmakokinetische Parameter

Parameter	Gesunde		Milde Leberfunktionsstörung		Moderate Leberfunktionsstörung	
	N	Mittel (SD)	N	Mittel (SD)	N	Mittel (SD)
% extrap AUC	8	5,01	8	6,20	8	7,34
t_{\max} [h]	8	1,01 (0,02)	8	0,969 (0,088)	8	1,00 (0,00)
λ_z [1/h]	8	0,042	8	0,037	8	0,039
$t_{1/2}$ [h]	8	16,0 ¹⁾	8	18,9 ¹⁾	8	17,9 ¹⁾
V_z [l]	8	78,9 (16,9)	8	95,9 (13,2)	8	99,4 (15,4)
CL [l/h]	8	3,17 (0,47)	8	3,49 (0,48)	8	3,84 (0,89)
CL _R [l/h]	8	0,981 (0,142)	8	ND ¹⁶⁾	8	1,16 (0,56)
CL _{NR} [l/h]	8	2,19 (0,41)	8	ND	8	2,68 (0,48)
A _e [mg]	8	0,312 (0,042)	8	ND	8	0,293 (0,084)

% extrap AUC: % AUC bestimmt durch Extrapolation auf letzte messbare Konzentration; t_{\max} : Zeit der maximal beobachteten Konzentration C_{\max} ; λ_z : Konstante 1. Grades, die mit terminalem Teil der Konzentrations-Zeit-Kurve assoziiert ist; $t_{1/2}$: Eliminationshalbwertszeit; V_z : Verteilungsvolumen in terminaler Phase; CL: gesamte systemische Clearance; CL_R: renale Clearance; CL_{NR}: nicht renale Clearance; A_e: unverändert im Urin ausgeschiedene Degarelix-Menge.

Für CL, V_z und $t_{1/2}$ wurde ein statistischer Gruppenvergleich durchgeführt (Tabelle 10).

Tab.10: Gruppenvergleich für sekundäre pharmakokinetische Parameter CL, V_z und $t_{1/2}$

	N	Vergleich	Schätzung (90% CI ¹⁷⁾)
CL (min/max)	8	Mild vs Gesund	110 (94,9, 128)
	8	Moderat vs Gesund	120 (103, 139)
V_z (min/max)	8	Mild vs Gesund	123 (106, 143)
	8	Moderat vs Gesund	127 (110, 148)
$t_{1/2}$ (min/max)	8	Mild vs Gesund	112 (93,4, 134)
	8	Moderat vs Gesund	107 (89,1, 127)

Nur CL für Männer mit moderat eingeschränkter Leberfunktion war signifikant höher als für Gesunde. V_z war sowohl bei milden als auch moderaten Leberfunktionsstörungen signifikant höher als bei Gesunden. In Bezug auf $t_{1/2}$ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit milder oder moderater Leberfunktionsstörung und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

¹⁶⁾ ND (not done) = aus technischen Gründen nicht ermittelt

¹⁷⁾ Konfidenzintervall (CI)

Eine Auftrennung der Clearance (CL) in renale und nicht-renale Clearance (CL_R und CL_{NR}) zeigte eine ähnliche Verteilung auf Gesunde und Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion (Tabelle 9). In beiden Gruppen lag CL_R bei ca. 30 %. Auch die Menge von unverändert im Urin ausgeschiedenem Degarelix (A_e) war bei Gesunden und Patienten mit moderaten Leberfunktionsstörungen ähnlich hoch (Tabelle 9). Für Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion lagen keine entsprechenden Messdaten vor.

Eine potenzielle Beziehung zwischen Leberfunktion (Bilirubin, Albumin und aPTT) und pharmakokinetischen Parametern (AUC , AUC_t , C_{max} , CL , CL_R , CL_{NR} , V_z und $t_{1/2}$) wurde mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Albumingehalt im Blut einen signifikanten Einfluß auf $t_{1/2}$ hatte ($p=0,012$). Je geringer der Albumingehalt im Blut war, um so niedriger waren C_{max} und $t_{1/2}$. Diese einzige Korrelation zwischen Leberfunktion und Pharmakokinetik von Degarelix wurde jedoch als klinisch nicht relevant betrachtet, weil kein signifikanter Unterschied in $t_{1/2}$ zwischen den Studiengruppen festgestellt werden konnte.

Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Proteinbindung. Der Anteil Degarelix, der eine Stunde nach der Dosierung an Protein gebunden war, lag für alle Gruppen ähnlich hoch und betrug 88 %, 91 % und 87 % für Gesunde sowie Patienten mit leichter und moderater Einschränkung der Leberfunktion. Auch 4 – 12 Stunden nach Dosierung bis zum maximalen Therapieeffekt, blieb die freie ungebundene Degarelixfraktion im Plasma mit ca. 10 % unverändert. Abbildung 2 zeigt sehr ähnliche Kinetiken der Plasmabindung für Gesunde und beide Gruppen mit Leberfunktionsstörungen.

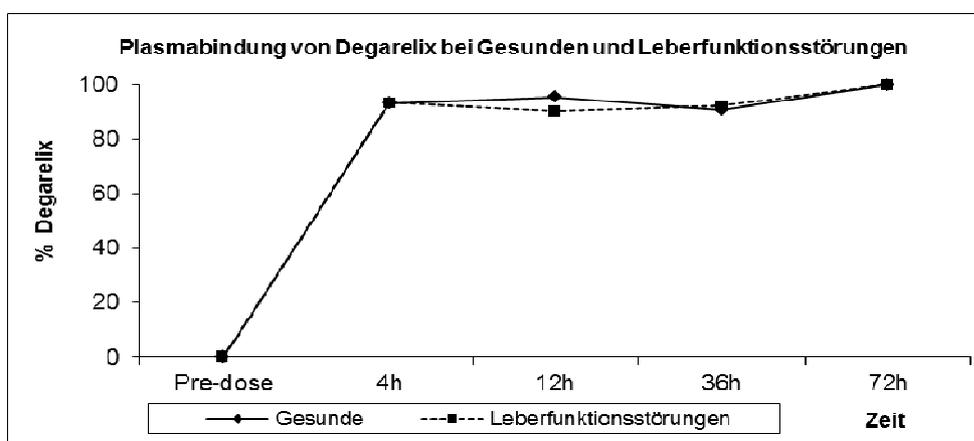


Abb. 2: Kinetik der Plasmabindung für Gesunde und Patienten mit Leberfunktionsstörungen (auf der Basis der Plasmaanalyse berechnete Durchschnittswerte (Ferring, 2006))

Im Urin wurde Degarelix zu 70 % in unveränderter Form und der Rest (30 %) als Metabolite ausgeschieden. Es wurden drei Metabolite (FE 200486) (1-4), (FE 200486) (1-5) und (FE 200486) (1-6) nachgewiesen. Die Exkretionsprofile für Degarelix (unverändert oder (200486) und Metabolit (FE 200486) (1-4)) im Urin waren für Gesunde und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nahezu deckungsgleich (Abb. 3). Die renale Clearance für Degarelix zeigte insgesamt keine Unterschiede zwischen Leberfunktionsstörungen und normaler Leberfunktion (Ferring, 2006).

