

بررسی میزان و طول مدت تأثیر سندوستاتین طولانی اثر در درمان بیماران مبتلا به آکرومگالی

دکتر سیما هاشمی پور^۱، دکتر باقر لاریجانی^۲، دکتر رضا برادر جلیلی^۳، دکتر محمدرضا مهاجری^۴

خلاصه

سابقه و هدف: در سال‌های اخیر درمان دارویی آکرومگالی با موفقیت روز افزون همراه بوده است. مطالعات متعدد، تأثیر سندوستاتین طولانی اثر را در درمان آکرومگالی نشان داده اند. این مطالعه به منظور بررسی سیر بیماری در نوبت‌های متعدد تزریق و نیز طول مدت تأثیر دارو در سال ۱۳۸۰ در تهران انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی شبه تجربی، پنج بیمار مبتلا به آکرومگالی تحت درمان با سندوستاتین طولانی اثر قرار گرفتند و در ۶ نوبت تا ۶۳ روز پس از تزریق مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از انجام تست اکتروتاید ابتدا دوز ۳۰ میلی گرمی سندوستاتین طولانی اثر در سه نوبت تزریق و فراوانی میانگین هورمون رشد کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر در نوبت‌های اول و سوم تزریق مقایسه شد. سپس مدت زمان تأثیر دارو (با ملاک هورمون رشد مساوی یا کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر) بررسی شد. در سه بیمار میزان و مدت تأثیر دوز ۴۰ میلی گرمی دارو با دوز ۳۰ میلی گرمی آن مقایسه شد.

یافته‌ها: رابطه‌ای بین میزان پاسخ به اکتروتاید کوتاه اثر در تست اکتروتاید، با پاسخ به سندوستاتین طولانی اثر یافت نشد. فراوانی هورمون رشد مساوی یا کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر پس از نوبت سوم تزریق بیش از نوبت اول تزریق بود ($P < 0/01$). مدت زمان تأثیر دارو در بیمارانی که به درمان پاسخ داده بودند حداقل تا ۴۲ روز پس از درمان ادامه یافت.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: تست اکتروتاید (با روش تزریق یک دوز منفرد) آزمون مناسبی جهت پیش‌گویی پاسخ بیمار به درمان نیست. جهت تعیین حداکثر پاسخ دهی بیمار به دارو بهتر است بررسی هورمون رشد پس از تزریقات مکرر دارو انجام شود. بهتر است فواصل بین تزریقات دارو در هر بیمار به طور انفرادی تعیین شود.

واژگان کلیدی: آکرومگالی، سندوستاتین طولانی اثر، هورمون رشد

مقدمه

است. سوماتوستاتین یک مهار کننده‌ی ترشح هورمون رشد با نیمه عمر کوتاه است. اکتروتاید، آنالوگ طولانی اثر سوماتوستاتین، درمانی موفق برای بیماران آکرومگال بوده است (۷،۸). با توجه به نیمه عمر کوتاه اکتروتاید (نیمه عمر ۲ ساعته)، تزریقات متعدد روزانه‌ی این دارو جهت کنترل ترشح هورمون رشد لازم است. سندوستاتین طولانی اثر فرآورده‌ای است که با افزودن پلی مرهای قابل حل به اکتروتاید تولید شده و نیمه عمر آن به مراتب از اکتروتاید بیشتر است. در مطالعات مختلف موثر بودن این فرآورده‌ی دارویی ثابت شده است، اما مطالعات اندکی در مورد طول مدت تأثیر این دارو انجام شده

در سالیان اخیر روش‌های درمانی بیماری آکرومگالی دچار تغییرات زیادی شده است. موفقیت جراحی بسیار متغیر بوده و وابسته به تجربه‌ی جراح و اندازه و میزان گسترش تومور به بافت‌های مجاور است (۱-۳). به علت طبیعت بی سروصدای آکرومگالی، تشخیص بیماری حدود ۴ تا ۱۰ سال یا حتی بیشتر به تعویق می افتد (۴،۵). به این جهت در اکثر بیماران قطر آدنوم در حد ماکروآدنوما بوده و موفقیت جراحی در آن‌ها کمتر از ۵۰ درصد است (۶). بنابراین در سال‌های اخیر جستجوی وسیع برای درمان های جایگزین مناسب انجام شده

