

# Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen

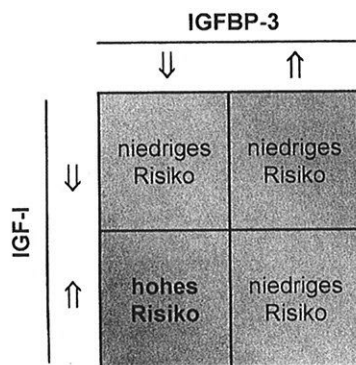
## Aktuelle Daten zur Sicherheit

### Grundlagen

#### Kein Anhalt für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Wachstumshormon (GH) / IGF-I System und dem Tumorrisiko

In den letzten Jahren wurden einige epidemiologische Studien veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen der Höhe der IGF-I Spiegel im Plasma und dem Risiko für die Entwicklung bestimmter maligner Erkrankungen aufzeigen. Die meisten dieser Arbeiten befassen sich mit Prostata-, Mamma-, Lungen- und Colonkarzinomen und deuten darauf hin, dass höhere IGF-I Werte auch innerhalb des Normbereichs mit einem höheren Risiko für diese Erkrankungen assoziiert sind.

Daneben konnten einige Arbeiten einen Zusammenhang zwischen Malignomrisiko und IGFBP-3 Spiegel zeigen. Dabei scheinen höhere IGFBP-3 Spiegel mit einem niedrigeren Risiko, niedrige Spiegel mit einem höheren Risiko verbunden zu sein. Für das Colonkarzinom konnte eine Studie ein erhöhtes Risiko in der Gruppe mit den höchsten IGF-I und zugleich niedrigsten IGFBP-3 Spiegel zeigen (siehe Abb.).



Nach Ma J. et al., J Natl Cancer Inst 1999

Keine dieser Arbeiten belegt einen kausalen Zusammenhang zwischen der Höhe der IGF-I Spiegel und dem Risiko, ein Malignom zu entwickeln. Noch weniger geben sie Hinweise für eine kausale Rolle von GH, da GH sowohl zum Anstieg von IGF-I als auch von IGFBP-3 führt, also nicht die für ein hohes Karzinomrisiko charakteristischen Veränderungen des IGF-I / IGFBP-3 Systems herbeiführt.

Daten von Patienten mit Akromegalie, bei denen über lange Zeit eine supraphysiologische GH Wirkung vorliegt, deuten auf ein etwas erhöhtes Risiko von Colonkarzinomen hin – diese Daten sind jedoch widersprüchlich und es gibt Studien, die dieser Annahme widersprechen. Eine insgesamt erhöhte Malignomrate ist für die Akromegalie nicht gezeigt. Diese Befunde stellen eine zentrale Rolle von GH in der Tumorgenese ebenfalls in Frage. Weitgehend unbestritten ist jedoch eine Zunahme benigner Hyperplasien bei Patienten mit Akromegalie.

Daten aus in-vitro-Modellen und Tiermodellen ergeben ebenfalls keinen Hinweis für eine direkte Rolle von GH bzw. IGF-I auf die Tumorentstehung. Liegt jedoch bereits ein manifester Tumor vor, kann IGF-I zum Tumorwachstum führen.

#### Literatur:

Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1868 (2001) - Wilton P. Safety in growth hormone replacement therapy: a matter of varied responsiveness? *Horm Res* 55 Suppl 2:61 (2001) - Bengtsson BA, et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with any increase in mortality. *KIMS Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 84:4291 (1999) - Abs R, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 50:703 (1999) - Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Hormone & IGF Research* 10:297 (2000) – KIMS Annual Report 2001

### Sicherheit einer GH Therapie

Die langjährige Erfahrung mit der GH Therapie bei Kindern und Erwachsenen hat die Sicherheit der GH Therapie belegt. Nebenwirkungen und Sicherheit der Therapie mit Genotropin® werden in den großen internationalen Datenbanken KIGS (Behandlung bei Kindern) und KIMS (Behandlung bei Erwachsenen) kontinuierlich erfasst.

#### KIMS – eine ständig wachsende Datenbank belegt die Sicherheit der GH Therapie bei Erwachsenen

Pharmacia hat 1994 mit der Zulassung der GH Therapie für die Behandlung des schweren GH Mangels beim Erwachsenen die internationale Langzeitbeobachtung KIMS gestartet. Heute sind in diese Datenbank mehr als 8000 Patienten mit organisch bedingtem GH Mangel eingeschlossen. Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie werden somit kontinuierlich erweitert.

Neben prospektiven Studien ist KIMS das wichtigste Instrument zum Beleg der Sicherheit einer GH Therapie.

#### Malignomrisiko - Tumorrezidive

Weder in KIMS noch in anderen Studien ergibt sich derzeit ein Anhalt dafür, dass unter einer GH Therapie bei Erwachsenen das Risiko, an einem Malignom zu erkranken, zunimmt. Ebenso finden sich keine Anhaltspunkte für eine Zunahme des Rezidivrisikos bei Patienten nach Operation eines Hypophysenadenoms.

#### Glucosstoffwechsel

Eine Insulinresistenz zählt zu den metabolischen Folgen eines GH Mangels beim Erwachsenen. Ein Diabetes mellitus oder eine Insulinresistenz ist damit keine Kontraindikation für eine GH Therapie. Aufgrund der insulinantagonistischen Wirkung von GH ist allerdings in der Frühphase der Therapie eine engmaschige Kontrolle des Glucosstoffwechsels erforderlich.

#### Flüssigkeitsretention

Symptome einer Flüssigkeitsretention können in der Frühphase einer GH Therapie auftreten. In dieser Phase findet der Ausgleich des häufig im GH Mangel bestehenden Flüssigkeitsdefizits statt. Besonders Patienten mit einer Herzinsuffizienz sollen diesbezüglich engmaschig überwacht werden.

#### Interaktion mit anderen Hormonen

GH kann die extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3 steigern. Daher sollte bei der Behandlung auf eine mögliche Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion geachtet werden. Durch eine Reduktion der Cortisol-Bindungsproteine kann es auch zu einem Rückgang des Cortisolspiegels kommen.

### Schlussfolgerung

Die heute vorliegenden Daten belegen die Sicherheit einer Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit nachgewiesenem, organisch bedingtem GH Mangel. Generell gilt in dieser Patientengruppe die Empfehlung, unter der Therapie die IGF-I Spiegel zu kontrollieren und die Spiegel unter der Therapie innerhalb des alters- und geschlechtsspezifischen Normbereichs zu halten.