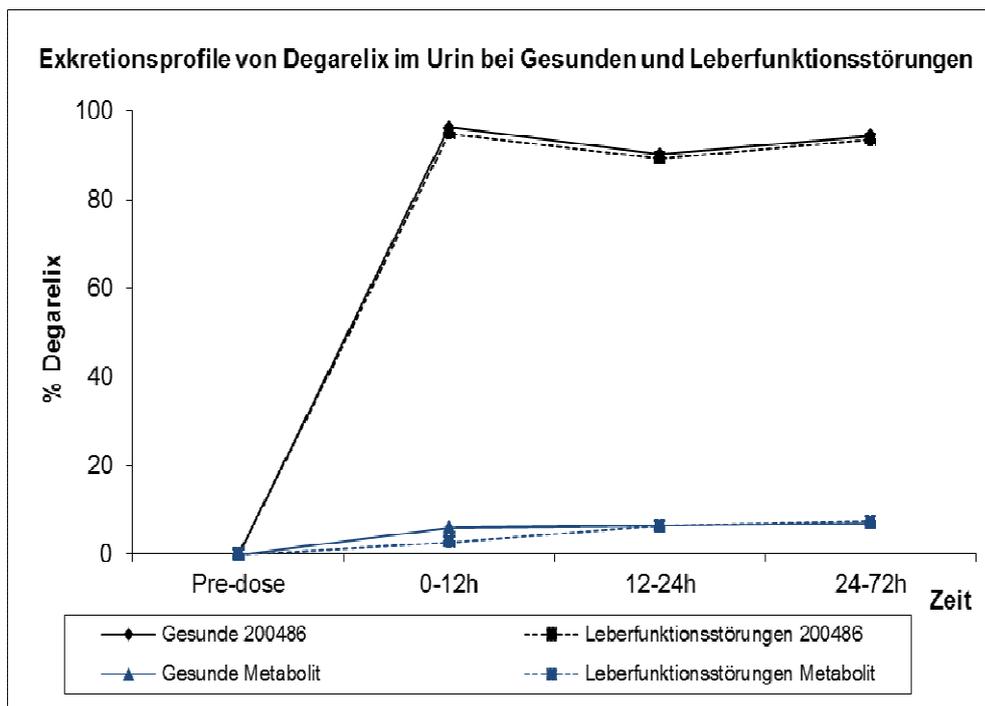


Abb. 3: Exkretionsprofile von Degarelix (unveränderte Form (200486) und Metabolit (1-4)) im Urin bei Gesunden und Patienten mit Leberfunktionsstörungen (auf der Basis semiquantitativer Urinanalyse berechnete Daten (Ferring, 2006))

Im Fäzes wurde Degarelix zu einem geringen Anteil (< 15 %) in unveränderter Form ausgeschieden. Hier wurden hauptsächlich zwei Metabolite FE 200486 (1-4) und FE 200486 (1-5) gefunden. Die Stuhlproben zeigten nur geringe Unterschiede in den Metabolitenprofilen von Gesunden und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Der Hauptmetabolit FE 200486 (1-4) war in etwas größerer Menge in Stuhlproben von Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorhanden als in denjenigen der Kontrollgruppe. Außerdem konnte ein größeres Spektrum an Metaboliten in der Child-Pugh B Gruppe nachgewiesen werden.

3.5. Pharmakodynamische Resultate

Als pharmakodynamische Parameter wurden die Plasmakonzentrationen von Testosteron und LH vor sowie 6h, 12h, 24h, 36h und 72h nach Degarelix-Infusion analysiert. Für alle drei Studiengruppen ergaben sich ähnliche zeitliche Verläufe der Testosteronkonzentration im Plasma (Abb. 4).

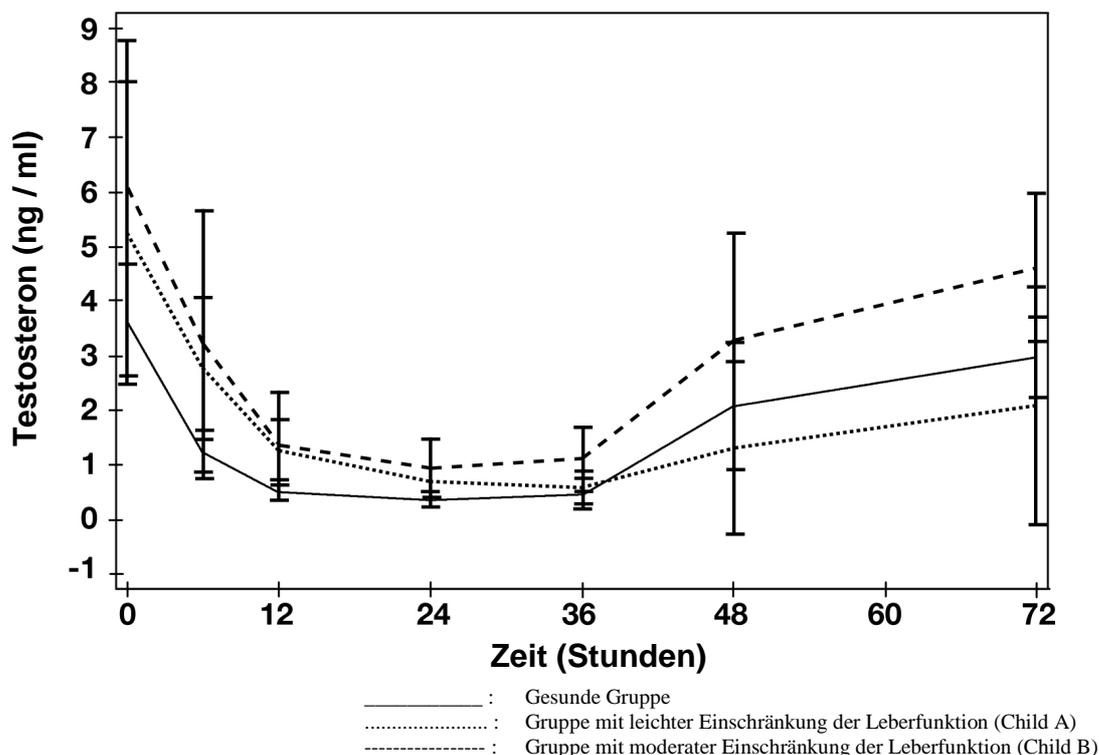


Abb. 4: Plasmakonzentrations-Zeitkurven von Testosteron für Gesunde und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (modif. nach Ferring, 2006: Clinical Study Report)

Die Plasmaspiegel von Testosteron nahmen nach Degarelixinfusion primär kontinuierlich ab und erreichten mittlere Minimalwerte ($\leq 0,5$ ng/ml oder Kastrationsniveau) in der Kontrollgruppe und der Gruppe mit leicht eingeschränkter Leberfunktion nach 24 Stunden und in der Gruppe mit moderaten Leberfunktionsstörungen nach 36 Stunden. Trotz leicht abweichender Verläufe der Plasmakonzentrations-Zeitkurven ergaben sich ähnliche Minimalwerte von Testosteron bezogen auf die Basiswerte, d.h. 15 %, 11 % und 9 % für leicht und moderat eingeschränkte und für normale Leberfunktion. Insgesamt liessen sich in allen drei Studiengruppen ähnliche pharmakodynamische Profile für Testosteron beobachten mit etwas verzögerter Testosteronabnahme bei moderater Leberfunktionsstörung.

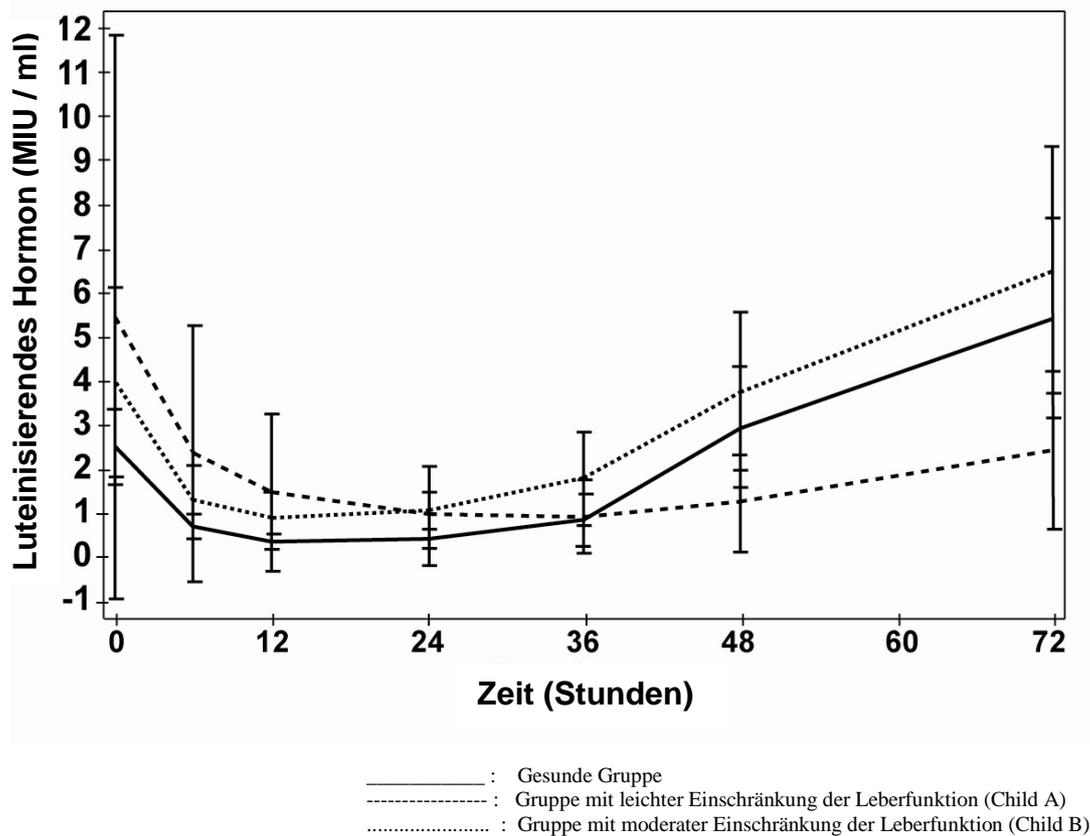


Abb.5: Plasmakonzentrations-Zeitkurven von LH für Gesunde und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (modif. nach Ferring, 2006: Clinical Study Report)