^۱ فوق تخصص غدد درون ریز، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ فوق تخصص غدد درون ریز، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ دستیار فوق تخصصی غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی تهران

این دارو در درمان بیماران آکرومگال در تهران در سال ۱۳۸۰ بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی شبه تجربی میزان پاسخ به درمان و طول اثر دارو در ۵ بیمار آکرومگال به دنبال مصرف سندوستاتین طولانی اثر بررسی شد. معیارهای تشخیص آکرومگالی شامل عدم سرکوب هورمون رشد کمتر از ۲ میکرو گرم در لیتر پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ بیش از حد نرمال، و وجود آدنوم در ام آر آی هیپوفیز بود.

بیمارانی وارد مطالعه شدند که حداقل یک سال از انجام رادیوتراپی جمع‌دهی آن‌ها گذشته بود. از ۱ ماه قبل از شروع مطالعه داروهای دوپامینرژیک و اکتروتاید کوتاه اثر بیماران قطع شد. پس از ۱ ماه قطع دارو، ام آر آی هیپوفیز، سونوگرافی کبد، اندازه‌گیری T_3 ، T_4 و TSH و پرولاکتین انجام شد. جهت تعیین میانگین هورمون رشد ۲۴ ساعته نمونه‌گیری هر ۲ ساعت در طی ۲۴ ساعت (در مجموع ۱۲ نمونه) انجام شد. در پایان روز اول مطالعه تست اکتروتاید انجام شد. ۲۰۰ میکرو گرم اکتروتاید زیر جلدی تزریق شد، سپس جهت اندازه‌گیری هورمون رشد ۳ نمونه به فاصله‌ی هر ۲ ساعت (در مجموع ۶ ساعت) گرفته شد.

بدون توجه به نتیجه‌ی تست اکتروتاید بیماران وارد مطالعه شدند. در هر بیمار سه نوبت آمپول ۳۰ میلی گرمی عضلانی به فواصل هر ۶۳ روز یک بار تجویز شد. پروفایل ۲۴ ساعته‌ی هورمون رشد در روزهای صفر، ۱۴، ۲۸، ۳۵، ۴۲، ۴۹ و ۶۳ روز پس از هر تزریق گرفته شد. جهت بررسی مدت تأثیر دارو پس از سومین تزریق، اندازه‌گیری ۲۴ ساعته‌ی هورمون رشد پس از ۶۳ روز نیز به فواصل هر هفته ادامه یافت. در مرحله‌ی دوم مطالعه جهت بررسی میزان و مدت تأثیر دارو، سه بیمار تحت درمان با دوز ۴۰ میلی گرمی سندوستاتین قرار گرفتند و میزان و مدت تأثیر دوز ۳۰ میلی گرمی با دوز ۴۰ میلی گرمی

است (۹،۱۰). در درمان آکرومگالی جهت سرکوب کردن هورمون رشد فواصل زمانی هر ۶ هفته یک بار مشابه تزریق هر ۴ هفته یک بار، موثر بوده است (۱۱). تشخیص زودرس و درمان به موقع آکرومگالی باعث بازگشت بسیاری از عوارض آن از جمله کاردیومیوپاتی می‌شود. در یک مطالعه پس از یک سال مصرف اکتروتاید در بیماران جوانی که مدت کوتاهی از بیماری آن‌ها گذشته بود، کاردیومیوپاتی به طور کامل بهبود یافت (۱۲). از طرف دیگر نرمال شدن هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF_1) متعاقب مصرف اکتروتاید طولانی اثر باعث کاهش ضخامت مفاصل می‌شود. این مطلب موید این نکته است که هیپرتروفی بافتی که در آرتروپاتی بیماران آکرومگال دیده می‌شود با سرکوب شدن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ بهبود می‌یابد (۱۳).

