

Dieser Artikel wurde bereitgestellt von Verlag Beleke KG Essen

**Therapie mit Wachstumshormon außer halb der zugelassenen Indikationen im  
Einzelfall**

*aus „KINDER- UND JUGENDARZT“*

**Ergebnis einer Konsensustagung - 23./24. Mai 2001 - der Arbeitsgruppe  
Wachstum der Sektion Pädiatrische Endokrinologie (DGE) und der Arbeits-  
gemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE)**

Michael B. Ranke<sup>1</sup>, Eckhard Schönau<sup>2</sup>, Eberhard Keller<sup>3</sup>, Wolfgang Sorgo<sup>4</sup>, Primus  
E. Mullis<sup>5</sup>, Roland Schweizer<sup>6</sup>, Gerhard Binder<sup>6</sup> und Michael Hermanussen<sup>6</sup> sowie  
die Mitglieder der Arbeitsgruppe Wachstum der APE

Universitätskliniken für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,

- 1) Tübingen,
- 2) Köln,
- 3) Leipzig,
- 4) Ulm,
- 5) Bern, Schweiz und
- 6) Praxis Altenhof

Wachstumshormon (WH) ist derzeit in Deutschland im Kindes- und Jugendalter für  
Kleinwuchs beim Wachstumshormonmangel, beim Ullrich-Turner-Syndrom, bei der  
Niereninsuffizienz und beim Prader-Willi-Syndrom zugelassen. Einzelne wissen-  
schaftliche Studien und Anwendungsbeobachtungen weisen darauf hin, dass  
Wachstumshormon auch bei kleinwüchsigen Kindern- und Jugendlichen außerhalb  
der bisher zugelassenen Indikationen wirksam sein kann (Ranke et al., 2000).

Studien, die dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der Wachstumshormon-  
Therapie bei bestimmten Kleinwuchsformen dienen, sind einerseits langwierig und  
teuer während die Diagnosen andererseits aber oft sehr selten sind. Daher ist wohl

nicht damit zu rechnen, dass sich das Zulassungsspektrum für Wachstumshormon in absehbarer Zeit nennenswert erweitern wird. Diese Situation stellt für die Behandelnden oft einen Konflikt dar. In der Absicht dem Patienten die nach medizinischer Kenntnis angemessene Behandlung unter Wahrung wirtschaftlicher Verantwortung gegenüber der Solidargemeinschaft zukommen lassen, wird im Einzelfall eine individuelle Heilbehandlung durchgeführt werden müssen (Spranger, 1995). Allerdings fehlten hierfür bisher klare Richtlinien, unter welchen Bedingungen die Behandlung durchgeführt werden sollte und ob eine Behandlung als wirksam anzusehen ist oder nicht. Die hier niedergelegten Empfehlungen, sind das Ergebnis von Expertendiskussionen und stecken für diese Situation erstmals einen Rahmen ab.

### **Indikation zur Behandlung des Kleinwuchses**

Kleinwuchs ist aetiologisch und pathogenetisch variabel. Der Kleinwuchs kann als Symptom isoliert oder im Rahmen weiterer anthropologischer Abweichungen erkennbarer (z.B. Proportionen) oder zusammen mit ganz anderen - organischen, biochemischen - Symptome auftreten. Der ausgeprägte Kleinwuchs - per se - hat Krankheitswert durch

- die praktischen Behinderungen, welche durch die von der Norm abweichende Kleinheit (je ausgeprägter, umso stärker) entstehen,
- die psychosozialen Folgen bedingt durch das subjektive Erleben der Normabweichung und/oder
- die Reaktionen des Umfeldes auf diese.

Insofern trifft auch für Kleinwuchs der Krankheitsbegriff nach WHO zu. Dem steht gegenüber, dass Individuen in der Kindheit und im Erwachsenenalter mit den Größenabweichung unterschiedlich umgehen, so dass das subjektive Leiden bei gleicher Größenabweichung gegenüber der Norm variieren kann (Coping). Zudem bestand bisher weitgehender gesellschaftlicher Konsens darüber, dass ein gewisses Maß an Abweichung, sofern nicht schweres Leiden verursacht wird, als Schicksal und somit als dem Individuum zumutbar angesehen werden muss. Diese Haltung wird besonders immer dann vorgetragen, wenn keine Möglichkeiten zur Änderung angeboten werden können oder nicht angemessen (z.B. kostspielig) erscheint.

Die ärztliche Hilfe für kleinwüchsige Kinder und Jugendliche muss immer ganzheitlich sein. Die symptomatische Therapie mit Wachstumshormon bei Kleinwuchs wird daher immer nur als ein Teil der Betreuung betrachtet. Zudem sind Bemühungen zur Entwicklung von effektiven und sicheren Behandlungsprinzipien für Kleinwuchs zu fördern.