Analog zum Testosteron sank auch der Plasmaspiegel vom Luteinisierenden Hormon (LH) nach Degarelix-Verabreichung mit der Zeit kontinuierlich und erreichte Minimalwerte bei Gesunden und Patienten mit milder Leberfunktionsstörung ca. 12 Stunden nach Dosierung (Abb.5) und bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung nach ca. 36 Stunden. Auch in Bezug auf LH ließ sich eine zeitverzögerte Abnahme in der Gruppe mit moderat eingeschränkter Leberfunktion feststellen. Der Unterschied zu den Gesunden war jedoch statistisch nicht signifikant. Die pharmakodynamischen Profile von LH sahen für alle Gruppen trotz geringer Unterschiede ähnlich aus.

3.6. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt sieben unerwünschte Ereignisse (AE) konnten an 6 Studienteilnehmern beobachtet werden. Zwei Fälle traten vor der Behandlung und fünf Fälle nach der Behandlung mit Degarelix auf. Nach Dosierung wurde in der Gruppe mit milder Einschränkung der Leberfunktion ein Fall mit Kreatininanstieg und ein anderer Fall mit Leberenzymerrhöhung nachgewiesen. Innerhalb der Gruppe mit moderater Leberfunktionsstörung wurden einmal Erythrozyten im Urin festgestellt. Die Gesunden wiesen zwei Fälle mit milden Kopfschmerzen auf.

Insgesamt ergaben sich fünf mit der Degarelix-Behandlung verbundene AEs. Vier der fünf AEs während und nach der Behandlung waren von milder und ein AE von moderater Intensität. Eine Behandlung der AEs war nicht nötig und anschließende Beschwerden traten nicht auf. Es gab keine Todesfälle und kein AE führte zum Studienabbruch.

4. DISKUSSION

Für Patienten mit einem hormonsensiblen Prostatakarzinom im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium steht mit Degarelix, einem GnRH-Antagonisten, eine neue vielversprechende Therapieoption zur Verfügung. Aufgrund aktueller klinischer 1-Jahres-Daten wird unter Degarelix eine schnellere Senkung von Testosteron- und PSA-Plasmaspiegel in Verbindung mit einer anhaltenden Tumorkontrolle erzielt als unter der Standard-Hormontherapie mit Leuprorelin ± Bicalutamid (< 24 h vs. 8d) (Klotz et al., 2008; Boccon-Gibod, 2008). Eine vergleichende Analyse von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Degarelix und Triptorelin ergibt ebenfalls eine schnellere und nachhaltigere Suppression der Plasmaspiegel von LH und Testosteron durch die Behandlung mit dem GnRH-Antagonisten (Tornøe et al., 2006). In Bezug auf die Verträglichkeit werden im Gegensatz zu Abarelix, dem ersten in den USA zugelassenen GnRH-Antagonisten, für Degarelix keine systemisch allergischen Reaktionen nachgewiesen (Van Poppel et al., 2008; Gittelman et al., 2008). Die relativ hohe Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle (40 %) und Schüttelfrost (4 %) mit milder bis moderater Intensität weist jedoch auf ein allergenes Potenzial von Degarelix hin, das in der Langzeitanwendung beachtet werden muß (Klotz et al., 2008).

In der vorliegenden zulassungsrelevanten klinischen Studie wurde der Einfluß der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik und Sicherheit von Degarelix bei Männern mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Da der Hauptanteil von Degarelix (70 %) beim gesunden Mann über das hepatobiliäre System im Fäzes ausgeschieden wird (Ferring, 2006), könnte die hepatische Clearance bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion durch Störungen der Enzymaktivität der Leber und eine Abnahme der Leberdurchblutung im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose vermindert sein. Damit wäre eine erhöhte systemische Exposition von Degarelix sowie eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ verbunden. Jedoch wurden in dieser Studie bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung niedrigere Höchstwerte der Plasmakonzentration (C_{max}) und kleinere Flächen unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) nachgewiesen. Die Untersuchungen zeigten in Übereinstimmung mit den AUC-Resultaten gleichzeitig einen Anstieg der Clearance (CL) im Vergleich zu Gesunden. Der

Grund für die scheinbare Zunahme der Clearance bei Einschränkung der Leberfunktion ist unklar.

Da Degarelix zu einem klinisch unbedeutenden Anteil über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert wird (Ferring, 2005), könnte die hepatische Clearance durch Störungen der Aktivität dieser Leberenzyme klinisch nicht relevant beeinflusst werden. Wechselwirkungen zwischen dem Abbau von Degarelix und anderen Medikamenten sind auch nicht zu erwarten. Deshalb konnte die Medikation zur Behandlung der Leberzirrhose, einschließlich Diuretika, β -Blocker, Protonenpumpenhemmer und Lactulose, im Studienverlauf ohne Sicherheitsrisiko fortgesetzt werden.

Bei Lebererkrankungen kann die Synthese von Plasmaproteinen (z.B. Albumin) beeinträchtigt sein. Das führt zu einer Abnahme der maximalen Degarelix-Konzentration im Plasma C_{max} und einer scheinbaren Zunahme der systemischen Clearance (CL). Diese Erklärungsmöglichkeit scheidet aus, weil es zwischen Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion und der Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Plasmabindung gab. Der Anteil des gebundenen Degarelix im Plasma war in allen Gruppen vergleichbar, d.h. 88 % vs. 91 % vs 87 % für Gesunde, milder und moderater Einschränkung der Leberfunktion.

Die niedrigeren C_{max} -Werte bei moderater Leberfunktionsstörung lassen sich durch eine ebenfalls nachgewiesene Zunahme der Verteilungsvolumina V_z erklären. Diese Zunahme von V_z entspricht einer Erhöhung des extravasalen Volumens bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion. Die hier beobachtete Zunahme der Clearance von Degarelix bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen gegenüber Gesunden ist im Vergleich zu den Resultaten früherer Studien mit ähnlicher Fragestellung so minimal, dass man auf keine klinische Relevanz schließen kann. Das pharmakokinetische Profil von Amprenavir, einem HIV-1 Protease Inhibitor, zeigte bei Patienten mit mittelschwerer Leberzirrhose verglichen mit Gesunden 2,5-fach höhere AUC-Werte und 2 – 4-fach niedrigere Clearance-Werte (Veronese et al., 2000). Eine Nierenfunktionsstörung, die als Komplikation in Verbindung mit einer Lebererkrankung auftrat, führte zu einem 2- bis 3-fach erhöhten Plasmaspiegel (mit entsprechend erhöhten C_{max} -Werten) von Telbivudin, das gegen das Hepatitis B Virus wirkt und hauptsächlich über die Nieren eliminiert wird (Zhou et al., 2006). Gleichzeitig nahm die Clearance (CL) in ähnlicher Größenordnung ab.

Es gibt mehrere Argumente, die für die Annahme sprechen, dass Leberfunktionsstörungen keinen Einfluß auf die Pharmakokinetik von Degarelix haben.