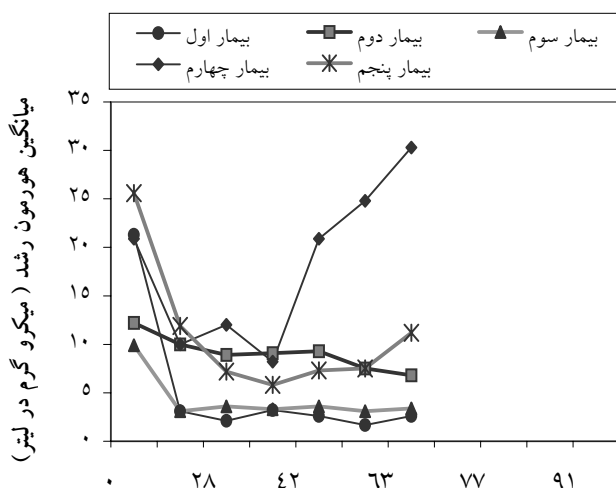
استفاده از آنالوگ‌های طولانی اثر سوماتوستاتین در ۵۰ تا ۶۵ درصد موارد موجب کاهش هورمون رشد به میزان کمتر از ۲ میکرو گرم در لیتر می‌شود. همچنین با مصرف این دارو در ۶۵ درصد موارد فاکتور رشد شبه انسولین ۱ طبیعی شده است. در یک مطالعه با مصرف یک ساله‌ی سوماتوستاتین طولانی اثر، اگر چه در مجموع تست تحمل گلوکز تغییر زیادی نکرد ولی در تعدادی از بیماران اختلال در تست تحمل گلوکز دیده شد، به همین علت پی‌گیری طولانی مدت با مصرف این دارو توصیه شده است (۱۴).

در مطالعه‌ی دیگری پس از یک سال استفاده از سندوستاتین طولانی اثر اندازه‌ی تومور هیپوفیز در ۳۷ درصد بیماران کاهش پیدا کرد (۱۵). همچنین علایم بیماری از قبیل سردرد شدید، تعریق، درد مفصلی، تورم انتهاها و ضعف به طور مشخصی کاهش یافت و یا به طور کامل مرتفع شد. در بیماران آکرومگال که درمان‌های قبلی با شکست روبرو شده، یا منع مصرف داشته است و یا از طرف بیمار پذیرفته نشده است، استفاده از سندوستاتین طولانی اثر درمان انتخابی خواهد بود (۱۵). در مطالعه‌ی حاضر میزان و طول مدت تأثیر

[†]Thyroid Stimulating Hormon

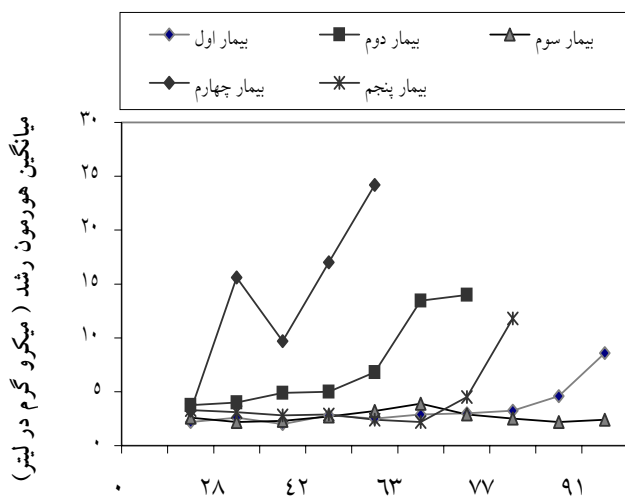
[‡] Insulin Like Growth Factor 1

میانگین ۲۴ ساعته هورمون رشد در روزهای ۱۴، ۲۸، ۴۲، ۶۳ و ۷۷ پس از تزریق اول و سوم در نمودار (۱) و (۲) آمده است.



روز

نمودار ۱- میانگین هورمون رشد ۲۴ ساعته در روزهای مختلف پس از نوبت اول تزریق دوز ۳۰ میلی گرمی سندوستاتین طولانی اثر در ۵ بیمار آکرومگال، تهران ۱۳۸۰



روز

نمودار ۲- میانگین هورمون رشد ۲۴ ساعته در روزهای مختلف پس از نوبت سوم تزریق دوز ۳۰ میلی گرمی سندوستاتین طولانی اثر در ۵ بیمار آکرومگال، تهران ۱۳۸۰

دارو مقایسه شد. در پایان مطالعه ام آر ای هیپوفیز، سونوگرافی کبد و اندازه گیری T₃، T₄ و TSH انجام شد. اندازه گیری هورمون رشد به روش رادیو ایمنونواسی باکیت Spectraia انجام شد. محدوده‌ی نرمال از ۵ تا ۱۴ میکرو گرم بر لیتر بود. Inter-assay Variation و intra-assay اندازه‌گیری هورمون رشد به ترتیب ۸/۸ درصد و ۱/۹ درصد بود.