### **Einschluss- und Ausschlusskriterien zum Behandlungsbeginn**

Voraussetzung für die Therapie mit Wachstumshormon ist eine Wachstumsstörung, welche dauerhaft ist und nicht durch andere effektivere und sichere Verfahren behandelt werden kann.

Kleinwuchs ist definiert als eine Größenabweichung vom alters und geschlechtsspezifischen Populationsmittel unter die 3. Perzentile (bzw.  $< -2.0$  SDS). Wegen der psychosozialen Bedeutung des Kleinwuchses, welche sich aus der Beziehung der individuellen Größe zur Population ergibt, ist die (für die Diagnostik erhebliche) Größe der Eltern diesbezüglich unerheblich.

Die exakte Körpergröße/-höhe (Länge wird im Liegen vor dem 2. Lebensjahr gemessen) des Individuums (ermittelt mittels eichbaren Präzisionsmessgeräten = Stadiometer) muss mit aktuellen Normwerten verglichen werden. Die verwendeten Normwerte müssen numerisch und graphisch dokumentiert vorliegen (Hermanussen und Burmeister, 1999). Als Referenz für die Normalpopulation gelten zum Beispiel derzeit die Daten der Zürcher Longitudinalen Wachstumsstudie (Prader et al., 1989).

Aussagen über die Permanenz des Kleinwuchses setzen die Beobachtung des Wachstumsprozesses voraus. Der Beobachtungszeitraum beträgt unter Verwendung gängiger anthropometrischer Verfahren (Messung mittels Stadiometer) in der Regel ein Jahr. Als permanent kann der Kleinwuchs gelten, wenn die Änderung der Körpergröße (delta Größe SDS) innerhalb eines Jahres negativ bleibt oder sich nicht signifikant von Null unterscheidet [Bei Normwüchsigen, präpubertären Kindern kann die Größe spontan um 0.25 SDS (= 1 Standardabweichung) variieren [Hermanussen et al., 2001]].

## **Einschlusskriterien**

Eine Behandlung des Kleinwuchses mit Wachstumshormon außerhalb zugelassener Indikationen ist nur dann anzustreben, wenn die Größenabweichung im Kindesalter ausgeprägt ist (Größe  $\leq -2.5$  SDS bezogen auf das Alter) und wenn zudem auch von einer verminderten Erwachsenengröße ausgegangen werden kann (Männer:  $-2.0$  SDS = 164 cm -; -Frauen:  $-2.0$  SDS = 153 cm).

Aussagen über die Permanenz des Kleinwuchses im Erwachsenenalter sind während der Kindheit erfahrungsgemäß nur schwer zu machen. Liegen für ein beschriebenes Krankheitsbild krankheits-spezifische Wachstumskurven vor, kann die Größe in der Kindheit auf die Erwachsenengröße „projiziert“ werden (Ranke, 1996). Dieses Verfahren geht von der (statistisch wahrscheinlichen) Annahme aus, dass ein Individuum seine Position innerhalb der Perzentilen konstant hält. Für das Ullrich-Turner-Syndrom (Wachstumshormon zugelassen, kein Wachstumshormonmangel für Kleinwuchs ursächlich) ist dieses Vorhersageverfahren z.B. gut gesichert (Lyon et al., 1985). Andere Vorhersagemethoden beziehen das Knochenalter eines Kindes in Rechenalgorithmen ein. Basis dieser Methoden ist, dass zwischen dem Grad der Knochenreife und dem Wachstumspotential eine hohe Korrelation besteht. Es kann aber nicht davon ausgegangen werden, dass dieselben numerischen Beziehungen zwischen Knochenreife und Wachstumspotenzial bei allen Formen des Kleinwuchses bestehen. So ist bei manchen Wachstumsstörungen ein von der Norm abweichendes Verhalten der Knochenreife zu beobachten (z.B. intrauteriner Kleinwuchs), wodurch eine zunächst günstig prognostizierte Endgröße spontan in eine ungünstige umschlagen kann. Wenn zwei mittlere Endgrößenprognosen - nach Bailey und Pinneau oder Tanner (TW2) - im Abstand von einem Jahr auf eine verminderte Erwachsenengröße hinweisen, kann von einer verminderten Erwachsenengröße ausgegangen werden.