1. In allen Studiengruppen wurden vergleichbare Eliminationshalbwertszeiten $t_{1/2}$ gemessen.
2. Es konnte nur eine einzige Korrelation zwischen einem Leberfunktionsparameter und der Pharmakokinetik von Degarelix gezeigt werden. Je geringer der Albumingehalt im Blut war, um so niedriger war C_{max} und $t_{1/2}$ ($p = 0,012$). Da jedoch zwischen den Studiengruppen kein Unterschied in den Eliminationshalbwertszeiten $t_{1/2}$ feststellbar war, kann die o.g. Korrelation als klinisch nicht relevant betrachtet werden.
3. Der Gesamtanteil von unverändert im Urin ausgeschiedenem Degarelix war ähnlich hoch. Die renale Fraktion der Clearance betrug für alle Gruppen ca. 30 %. Dieser Befund ließ sich mit früheren Daten von gesunden Männern vereinbaren (Ferring, 2005).

Die Auswertung von Urin- und Stuhlproben ergab nur geringe Unterschiede in den Exkretionsprofilen für unverändert ausgeschiedenes Degarelix und seine Metabolite zwischen Gruppen mit Leberfunktionsstörungen und der Kontrollgruppe. Diese Befunde bestätigen frühere Studienergebnisse (Ferring, 2005). Daraus kann man wiederum schließen, dass eine Einschränkung der Leberfunktion keinen großen Einfluß auf den Degarelix-Stoffwechsel haben kann. Die Tatsache, dass in Stuhlproben von Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion ein größeres Spektrum an Metaboliten gefunden wurde, könnte auf einen partiellen proteolytischen Abbau von Degarelix durch Endopeptidasen im Intestinum hinweisen. Dieser Abbauweg wurde im Zusammenhang mit der Elimination über den Fäzes bereits beschrieben (Ferring, 2005).

Degarelix bewirkte eine schnelle reversible Abnahme von Testosteron und Luteinisierendem Hormon (LH) im Plasma sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Die Minimalwerte von Testosteron und LH wurden in der Kontrollgruppe und bei Patienten mit milder Leberfunktionsstörung ca. 24 Stunden nach Degarelixinfusion erreicht, bei Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion mit einer nicht signifikanten zeitlichen Verzögerung von 12 Stunden. Diese pharmakodynamischen Effekte von Degarelix entsprachen den Erwartungen für Patienten mit Leberfunktionsstörungen und gesunden Probanden.

Eine einzelne Dosis von 1 mg Degarelix als i.v. Infusion wurde von allen Studienteilnehmern mit normaler oder gestörter Leberfunktion ohne ernsthafte Nebenwirkungen gut vertragen und zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten in allen Studiengruppen auf.

Es gab keine erkennbaren Unterschiede in der Häufigkeit oder den betroffenen Organen zwischen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und gesunden Probanden. Weiterhin lagen die Ergebnisse der Laboruntersuchungen, der Messungen der Vitalparameter, der körperlichen Untersuchung und die EKG-Analyse in den erwarteten Bereichen, wenn man die besondere Studienpopulation berücksichtigt. Es gab auf der Basis dieser Daten kein Sicherheitsrisiko und keinen Anlaß zur Dosisreduktion bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse dieser Studie daraufhin, dass geringe und moderate Leberfunktionsstörungen (bis Child-Pugh B) keinen bedeutenden Einfluß auf die Pharmakokinetik von Degarelix haben können. Aufgrund seines guten Verträglichkeits- und Sicherheitsprofils und seiner über 12 Monate anhaltenden Wirksamkeit wurde Degarelix in einer Dosis von 240 mg s.c. mit nachfolgenden Dosen zu 80 mg pro Monat bereits im Dezember 2008 von der FDA und seit kurzem auch von der EMEA für die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen. Ein Nachteil in der klinischen Anwendung von Degarelix gegenüber der Standardhormontherapie mit Leuprorelin bleibt die Tatsache, dass Degarelix bisher nur in einer 1-Monats-Depot-Form verfügbar ist und nicht wie vergleichbare GnRH-Agonisten in einer 3- und sogar 6-Monats-Depot-Form.

Neue Langzeitstudien müssen die Sicherheit von Degarelix insbesondere in Bezug auf sein allergenes Potenzial zeigen. In neuen Untersuchungen sollte auch der Einfluß von Degarelix auf das krankheitsspezifische Überleben und Gesamtüberleben von Patienten mit Prostatakarzinom geklärt werden. Frühere Studien weisen zwar auf einen unbedeutenden Überlebensvorteil der bilateralen Orchidektomie gegenüber GnRH-Agonisten hin (Anderson et al., 2008). Jedoch könnte sich der mit einer intermittierenden Standard-Hormontherapie verbundene Flare-Up-Effekt auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Prostatakarzinom negativ auswirken. Welche Bedeutung Degarelix im Hinblick auf eine intermittierende Hormontherapie hat, wurde bisher nicht untersucht.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: GnRH-Antagonisten sind eine vielversprechende Therapieoption für Patienten, die aufgrund eines fortgeschrittenen metastasierten Prostatakarzinoms ein hohes Flare-up-Risiko haben. Durch kompetitive Rezeptorblockade wirkt Degarelix als Vertreter der neuen Wirkstoffklasse wesentlich schneller als die Standard-Hormontherapie mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelin (\pm Antiandrogen Bicalutamid) (< 24 h vs. 8 d). Degarelix führt zu einer schnellen, reversiblen Senkung des Plasmaspiegels von Testosteron auf Kastrationsniveau (< 0,5 ng/ml) und zeigt nach subkutaner Injektion eine für 12 Monate anhaltende Wirkung. Der Anteil der renalen Clearance beträgt beim gesunden Mann nach erster Schätzung 18 ± 5 %. Die hepatische Clearance über den biliären-fäkalen Weg könnte für die Elimination eine wichtige Rolle spielen. Deshalb hat diese zulassungsrelevante Studie das Ziel, die Pharmakokinetik und Sicherheit von Degarelix bei Männern mit leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh A bzw. B) im Vergleich zu Gesunden zu untersuchen.

Methoden: Zwei Testgruppen mit jeweils 8 Männern (34-68 Jahre) mit milder und moderater Einschränkung der Leberfunktion wurden mit einer Kontrollgruppe aus 8 gesunden Männern verglichen, die bezüglich Alter (± 10 Jahre) und Körpergewicht (± 10 kg) den übrigen Probanden angepaßt waren. Um vergleichbare Ausgangsbedingungen zu haben, wurden die Studienteilnehmer nach bestimmten Kriterien ausgewählt. Alle Probanden erhielten eine einzige Dosis von 1 mg Degarelix als i.v. Infusion. Danach wurden Pharmakokinetik von Degarelix, Pharmakodynamik von Testosteron und Luteinisierendem Hormon (LH), der Stoffwechsel von Degarelix und Sicherheitsparameter in regelmäßigen Zeitabständen bis 72 Stunden nach der Dosierung gemessen einschließlich einer Abschlußuntersuchung am Tag 7. Pharmakokinetische Parameter waren die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC), der Flächenanteil bis zum Zeitpunkt t (AUC_t), die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), die Clearance (CL) und das Verteilungsvolumen Vz. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) ermittelte logarithmische Daten dienten zur statistischen Auswertung.

Ergebnisse: Die Gruppen mit milder und moderater Einschränkung der Leberfunktion zeigten signifikant niedrigere Mittelwerte von AUC, AUC_t und C_{max} verglichen mit Gesunden. In Übereinstimmung mit den AUC-Ergebnissen war CL bei Patienten mit moderater

Leberfunktionsstörung gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. In beiden Gruppen machte die renale Clearance ca. 30 % aus.

Das mittlere Vz war für die Gruppen mit eingeschränkter Leberfunktion signifikant höher als für die Gesunden. Die Proteinbindung von Degarelix war in allen Gruppen mit ca. 90 % ähnlich hoch. Es wurden annähernd gleiche Exkretionsprofile der Degarelix-Metaboliten für Gesunde und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Urin und Fäzes beobachtet. Degarelix bewirkte in allen Gruppen eine schnelle Abnahme der Plasmaspiegel von Testosteron und LH innerhalb von 12 – 36 Stunden auf 10 – 15 % der Ausgangswerte. Eine einzige Dosis von 1 mg Degarelix wurde von allen Studienteilnehmern gut vertragen. Unerwünschte Ereignisse verliefen hauptsächlich milde und traten in allen Gruppen auf, erforderten jedoch keine Behandlung. Vitalparameter, EKG-Befunde und Laborparameter unterschieden sich nicht wesentlich.