میانگین هورمون رشد از روز ۱۴ تا ۴۹ پس از تزریق بین نوبت اول و سوم تزریق ۳۰ میلی گرمی و نیز بین نوبت سوم تزریق ۳۰ میلی گرمی با دوز ۴۰ میلی گرمی با آزمون تی مقایسه شد. فراوانی هورمون رشد کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر پس از نوبت‌های اول و سوم تزریق ۳۰ میلی گرمی با آزمون دقیق فیشر مقایسه شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵ بیمار آکرومگال (۴ زن و یک مرد) که سن آن‌ها بین ۲۳ تا ۴۲ سال بود، شرکت داشتند. همه‌ی بیماران قبلاً تحت هیپوفیزکتومی ترانس اسفنوئیدال قرار گرفته بودند. در ۳ بیمار رادیوتراپی جمجمه نیز انجام شده بود. نتایج تست اکتروتاید در جدول (۱) آمده است.

جدول ۱- مقایسه‌ی میزان هورمون رشد پایه و پس از تست اکتروتاید با میانگین ۲۴ ساعته‌ی هورمون رشد در روزهای ۱۴ و ۴۹ پس از مصرف ۳۰ میلی گرم سندوستاتین طولانی اثر در ۵ بیمار آکرومگال، تهران ۱۳۸۰

شماره‌ی بیمار	هورمون رشد (میکرو گرم در لیتر)		
	پایه	پس از تست اکتروتاید	پس از سندوستاتین
۱	۲۱/۳	۱۷	۲/۵
۲	۱۲/۲	۹	۸/۹
۳	۹۹	۵/۱	۳/۳
۴	۲۰/۹	۲	۱۵/۲
۵	۲۵/۶	۹	۷/۸

جدول ۲ - فراوانی نسبی موارد سرکوب مناسب هورمون رشد پس از نوبت اول و سوم تزریق سندوستاتین طولانی اثر در ۵ بیمار آکرومگال تهران، ۱۳۸۰

شماره‌ی بیمار	موارد هورمون رشد کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر (درصد)	
	پس از نوبت اول تزریق	پس از نوبت سوم تزریق
۱	۱۰۰	۱۰۰
۲	۰	*۶۶
۳	۱۰۰	۱۰۰
۴	۰	*۲۰
۵	۰	*۱۰۰

* $P < 0.01$

فراوانی هورمون رشد مساوی یا کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر در روزهای ۱۴ تا ۴۹ پس از تزریق نوبت اول و سوم دوز ۳۰ میلی گرم در جدول (۲) آمده است. در تمامی بیمارانی که تا روز ۲۸ پس از تزریق میانگین هورمون رشد مساوی یا کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر بود (۴ بیمار) حداقل تا ۴۲ روز پس از تزریق، سرکوب شدن هورمون رشد ادامه یافت. در بیمار شماره‌ی ۳ سرکوب شدن هورمون رشد تا ۲۱ ماه پس از قطع درمان ادامه یافت. در بیماران شماره‌ی ۱ و ۵ به ترتیب تا روزهای ۷۰ و ۸۴ پس از تزریق، هورمون رشد کمتر از ۵ میکرو گرم بر لیتر باقی ماند. ۳ بیمار (شماره‌های ۱، ۴، ۵) تحت درمان با دوز ۴۰ میلی گرمی نیز قرار گرفتند. میانگین هورمون رشد، مدت تأثیر و فراوانی هورمون رشد مساوی یا کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر در این گروه تفاوت معنی داری با دوز ۳۰ میلی گرمی نداشت.

بحث

در مطالعه‌ی اخیر میانگین ۲۴ ساعته‌ی هورمون رشد از روزهای ۱۴ تا ۴۹ پس از تزریق اول دوز ۳۰ میلی گرمی سندوستاتین، ۵۸ درصد و پس از تزریق سوم همان دوز ۷۰ درصد نسبت به میانگین هورمون رشد پایه کاهش یافت.