Eine Behandlung sollte immer schon zu dem Zeitpunkt angestrebt werden, zu dem bereits über die weitere Wachstumsentwicklung Klarheit besteht. Wenn die Diagnose eines permanenten Kleinwuchses schon bei Geburt gestellt werden kann (z.B. Ullrich-Turner-Syndrom [eine zugelassene Indikation]) und eine effektive und sichere Therapie bekannt ist, wird man den Behandlungsbeginn nicht hinauszögern. Dem Kind kann der Kleinwuchs mit seinen Konsequenzen dadurch frühzeitig erspart bleiben. Es kann aber in anderen Fällen von Bedeutung sein, die Behandlung erst

dann zu beginnen, wenn das Kind die Erfahrung des Kleinwuchses subjektiv erleben kann. Dies ist meist im Kindergartenalter (> 4. Lebensjahr) der Fall, zu dem sich auch die Einsicht in eine Therapie (z.B. mit Injektionen) entwickelt. In der Regel muss eine Therapie vor der Pubertät begonnen werden. Das hat auch methodische Gründe bezüglich der Bewertung eines Therapieeffekts.

### **Ausschlusskriterien**

Bei gleichzeitig bestehenden Erkrankungen, die durch Wachstumshormon negativ beeinflusst werden können, sollte keine Behandlung durchgeführt werden (z.B. aktive Malignome, Diabetes mellitus). Eine schwere geistige Behinderung mit mangelnder Einsicht in den Nutzen einer Größenverbesserung ist ein Ausschlusskriterium, sofern sich aus der Therapie mit Wachstumshormon kein signifikanter zusätzlicher gesundheitlicher und pflegerischer Vorteil ergibt.

Nach einem Knochenalter von 14 Jahren (Mädchen) bzw. 16 Jahren (Jungen) kann mit keinem nennenswerten, durch Medikamente induziertem Wachstum mehr gerechnet werden.

### **Voruntersuchungen**

Voruntersuchungen vor einer Therapie dienen dazu, die Effizienzparameter basal exakt zu erfassen und sicherzustellen, dass keine besonderen individuellen Therapierisiken bestehen. Dies schließt die Untersuchung - und Dokumentation - von Struktur und Funktion der wichtigsten Organsysteme nach pädiatrisch-internistischen Kriterien ein. Insbesondere werden ZNS Strukturen mittels MRT, Augenhintergrund und Glukosetoleranz vor Therapiebeginn dokumentiert. Da zwischen Ernährung und Wachstum im Kindesalter eine direkte Beziehung besteht, ist das Ernährungsverhalten zu erfassen. Die psycho-soziale Situation und das Verhalten des Kindes sind zu evaluieren.

### **Dosis**

Es ist davon auszugehen, dass die Sensitivität gegenüber Wachstumshormon beim Wachstumshormonmangel (Ranke et al. 2000a,b), höher ist als bei anderen, hier erörterten Kleinwuchsformen. Im ersten Jahr wird die Therapie mit einer Dosis von

50 , »JLg/kg/Tag (1.0 IE/kg/Wo) durchgeführt.

### **Effizienzparameter im Verlauf**

Es ist sicherzustellen, dass alle gewünschten Messparameter richtig und exakt bestimmt werden können. Primärer Parameter der Effizienz ist die Größenzunahme. Sekundär müssen Parameter dokumentiert werden, welche Hinweise auf die Entwicklung des Gewichts und der Körperproportionen (Sitzhöhe, Spannweite, Kopfumfang, etc.) und Hinweise auf Änderungen der Struktur und Funktion von Organen bzw. Organsysteme geben, auf die Wachstumshormon Einfluss nehmen kann. Biochemische Parameter, welche über Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie Auskunft geben (z.B. IGF-I und IGFBP-3) sollen dokumentiert werden.

### **Therapieeffekt**

Es ist von prinzipieller Bedeutung für jede probatorische Behandlung, dass die erwarteten (primäre, sekundäre) Therapieeffekte vorab numerisch festgelegt werden. Dies erlaubt es bei Nichterreichen der Ziele zu einem Ende der Therapie unter Vermeidung von Enttäuschungen, Missverständnissen und Argumentation zwischen den Beteiligten zu kommen. Bei Erreichen der Therapieziele hingegen ist eine Fortsetzung der Therapie vertretbar.

Ein positiver Effekt auf das Primärziel Körpergröße kann im ersten Jahr der Behandlung angenommen werden, wenn das Kind hinsichtlich seiner Größe signifikant aufholt und wenn davon ausgegangen werden kann, dass sich diese Größenzunahme positiv auf eine Endgrößenzunahme auswirken wird. Wenn das behandelte Kind zu Beginn und Ende der Jahresperiode präpubertär ist, kann eine Zunahme der Körpergröße von mehr als 0.50 SDS (delta Größe SDS) als relevanter, therapiebedingter Zugewinn gelten (Hermanussen et al., 2001). Das Ausmaß von Sekundäreffekten der Therapie mit Wachstumshormon kann in Einzelfällen als Kriterium für eine Fortführung der Therapie berücksichtigt werden.