Schlußfolgerungen: Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede in der Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$, maximalen Plasmakonzentration C_{max} und Clearance (CL) von Degarelix zwischen Männern mit eingeschränkter Leberfunktion und solchen mit normaler Leberfunktion. Vergleichbare Exkretionsprofile für unverändertes Degarelix und seine Metaboliten von Gesunden und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sprechen gegen den Einfluß einer Leberfunktionsstörung auf den Degarelix-Stoffwechsel, sofern eine geringe oder moderate Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Degarelix wurde sowohl von Gesunden als auch von Patienten mit Leberfunktionsstörungen gut vertragen. Eine Dosisanpassung für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh A bzw. B) ist aufgrund dieser Ergebnisse nicht erforderlich.

6. LITERATUR

1. Anderson J, Abrahamsson P-A, Crawford D, Miller K und Tombal B: Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy? *BJU Int* 2008; 101: 1497-1501
2. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S: Prostata. In: Robert Koch-Institut (ed.): *Krebs in Deutschland 2003-2004; Häufigkeiten und Trend*. 2008; 70-74
3. Boccon-Gibod et al.: Degarelix compared to leuprolide depot 7,5 mg in a 12-month randomized, open-label, parallel-group phase III study in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2008; Suppl 7: 205
4. Broqua, P., P. J. Riviere, et al.: Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301(1): 95-102.
5. Bubley GJ: Is the flare phenomenon clinically significant? *Urol* 2001; 58: (Suppl.1): 5-9
6. Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI* 1988; Monogr. 7: 165-170
7. Child CG und Turcotte JG: Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85
8. Cockcroft DW und Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41
9. Conn PM und Crowley WF: Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994; 45: 391-405

10. EMEA (2005). Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired Hepatic Function. E. M. Agency: 10.
11. FDA (2003). "Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling."
12. Ferring: Degarelix. Investigator's Brochure. Copenhagen, Ferring Pharmaceuticals A/S; 2005; 123
13. Ferring: Clinical Study Report FE200486 CS23; 2006
14. Gittelman M, Pommerville PJ, Persson BE, Jensen JK, Olesen TK: Degarelix Study Group. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol* 2008; 180(5): 1986-1992
15. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV: Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223
16. Jiang G, Stalewski J, Galyean R: GnRH antagonists: a new generation for long acting analogues incorporating p-Ureido-phenylalanines at position 5 and 6. *J Med Chem* 2001; 44(3): 453-467
17. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND: The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102(11): 1531-1538
18. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R et al: Initial Hormonal Management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer. 2006 update of an American Society Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1596-1605
19. Paul R, Zimmermann F, Dettmar P, Adam M, von Randenborgh H, Alschibaja M, Herkommer K, Seitz M.: Prostatakarzinom. Manual Urogenitale Tumoren, Tumorzentrum München 2008, Zuckschwerdt Verlag München.

20. Payne H: What is the role of antiandrogen therapy in the treatment of prostate cancer? *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 39600
21. Pfizenmaier J, Altwein JE: Hormontherapie des Prostatakarzinoms im Alter. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(14): 242-247
22. Princivalle M, Broqua P, White R, Meyer J, Mayer G, Elliott L, Bjarnason K, Haigh R und Yea C: Rapid suppression of plasma testosterone levels and tumor growth in the Dunning rat model treated with Degarelix, a new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 1113-1118
23. Pugh RN, Murray-Lyon IM et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; *Br J Surg* 60(8): 646-649
24. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, Baba Y, Redding TW, Nair RM, Debeljuk L, White WF: Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* 1971; 173: 1036-1038
25. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V: Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 566-577
26. Tornøe CW, Agerso H, Senderovitz T, Nielsen HA, Madsen H, Karlsson MO und Jonsson EN: Population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis following treatment with GnRH analogues. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(6): 648-664
27. Trachtenberg J: Emerging pharmacologic therapies for prostate cancer. *Rev Urol* 2001; 3(suppl 3): S23-S28
28. Van Poppel H, Tombal B de la Rosette JJ: Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker-results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 54(4): 805-813

29. Veronese L, Rautaureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite J-P, Pillegand B, Del Vaux M, Masliah C, Fosse S, Lou Y und Stein DS: Single-dose pharmacokinetics of Amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 2000; 44(4): 821-826
30. Weckermann D und Harzmann R: Hormone Therapy in Prostate Cancer: LHRH-Antagonisten versus LHRH-Analoga. *Eur Urol* 2004; 46: 279-284
31. Zhou X-J, Marbury TC, Alcorn HW, Smith WB, Patrick GD, Chao GC und Brown NA: Pharmacokinetics of Telbivudine in subjects with various degrees of hepatic impairment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50(5): 1721-1726

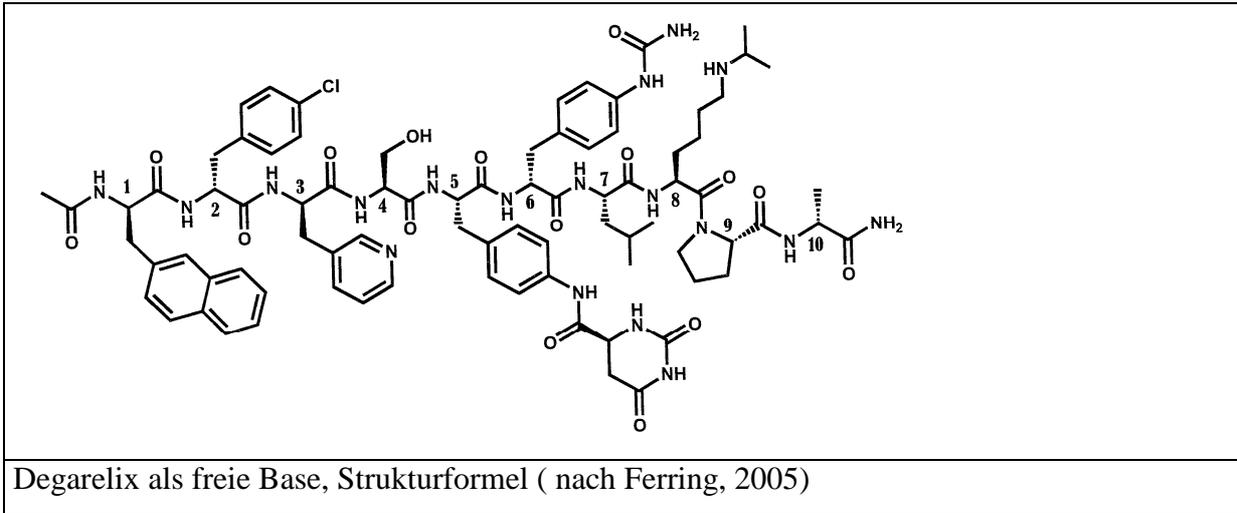
7. Abkürzungsverzeichnis

A_e	unverändert ausgeschiedene Degarelixmenge im Urin
AE	adverse event (unerwünschtes Ereignis)
ALT	Alaninaminotransferase
ANOVA	Varianzanalyse
aPTT	aktivierte Prothrombinzeit
AST	Aspartataminotransferase
ATC	anatomical therapeutic code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem)
AUC	area under the concentration-time curve / Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit Kurve
AUC_t	Anteil Plasmakonzentrations-Zeit Kurve von Zeit 0 bis Zeit t, wobei Konzentration bei $t > LLOQ$ (AUC_t mittels Approximierung geschätzt)
% extrap AUC	% AUC bestimmt durch Extrapolation auf die letzte meßbare Konzentration
Behandlungszeitraum	Zeitraum von erster Dosierung bis zur Nachuntersuchung
BMI	Body Mass Index (Gewicht in kg/Größe ²)
CI	Konfidenzintervall
CL	Systemische Clearance
CL_{NR}	Non-renal clearance (nierenunabhängige Clearance)
CL_R	Renale Clearance
C_{max}	Maximal beobachtete Konzentration, die direkt aus Degarelix- Konzentrations-Zeit-Kurve abgelesen wird
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CV%	Variationskoeffizient in %
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Federal Drug Administration
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GGT	γ -Glutamyltransferase
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone

h	Stunde
HBsAg	Hepatitis B virus Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
LH	Luteinisierendes Hormon
LLOQ	lower limit of quantification (unterste Grenze der quantitativen Bestimmung)
LLQ	Limit of Quantification
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mass Spectrography / Massenspektroskopie
MS/MS	Tandem Massenspektrografie
NCA	non-compartmental analysis (nicht kompartmentelle Analyse)
n.d.	not done (nicht gemessen)
PCa	<u>Prostata</u> carzinom
Postdose	Zeit nach und während der Infusion des zu untersuchenden Wirkstoffs
Predose	-1h bis 0 Minuten vor der Dosierung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RAAS	<u>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</u>
RR	Blutdruck nach Riva Rocci in mm Hg
SD	Standardabweichung
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
t_{max}	Zeit der maximal beobachteten Konzentration (C_{max}) der Degarelix Konzentrations-Zeit-Kurve
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
VC	Variationskoeffizient
V_z	Distributionsvolumen in der terminalen Phase
λ_z	Konstante ersten Grades assoziiert mit dem terminalen Anteil (log-linear) der Konzentration-Zeit Kurve