فراوانی نسبی هورمون رشد کمتر از ۵ میکرو گرم بر لیتر در روزهای ۱۴ تا ۴۹ پس از نوبت اول و نوبت سوم تزریق به ترتیب ۴۰ درصد و ۸۰ درصد بود ($P < 0.01$). اثر بخشی اکتروتاید و فرآورده‌های طولانی اثر آن (سندوستاتین طولانی اثر و لانروتید) در درمان آکرومگالی در مطالعات مختلف ثابت شده است (۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۴، ۱۶، ۱۷). اکتروتاید باعث کاهش هورمون رشد در ۹۰ درصد بیماران شده، در ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد باعث کاهش هورمون رشد به کمتر از ۱۰ میکرو گرم بر لیتر می شود (۱۸). انغوزیون مداوم اکتروتاید باعث سرکوب بیشتر هورمون رشد ۲۴ ساعته می شود (۱۹). میزان تأثیر سندوستاتین طولانی اثر از جهت سرکوب نمودن هورمون رشد ۲۴ ساعته مشابه با اکتروتاید زیر جلدی است، اما هورمون رشد ناشتا را به میزان بیشتری کاهش می دهد (۲۰).

تفاوت پاسخ درمانی اکتروتاید و سندوستاتین طولانی اثر در تزریقات مکرر در مطالعات چندی بررسی شده است. در مطالعه ونس و هریس (۱۸) درمان با اکتروتاید به طور پیش رونده باعث سرکوب بهتر هورمون رشد شد. در مطالعه‌ی گراس و همکاران (۲۱) تزریقات مکرر دارو باعث اثر طولانی تر شد و سطح سرمی دارو حدود ۱/۶ برابر بیش از تزریق دوز منفرد دارو شد. به هر حال به نظر می رسد جهت تعیین حداکثر پاسخ دهی بیمار به دارو، بهتر است بررسی هورمون رشد پس از تزریقات مکرر دارو انجام شود. فواصل ۴ هفته‌ای برای تجویز سندوستاتین طولانی اثر توسط کارخانه‌ی تولیدکننده‌ی دارو توصیه شده است. در مطالعه‌ی حاضر در بیمارانی که به دوز ۳۰ میلی گرمی پاسخ داده اند (۴ بیمار) مدت تأثیر دارو به مراتب بیش از ۴ هفته بود. در یک بیمار تا ۲۱ ماه پس از نوبت سوم تزریق، میانگین هورمون رشد ۲۴ ساعته‌ی سرم پایین باقی ماند. در یک مطالعه‌ی دیگر تأثیر درمانی استفاده از سندوستاتین طولانی اثر هر ۶ هفته یک بار مشابه تزریق هر ۴ هفته یک بار بوده است (۱۱). مطالعات چندی در مورد مدت تأثیر دارو انجام شده است. در مطالعه‌ی ژنکین و همکاران (۲۲) در ۷۲ درصد بیماران ۴

سندوستاتین طولانی اثر ، هورمون رشد سرم کمتر از ۵ میکرو گرم در لیتر باقی ماند. در مطالعه‌ی ما، قبل از تجویز دارو تست اکتروتايد انجام شد. میانگین هورمون رشد پس از تست هیچ گونه ارتباطی با میزان پاسخ دهی بیماران به آمپول سندوستاتین طولانی اثر نداشت.

به هرحال باتوجه به یافته‌های مطالعه‌ی فعلی و دیگر مطالعات و با توجه به گران قیمت بودن دارو به نظر می‌رسد بهتر است فواصل تزریق در هر بیمار به طور فردی تعیین شود. تست اکتروتايد (با روش تجویز دوز منفرد و بررسی میانگین هورمون رشد هر دو ساعت تا ۶ ساعت پس از تجویز دارو)، تست مناسبی جهت انتخاب بیماران مطلوب برای تجویز سندوستاتین طولانی اثر نیست.