### **Dauer der Therapie**

Es muss das Ziel jeder probatorischen Behandlung sein, die Therapie auf den

kürzesten Zeitraum zu beschränken, der nötig ist, die Unwirksamkeit bzw. das Auftreten von Nebenwirkungen nachzuweisen. Nach dem heutigen Stand der Erkenntnis wird eine Behandlung mit Wachstumshormon initial auf ein Jahr terminiert. Die Nachuntersuchungen erfolgen in der Regel nach 3, 6 und 12 Monaten. Lässt sich eine mangelnde Wirksamkeit in Bezug auf die Therapieziele während der Behandlung eindeutig nachweisen, ist diese zu beenden.

## **Dokumentation**

Die Dokumentation der Behandlung mit Wachstumshormon muss insbesondere in den Fällen außerhalb der anerkannten Zulassung sehr genau sein und nach den Kriterien der „Guten Klinischen Praxis“ erfolgen. Die Eltern (und Kinder/Jugendliche) müssen schriftlich über die Therapieziele und mögliche Risiken informiert werden und müssen diese Information auch schriftlich bestätigen.

Die Dokumentation muss vor Ort übersichtlich erfolgen. Um den internationalen Erfahrungshorizont zu erweitern, wird dringend empfohlen alle Fälle in einem Register zu dokumentieren, welches eine adäquate Auswertung ermöglicht (Dokumentationspflicht).

## **Zusammenfassung**

Zwischen dem Nachweis der Wirksamkeit eines Medikaments für eine bestimmte Situation und der offiziellen Zulassung vergehen oft Jahre.

Oft erfolgt die Zulassung aus einer Vielzahl von medizinischen und praktischen, aber auch wirtschaftlichen oder politischen Gründen nie. Ist ein Medikament für eine Indikation nicht zugelassen, so besteht für den Arzt jedoch prinzipiell die Möglichkeit einer individuellen Behandlung mit dem jeweiligen Medikament. In Ermangelung anderer Therapieformen stellt sich bei Kleinwuchs des Kindes häufig die Frage nach der Möglichkeit zur effektiven Behandlung mit Wachstumshormon. Für das Vorgehen in dieser Situation hat eine Gruppe von deutschen pädiatrischen Endokrinologen eine Empfehlung erarbeitet. Kernpunkte sind: (Einschlusskriterien) 1) die Kinder sind sehr klein (Größe < -2.5 SDS), und 2) die zu erwartende Erwachsenengröße ist vermindert (< -2.0 SDS). Ausschlusskriterien sind bestehende schwerwiegende

Erkrankung oder geistige Behinderung. Als effektiv kann eine Therapie dann gelten, wenn der Größenzugewinn nach einem Jahr plus 0.5 SDS überschreitet. Die Therapieentscheidung, die Verlaufskontrolle und die Dokumentation sollten in fachkundiger, cordialer Kooperation zwischen den Beteiligten (Familie, Kind, Kinderarzt, pädiatrischer Endokrinologe, Kostenträger) erfolgen.

## **Schlüsselwörter**

Wachstumshormontherapie, Kleinwuchs, individueller Heilversuch

## **Literatur**

- Hermanussen, M., Burmeister, J. (1999) Synthetic growth reference charts. *Acta Paediatr.* 88: 809-814
- Hermanussen, M., Largo, R. H., Molinari, L. (2001) Canalisation in human growth: a widely accepted concept reconsidered. *Eur. J. Pediatr.* 160:163-167
- Lyon, A. J., Preece, M. A., Grant, D. B. (1985) Growth curve for girls with Turner Syndrome. *Arch. Dis. Child.* 60: 932-935
- Prader, A., Largo, R. H., Molinari, L., Issler, C. (1989) Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. *Helv. paediatr. Acta (Suppl. 52):* 1-125
- Ranke, M. B. (1996) Disease-specific Standards in congenital syndromes. *Horm. Res.* 45: 35-41
- Ranke, M. B., Stahnke, N., Mohnike, K. (2000a) Diagnostik und Therapie des STH-Mangels bei Kindern und Jugendlichen. *Endokrinologie Informationen* 24: 131-134
- Ranke, M. B., Dörr, H. G., Stahnke, N., Partsch, C. J., Schwarz, H. P., Wollmann, H. A., Bettendorf, M., Hauffa, B. P. (2000b) Therapie des Kleinwuchses mit Wachstumshormon. *Monatsschr. Kinderheilk.* 14: 746-761
- Spranger, W. (1995) Rahmenrichtlinien zur Behandlung von nicht-endokrinen Wachstumsstörungen mit Wachstumshormon (STH). *Endokrinologie Informationen* 19: 127-128

Prof. Dr. Michael Ranke  
Univers.-Klinik für Kinderheilkunde  
und Jugendmedizin  
Pädiatrische Endokrinologie  
Hoppe-Seyler-Str. 1  
72076 Tübingen            Red.: Olbing