8. Anhang

A: Physikalische und chemische Eigenschaften von Degarelix (FE 200486)



Chemischer Name: N-acetyl-3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-4-[[[(4S)-hexahydro-2,6-dioxo-4-pyrimidinyl]carbonyl]amino]-L-phenylalanyl-4-[(aminocarbonyl)amino]-D-phenylalanyl-L-leucyl-N6-(2-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl-D-Alaninamide

Allgemeiner Name: [Ac-D-2Nal,¹ D-4Cpa,² D-3Pal,³ 4Aph(L-Hydroorotyl),⁵ D4Aph(Cbm),⁶ Ilys,⁸ D-Ala¹⁰] GnRH, acetate (wobei 2Nal Naphthylalanine, 4Cpa 4-Chlorophenylalanine, 3Pal 3-Pyridylalanine, Und Cbm carbamoyl Gruppe sind)

Generischer Name: Degarelix

RegistrierungsNr.: 214766-78-6

Ferring Code Nr.: FE200486

Degarelix als Salz zeigt folgende physikalisch-chemischen Eigenschaften:

Molekulare Formel: $C_{68}H_{103}N_{18}O_{16}Cl \cdot (CH_3COOH)_x$

Molekulargewicht: 1632,3 (als freie Base)

Beschreibung: weißes amorphes Pulver

Löslichkeit:

Wasser:	Frei löslich
Mannitol/Wasser (5%):	Frei löslich
Isotone Lösung:	wenig löslich
pH	5,3 (in 1% wässriger Lösung)

Degarelix besitzt zwei basische Gruppen. Der Stickstoff am Rest des Isopropyllysins hat eine pKa von 10,8 und sollte unterhalb dieses Wertes protoniert vorliegen. Der Pyridin Stickstoff am Seitenarm des Pyridylalanyl Gruppe besitzt eine pKa von ca. 4,4. In physiologischer Umgebung sollte es nicht ionisiert vorliegen.

B: Child-Pugh Klassifikation**Tabelle 11:****Child-Pugh Klassifikation (Child and Turcotte 1964; Pugh, Murray-Lyon et al. 1973)**

	Classification (Score) and Points Scored for Increasing Severity		
Clinical and Biochemical Measurements	Class A (5-6) 1 point each	Class B (7-9) 2 points each	Class C (≥ 10) 3 points each
Encephalopathy	None	Stages 1 and 2	Stages 3 and 4
Ascites	Absent	Slight or controlled by diuretics	At least moderate despite diuretic treatment
Bilirubin, mg/dL (μM)*	<2.0 (<34)	2.0-3.0 (34-51)	>3.0 (>51)
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time (PT) (secs. prolonged)	<4	4-6	>6
or (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Clinical and Biochemical Measurements	Class A (5-6) 1 point each	Class B (7-9) 2 points each	Class C (≥ 10) 3 points each
<i>* For cholestatic liver diseases, e.g. primary biliary cirrhosis, the values for bilirubin below are to be substituted for the values above.</i>			
Bilirubin, mg/dL (μM)	<4 (<68)	4-10 (68-171)	>10 (171)

C: UPLC-MS Gerät und Untersuchungsbedingungen

Plasma-, Urin- und Stuhlproben wurden mittels einer UPLC-MS des Typs Waters ACQUITY UPLC (Bestandsnummer BC092), das in Verbindung steht mit dem Waters Q-ToF Premier MS (Bestandsnummer BC093)

UPLC Bedingungen:

Säule:	ACQUITY UPLC BEH C18 1,7µm, 2,1x100mm Lot no. 0135161001
Flussrate:	0,3ml/min
Einspritzvolumen:	10µl
Temperatur:	60° C
LC Gradient:	
0,0min	95% A und 5% B
0,2min	95% A und 5% B
2,5min	78% A und 22% B
10min	40% A und 60% B
14min	40% A und 60% B
14,5min	95% A und 5% B
18min	95% A und 5% B

Lösung A: Wasser mit 0,05 TFA

Lösung B: Acetonitril mit 0,05% TFA

MS Bedingungen:

Schnittstelle:	Elektrospray	Detektor:	2100
Ionenpolarität:	Positiv	Druckintervall:	45 µs
Kapillare:	3 kV	Druckbandbreite:	4
Probentrichter:	40	Beschleuniger 1:	80
Entnahmetrichter:	3	Beschleuniger 2:	200
Ionenführung:	3	Spalt 2:	70
Basistemperatur:	130° C	Transport 1:	70
Auflösungstemperatur:	500° C	Transport 2:	60
Auflösungsgasfluss:	1000 l/h	Steuerung:	0
LM Auflösung:	4,7	Tubenlinse:	75
HM Auflösung:	15	Einspritzer:	918
Kollisionsenergie:	3,4	Einspritzer offset:	-1,28
Ionenenergie:	0	Absauger:	676
Vorfilter:	8,7	Multiplikator:	650
Kollisionseingang:	2	TOF scan Bandbreite:	100-1700m/z, Scanzeit 0,15s, Zwischenscanzeit 0,03
Kollisionsausgang:	-9,8		
Kollisionsgasfluss:	0,39		

Die MS Kalibrierung wurde mit Natriumkomplexionen im m/z Bereich von 100 – 1800 durchgeführt. Die benutzte Fixmasse waren Leucin-Enkephalin Peptide (m/z 556,2771) mit 200pg/ μ l gelöst in Acetonitrat/Wasser Gemisch 1:1. Enthalten war 0,5% formic acid.

Eingespritzt wurde die Fixmassenlösung mit der Knauer HPLC Pumpe K-500 bei einer Flussrate von 20 μ l/min. Die Zeit zwischen den Fixmassen-Referenzscans betrug 10s bei durchschnittlich 3 Scans.

D: Metaboliten- und Ionenanalyse (Ferring, 2006)

Prozentualer FE 200486 (1-9) und FE 200486 Anteil an der gesamten Konzentrations-Zeitkurve aus Plasmaproben **gesunder Probanden**.

Subject	Sample	FE 200486	FE 20048 (1-9)
015	Pre-dose	100	n.d.
015	4 hours	91.8	8.2
015	12 hours	100	n.d.
015	36 hours	100	n.d.
015	72 hours	n.d.	n.d.
016	Pre-dose	n.d.	n.d.
016	4 hours	93.9	6.1
016	12 hours	95.2	4.8
016	36 hours	100	n.d.
016	72 hours	100	n.d.
017	Pre-dose	n.d.	n.d.
017	4 hours	96.9	3.1
017	12 hours	95.0	5.0
017	36 hours	100	n.d.
017	72 hours	100	n.d.

Subject	Sample	FE 200486	FE 20048 (1-9)
018	Pre-dose	n.d.	n.d.
018	4 hours	91.5	8.5
018	12 hours	100	n.d.
018	36 hours	100	n.d.
018	72 hours	100	n.d.
019	Pre-dose	n.d.	n.d.
019	4 hours	80	20
019	12 hours	78.4	21.6
019	36 hours	100	n.d.
019	72 hours	100	n.d.
020	Pre-dose	n.d.	n.d.
020	4 hours	97.2	2.8
020	12 hours	94.7	5.3
020	36 hours	n.d.	n.d.
020	72 hours	n.d.	n.d.
023	Pre-dose	n.d.	n.d.
023	4 hours	93.1	6.9
023	12 hours	100	n.d.
023	36 hours	n.d.	n.d.
023	72 hours	n.d.	n.d.
024	Pre-dose	n.d.	n.d.
024	4 hours	100	n.d.
024	12 hours	100	n.d.
024	36 hours	n.d.	n.d.
024	72 hours	n.d.	n.d.