هفته پس از تجویز دارو، میانگین هورمون رشد سرمی کمتر از ۵ میکرو گرم بر لیتر بود و در ۹۲ درصد این افراد تا ۶ هفته پس از تزریق، هنوز هورمون رشد کمتر از ۵ میکرو گرم بر لیتر باقی مانده بود. در مطالعه‌ی استوارت (۱۴) هورمون رشد در ۴ بیمار (از ۸ بیمار مورد مطالعه) تا روز ۴۲ پایین باقی ماند، اما در ۴ بیمار دیگر از روز ۳۵ پس از تزریق شروع به افزایش کرد و تا روز ۶۰ پس از تزریق در ۶ نفر از ۸ بیمار، هورمون رشد افزایش یافت. در مطالعه‌ی استوارت (۲۳) در ۵ نفر از ۱۲ بیمار افزایش هورمون رشد بین هفته ۴ تا ۸ و در ۵ بیمار دیگر، افزایش هورمون رشد بین هفته ۸ تا ۱۲ اتفاق افتاد. در مطالعه‌ی فلوستاو (۲۴) در همه‌ی ۸ بیمار مورد مطالعه بیش از ۶ هفته پس از تزریق ۳۰ میلی گرم

منابع

- 1 - Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988; 68(6): 854-67.
- 2 - Fahlbusch R, Honegger J, Schott W, et al. **Results of Surgery In Acromegaly**. In: Wass JAH (editor). **Treating Acromegaly**. Bristol: Bioscientific - LTD; 1994: 49-54.
- 3 - Laws Jr ER, Carpenter SM, Scheithauer BW, et al. **Long Term Results of Transsphenoidal Surgery For The Management of Acromegaly**. In: Robbins R, Melmed S (editors). **Acromegaly: A Century of Scientific and Clinical Progress**. New York: plenum press; 1987; 241-8.
- 4 - Alexander L, Appleton D, Hall R, et al. Epidemiology of acromegaly in the newcastle region. *Clin Endocrinol* (oxf) 1980; 12: 71-9.
- 5 - Bengtsson BA, Eden S, Ernest T, et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988; 223(4): 327-35.
- 6 - Rajasoorya C, Holdway IM, Wrightson P, et al. Determinants of clinical outcomes and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* (oxf) 1994; 41: 95-102.
- 7 - Grunstein RR, Ho kk, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analogue, to sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994; 121: 478-83.
- 8 - Newman B, Melmed S, Snyder PJ, et al. Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2768-75.
- 9 - Stewart PM, Kane KF, Stewrt SE, et al. Depot long-acting somatostatin analogue (sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3267-72.
- 10 - Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analogue octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2779-86.
- 11 - Biermasz NR, Vanden Oever NC, Frolich M, et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4 week interval. *Clin Endocrinol* (oxf) 2003; 58(3): 288-95.

- 12 - Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long - acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2003; 58(2): 169-76.
- 13 - Colao A, Cannavo S, Marzullo P, et al. Twelve months of treatment with octreotide - LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(1): 131-8.
- 14 - Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, et al. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4142-6.
- 15 - Szucs N, Meszaros J, Czirjak S, et al. Experience in treating acromegalic patients with long- acting octreotide. *Orv Hetil* 2002; 143(19 Suppl): 1066-70.
- 16 - Ezzart S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 711-8.
- 17 - Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4554-63.
- 18 - Vance MC, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analogue octreotide, results of the international multicenter acromegaly study group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1573-8.
- 19 - Tauber JP, Babin TH, Tauber MT, et al. Long term effects of continuous subcutaneous infusion of the somatostatin analogue octreotide in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(5): 917-24.
- 20 - Hunter SJ, Shaw JA, Lee KO, et al. Comparison of monthly intramuscular injections of sandostatin LAR with multiple subcutaneous injections of octreotide in the treatment of acromegaly, effects on growth hormone and other markers of growth hormone secretion. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 245-57.
- 21 - Grass P, Marbach P, Bruns C, et al. Sandostatin LAR (microencapsulated octreotide acetate) in acromegaly: pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships. *Metabolism* 1996; 45: 27-30.
- 22 - Jenkins P, Akker S, Chew SL, et al. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clin Endocrinol* 2000; 53(6): 719-24.
- 23 - Stewart PM, Stewart SE, Clark PMS, et al. Clinical and biochemical response following withdrawal of long-acting, depot injection form of octreotide sandostatin-LAR. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1999; 50(3):295-9.
- 24 - Flogstad AK, Halse J, Haldorsen T, et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: A dose-range study. *J Endocrinol Metab* 1995; 80(12): 3601-7.