Prozentualer FE 200486 (1-9) und FE 200486 Anteil an der gesamten Konzentrations-Zeitkurve aus Plasmaproben von **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Subject	Sample	FE 200486	FE 20048 (1-9)
001	Pre-dose	n.d.	n.d.
001	4 hours	94.5	5.5
001	12 hours	82.4	17.6
001	36 hours	100	n.d.
001	72 hours	100	n.d.
002	Pre-dose	n.d.	n.d.
002	4 hours	95.1	4.9
002	12 hours	87.0	13.0
002	36 hours	88.9	11.1
002	72 hours	100	n.d.
003	Pre-dose	n.d.	n.d.
003	4 hours	87.3	12.7
003	12 hours	88.9	11.1
003	36 hours	100	n.d.
003	72 hours	100	n.d.
004	Pre-dose	n.d.	n.d.
004	4 hours	88.5	11.5
004	12 hours	100	n.d.
004	36 hours	100	n.d.
004	72 hours	n.d.	n.d.
005	Pre-dose	n.d.	n.d.
005	4 hours	96.7	3.3
005	12 hours	93.3	6.7
005	36 hours	83.3	16.7
005	72 hours	n.d.	n.d.

Subject	Sample	FE 200486	FE 20048 (1-9)
006	Pre-dose	n.d.	n.d.
006	4 hours	85.7	14.3
006	12 hours	66.7	33.3
006	36 hours	66.7	33.3
006	72 hours	100	n.d.
007	Pre-dose	n.d.	n.d.
007	4 hours	97.9	2.1
007	12 hours	92.3	7.7
007	36 hours	100	n.d.
007	72 hours	n.d.	n.d.
008	Pre-dose	n.d.	n.d.
008	4 hours	94.2	5.8
008	12 hours	75	25
008	36 hours	100	n.d.
008	72 hours	100	n.d.
009	Pre-dose	n.d.	n.d.
009	4 hours	97.3	2.7
009	12 hours	93.3	6.7
009	36 hours	100	n.d.
009	72 hours	n.d.	n.d.
010	Pre-dose	n.d.	n.d.
010	4 hours	97.6	2.4
010	12 hours	91.7	8.3
010	36 hours	50	50
010	72 hours	100	n.d.

Fortsetzung: Prozentualer FE 200486 (1-9) und FE 200486 Anteil an der gesamten Konzentrations-Zeitkurve aus Plasmaproben von **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Subject	Sample	FE 200486	FE 20048 (1-9)
011	Pre-dose	n.d.	n.d.
011	4 hours	96.1	3.9
011	12 hours	92.9	7.1
011	36 hours	100	n.d.
011	72 hours	100	n.d.
012	Pre-dose	n.d.	n.d.
012	4 hours	93.9	6.1
012	12 hours	100	n.d.
012	36 hours	100	n.d.
012	72 hours	n.d.	n.d.
013	Pre-dose	n.d.	n.d.
013	4 hours	95.8	4.2
013	12 hours	92.9	7.1
013	36 hours	100	n.d.
013	72 hours	100	n.d.
014	Pre-dose	n.d.	n.d.
014	4 hours	96.8	3.1
014	12 hours	100	n.d.
014	36 hours	100	n.d.
014	72 hours	100	n.d.
021	Pre-dose	n.d.	n.d.
021	4 hours	90.6	9.4
021	12 hours	95.0	5.0
021	36 hours	n.d.	n.d.
021	72 hours	n.d.	n.d.

Prozentualer FE 200486 Anteil samt Metaboliten entlang des Verlaufs der Konzentrationskurve. Sorbensextraktion (SPE) aus Urinproben **Gesunder**.

Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-10)-OH
015	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
015	0-12 hours	94.5	2.9	2.6	n.d.	n.d.	n.d.
015	12-24 hours	90.0	6.8	2.6	0.6	n.d.	n.d.
015	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
016	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
016	0-12 hours	n.d.	35.7	58.1	6.2	n.d.	n.d.
016	12-24 hours	93.0	5.0	1.4	0.6	n.d.	n.d.
016	24-72 hours	93.2	4.7	1.2	0.9	n.d.	n.d.
017	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
017	0-12 hours	98.5	0.4	1.0	0.1	n.d.	n.d.
017	12-24 hours	93.1	4.7	1.8	0.4	n.d.	n.d.
017	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-10)-OH
018	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
018	0-12 hours	94.1	3.8	2.1	n.d.	n.d.	n.d.
018	12-24 hours	87.6	7.0	4.2	1.2	n.d.	n.d.
018	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
019	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
019	0-12 hours	98.4	0.4	1.0	0.2	n.d.	n.d.
019	12-24 hours	93.7	4.8	1.2	0.3	n.d.	n.d.
019	24-72 hours	92.3	5.0	2.7	n.d.	n.d.	n.d.
020	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
020	0-12 hours	95.2	1.8	3.0	n.d.	n.d.	n.d.
020	12-24 hours	90.3	5.5	3.3	0.9	n.d.	n.d.
020	24-72 hours	89.7	7.8	2.5	n.d.	n.d.	n.d.
Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-10)-OH
023	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
023	0-12 hours	97.0	1.8	1.2	n.d.	n.d.	n.d.
023	12-24 hours	83.8	9.8	5.5	0.9	n.d.	n.d.
023	24-72 hours	86.7	10.6	2.7	n.d.	n.d.	n.d.
024	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
024	0-12 hours	96.2	2.1	1.4	0.3	n.d.	n.d.
024	12-24 hours	89.8	7.9	1.9	0.4	n.d.	n.d.
024	24-72 hours	92.9	7.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Prozentualer FE 200486 Anteil samt Metaboliten entlang des Verlaufs der Konzentrationskurve. Sorbensextraktion (SPE) aus Urinproben von **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-10)-OH
001	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
001	0-12 hours	98.3	n.d.	1.4	0.3	n.d.	n.d.
001	12-24 hours	94.3	2.8	2.9	n.d.	n.d.	n.d.
001	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
002	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
002	0-12 hours	98.1	1.4	0.2	0.1	0.2	n.d.
002	12-24 hours	90.5	6.9	1.7	0.9	n.d.	n.d.
002	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
003	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
003	0-12 hours	97.5	1.2	1.3	n.d.	n.d.	n.d.
003	12-24 hours	92.9	4.8	2.3	n.d.	n.d.	n.d.
003	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
004	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
004	0-12 hours	97.1	1.7	1.0	0.2	n.d.	n.d.
004	12-24 hours	90.3	8.5	0.7	0.5	n.d.	n.d.
004	24-72 hours	92.7	4.3	2.1	0.9	n.d.	n.d.
005	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
005	0-12 hours	98.0	0.8	1.0	0.2	n.d.	n.d.
005	12-24 hours	91.6	6.6	1.1	0.7	n.d.	n.d.
005	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
006	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
006	0-12 hours	96.8	1.5	1.5	0.2	n.d.	n.d.
006	12-24 hours	92.9	1.7	4.4	1.0	n.d.	n.d.
006	24-72 hours	92.6	0.4	5.9	1.1	n.d.	n.d.
007	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
007	0-12 hours	97.6	1.8	0.2	0.4	n.d.	n.d.
007	12-24 hours	82.4	13.6	3.4	0.6	n.d.	n.d.
007	24-72 hours	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	100
008	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
008	0-12 hours	92.7	3.0	4.0	0.3	n.d.	n.d.
008	12-24 hours	91.4	4.3	3.6	0.7	n.d.	n.d.
008	24-72 hours	93.6	n.d.	6.4	n.d.	n.d.	n.d.
009	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
009	0-12 hours	96.1	0.5	3.3	0.1	n.d.	n.d.
009	12-24 hours	79.2	9.8	11.0	n.d.	n.d.	n.d.
009	24-72 hours	94.7	n.d.	5.3	n.d.	n.d.	n.d.

Fortsetzung: Prozentualer FE 200486 Anteil samt Metaboliten entlang des Verlaufs der Konzentrationskurve. Sorbensextraktion (SPE) aus Urinproben von **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-10)-OH
010	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
010	0-12 hours	97.2	1.7	0.4	0.5	0.2	n.d.
010	12-24 hours	97.4	1.9	0.7	n.d.	n.d.	n.d.
010	24-72 hours	97.8	n.d.	n.d.	2.2	n.d.	n.d.
011	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
011	0-12 hours	97.7	2.1	n.d.	n.d.	0.2	n.d.
011	12-24 hours	92.6	5.1	1.4	0.7	0.2	n.d.
011	24-72 hours	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
012	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
012	0-12 hours	82.2	13.4	3.8	0.6	n.d.	n.d.
012	12-24 hours	86.3	8.4	3.6	1.3	0.4	n.d.
012	24-72 hours	89.3	n.d.	7.3	1.8	1.6	n.d.
Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-10)-OH
013	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
013	0-12 hours	92.8	2.7	4.5	n.d.	n.d.	n.d.
013	12-24 hours	87.0	7.0	5.7	0.3	n.d.	n.d.
013	24-72 hours	85.1	10.5	4.4	n.d.	n.d.	n.d.
014	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
014	0-12 hours	97.3	0.7	1.9	n.d.	0.1	n.d.
014	12-24 hours	95.5	n.d.	3.9	0.6	n.d.	n.d.
014	24-72 hours	95.2	n.d.	4.8	n.d.	n.d.	n.d.
021	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
021	0-12 hours	91.3	1.8	6.9	n.d.	n.d.	n.d.
021	12-24 hours	77.8	7.5	13.2	1.5	n.d.	n.d.
021	24-72 hours	70.4	18.5	11.1	n.d.	n.d.	n.d.
Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-10)-OH
022	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
022	0-12 hours	89.0	6.2	4.4	0.4	n.d.	n.d.
022	12-24 hours	87.6	6.4	5.3	0.7	n.d.	n.d.
022	24-72 hours	90.6	3.6	1.6	4.2	n.d.	n.d.

Prozentualer FE 200486 Anteil samt Metaboliten entlang des Verlaufs der Konzentrations-Zeitkurve, extrahiert aus Stuhlproben **gesunder Probanden**.

Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-9)	FE 200486 (1-10)-OH
015	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
015	Day1	4.4	25.0	62.0	1.8	n.d.	n.d.	6.8
016	Day 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
016	Day 2 05.55	n.d.	n.d.	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
016	Day 2 17.10	n.d.	5.3	90.0	4.7	n.d.	n.d.	n.d.
017	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
017	Day 1	14.3	11.7	56.0	6.0	n.d.	7.8	4.2
017	Day 2 07.35	12.2	9.9	75.6	n.d.	n.d.	n.d.	2.3
017	Day 2 12.00	12.3	29.2	51.4	n.d.	7.1	n.d.	n.d.
017	Day3	n.d.	47.7	43.1	9.2	n.d.	n.d.	n.d.
018	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
018	Day 1 10.00	n.d.	15.3	75.6	3.2	1.1	n.d.	4.8
018	Day 1 12.30	3.8	16.7	68.1	1.6	1.1	n.d.	8.7
018	Day1 21.20	n.d.	8.7	82.2	6.4	n.d.	n.d.	2.7
Subject	Sample	FE 200486	FE 200486 (1-4)	FE 200486 (1-5)	FE 200486 (1-6)	FE 200486 (1-7)	FE 200486 (1-9)	FE 200486 (1-10)-OH
018	Day 2 09.30	n.d.	31.2	55.8	2.0	n.d.	n.d.	11.0
018	Day 2 17.25	n.d.	17.2	68.9	4.9	n.d.	n.d.	9.0
019	Pre-dose	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
019	Day 1	n.d.	19.2	73.3	5.0	2.5	n.d.	n.d.
020	Day 1 14.50	n.d.	n.d.	66.7	33.3	n.d.	n.d.	n.d.
020	Day1 20.35	n.d.	n.d.	65.2	34.8	n.d.	n.d.	n.d.
020	Day 2 06.35	n.d.	12.5	70.0	n.d.	17.5	n.d.	n.d.
020	Day 2 09.00	n.d.	100	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
023	Day 1	n.d.	29.0	65.1	5.9	n.d.	n.d.	n.d.
023	Day 2	n.d.	55.2	44.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
023	Day 3	n.d.	40.4	48.7	3.3	n.d.	n.d.	7.6
024	Day 1	n.d.	41.4	45.2	5.8	n.d.	7.6	n.d.

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. U. R. Fölsch, ehemaliger Direktor der Klinik für Allgemeine Innere Medizin gilt mein Dank für die Möglichkeit zur Durchführung der Untersuchungen an seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. med. Schreiber, Direktor der Klinik für Innere Medizin I gilt mein Dank für die Bereitschaft, die Arbeit an seiner Klinik abzuschließen.

Herzlichen Dank an Herrn PD Dr. med. Holger Hinrichsen, der meine Arbeit kompetent und zügig betreute und zum Erfolg führte.

Herrn Dr. med. Atef Halabi, Clinical Research Services Kiel, danke ich für die Unterstützung, die vielen Denkanstöße und die Einführung in die Durchführung klinischer Studien. In seinem Haus war die Durchführung der Studie möglich.

Den Verantwortlichen der Studiendurchführung der Firma Ferring Pharmaceuticals A/S, Experimental Medicine, Clinical R&D möchte ich für eine gute Zusammenarbeit danken. Susanne Strandberg, M.Sc. für das Trial Management, Ayman Al-Shurbaji, M.D., Ph.D. für das medical monitoring, Hakan Olson, Ph.D. für die Unterstützung, Ulla Ivens, M. Sc, Ph.D. für die statistischen Berechnungen, Niclas Petri, MSc Pharm, Ph.D. für pharmakokinetische Auswertung, Christel McMichael, BSc für das Data Management, Magnus Knutsson, Ph.D. für das Management der Bioanalyse, Katja Gustafsson, M.Sc. für regulatorisches Management und Lene Holdrup, Ph.D. für die Bearbeitung der Globalen Pharmakovigilanz

Meinen lieben Freunden und Weggefährten, die mich im Leben begleiten und stets an meiner Seite stehen. Das sichere und anspruchsvolle Umfeld hat den Erfolg maßgeblich gefördert, dafür danke ich euch.

Im Besonderen möchte ich meinem Vater danken, der mir Rückhalt bot und mich lehrte ein guter Mensch zu sein, wie er selbst einer ist. Meine ärztliche Tätigkeit soll von menschlichem Einfühlungsvermögen und Fachkenntnis geleitet werden.

10. Lebenslauf

Name: Izbicki, Maciej Piotr

Geburtsdatum: 17. Juli 1976

Geburtsort: Warschau

Nationalität: Deutsch

Ausbildung:

1983 – 1988	Grundschule und Orientierungsstufe, Bad Essen/Ostercappeln, Niedersachsen
1988 – 1991	Hoffmann von Fallersleben Gymnasium Lütjenburg, Schleswig-Holstein
1992 – 1993	Gymnasium Bad Essen, Niedersachsen
1993 – 1994	High School year, Centerville, Iowa, USA. Abschluss: High School Diploma
1994 – 1997	Gymnasium Bad Essen, Abitur
1998 – 1998	Studium Philosophie und Anglistik, CAU Kiel
1999 – 1999	Wehrdienst, Werlte, Emsland
1999 – 2001	Studium der Geographie, CAU Kiel
2001 – 2003	Studium der Humanmedizin, Universität Ulm Abschluss: Physikum
2003 – 06/2007	Studium der Humanmedizin, CAU Kiel Aprobation

Berufliche Laufbahn:

09/2007 – 03/2008	Prüfarzt bei Clinical Research Services Kiel GmbH, Kiel
04/2008 – 10/2010	Cardioclinic Hamburg Krankenhausgesellschaft mbH, Hamburg
12/2010 – 06/2011	Diakonie Klinikum Hamburg, Abteilung Anästhesie
09/2011 – dato	Endo – Klinik Hamburg, Abteilung Anästhesie