

## **Bericht der AG Wachstum und Hypophyse 2025**

### **19. JA-PED, Leipzig 2025**

Die AG Wachstum und Hypophyse tagte im Weißen Saal mit 120 Teilnehmern. Frau Dr. Judith Mayer (Tübingen) empfahl eine Gen-Panel-Untersuchung mit WES oder WGS für ALLE Kindern mit idiopathischem SGA-Kleinwuchs vor geplanter rhGH-Therapie. Tübingen verfährt seit 2021 so und fand bei 25% der Untersuchten monogene Störungen, die zuvor klinisch nicht diagnostiziert worden waren, wie z. B. eine Fanconi-Anämie mit Kleinwuchs und milder Anämie oder ein Noonan-Syndrom mit völlig unauffälliger Facies, wie sie für bestimmten PTPN11-Varianten vorbeschrieben war. Osteodysplasien waren durch Disproportionen zwar klinisch aufgefallen, aber erst durch die genetische Untersuchung gesichert worden. Implikationen für die geplante rhGH-Therapie waren z. B. Verzicht bei dem Kind mit Fanconi-Anämie wegen der inhärenten Tumorprädisposition. cMRT-Diagnostik vor rhGH-Therapie bei dem Kind mit Noonan-Syndrom zum Ausschluss Hirntumor und die begründete Wahl einer höheren Behandlungsdosis. Zwei Kinder mit Osteochondrodysplasie wurden nach einem 12-monatigen rhGH-Therapieversuch wieder abgesetzt, weil sie nicht ansprachen. Die Untersuchung hat also relevante Implikationen für die geplante rhGH-Therapie und ist daher auch sehr gut gegenüber der GKV zu begründen.

Im zweiten Referat berichtete Dr. Dirk Schnabel (Berlin) über die aktuelle Verschreibungslandschaft von Wachstumshormon in der Indikation pädiatrischer Wachstumshormon-Mangel (GHD), wie sie im Register Insights abgebildet ist. Das Register umfasst inzwischen fast 1800 GH-behandelte Kinder über alle Indikationen. In dem Beobachtungszeitraum Q I/2024 bis Q III/2025 wurden 508 GHD-Patienten neu in das Register eingeschlossen, 81 davon auf ein langwirksames GH. Das entspricht einer Quote von ca. 10 Prozent. Dr. Schnabel betonte die Wichtigkeit der Registrierung aller LAGH-behandelten Kinder in Insights. Nur mit diesen Behandlungsdaten kann eine Datengrundlage geschaffen werden, die zu einer besseren Beurteilung dieser neuen, heterogenen GH-Medikamentenklasse geschaffen werden, die es ermöglichen wird, die aktuelle restriktive Empfehlung für diese neuen Medikamente zu verändern.

Im dritten Referat berichtete Dr. Schnabel (Berlin) über die Bemühungen, des INSIGHTS-GHT-Boards einen Ersatz für Humatrope in der Indikation SHOX-Mangel zu bekommen, nachdem die Firma Lilly beschlossen und verkündet hatte, in Europa dieses Hormonersatzpräparat ab Ende 2026 nicht mehr zu vermarkten. Kein anderes rhGH-Produkt ist aktuell für die Therapie des SHOX-Mangels zugelassen. Die logische Konsequenz unter den aktuellen Bedingungen wäre für Patienten mit SHOX-Mangel eine Fortführung der Therapie off-label oder ein Abbruch der Therapie mit rhGH. Dr. Schnabel berichtete von Gesprächen mit allen rhGH-Pharmaherstellern und der europäischen Zulassungsbehörde mit der Aussicht, dass eine Firma wahrscheinlich die Indikation in einem noch zu definierenden Verfahren, bei dem Insights eine Rolle spielen wird, übernehmen wird, sodass die Therapie sehr wahrscheinlich in-label fortgesetzt werden kann.

Cand. med. Felice Arikoglu (Tübingen) berichtete von der Etablierung eines neuen Sandwich-ELISAs im Hormonlabor der Uni-Kinderklinik Tübingen zum Nachweis von humanen anti-GH-Antikörpern. Aus den Zulassungsstudien von LAGH sind zum Teil sehr häufig auftretende Anti-Drug-Antibodies berichtet, denen in den Phase-3-Studien keine neutralisierende Wirkung zugerechnet wurde. Kinder mit neutralisierenden Antikörpern zeigen plötzlich eine charakteristische Abschwächung der GH-Therapieantwort, die zunächst an eine Non-Adhärenz denken lassen. Leider gibt es weder in Deutschland noch international einen kommerziell erhältlichen Assay zum Nachweis dieser Anti-Drug-Antibodies. In Zusammenarbeit mit Prof. Jürgen Kratzsch (Leipzig) wurde nun in Tübingen ein Assay methodisch etabliert und messtechnisch validiert. Ein Cut-off für potentielle Positivität und ein weiterer für die prozentuale Verdrängung durch Zusatz von rhGH als Bestätigungstest wurden in einem standardisierten Verfahren nach Shankar definiert. Positive Befunde von zwei GH-behandelten Kindern aus der Vergangenheit mit dem Tübinger RIPA (nicht mehr aktiv wegen der kommerziellen Einstellung der GH-Tracer-Produktion) konnten im neuen ELISA bestätigt werden. Bisher wurden 8 Seren von Kindern unter LAGH gemessen, eine Probe war positiv. Für die weitere medizinische Validierung ist Tübingen auf die Einsendung von Serumproben von LAGH/GH-behandelten Kindern angewiesen. Die Untersuchung wird zunächst ohne Vergütung im Routine-Hormonlabor der Tübinger Kinderklinik durchgeführt werden.

Abschließend referierte Prof. Gerhard Binder (Tübingen) über die Konsequenzen der Einstellung der GHRH-Vermarktung durch die Firma Ferring. Die Retestung der GH-Sekretion in der Adoleszenz nach Ende des Wachstums sollte mit einem in der Erwachsenenendokrinologie akzeptierten Test stattfinden. Es bleiben nun nur noch der Insulin-Hypoglykämie-Test (ITT) und der noch recht neue Stimulationstest mit Macimorelin, ein oraler Stimulator des Ghrelin-Rezeptors. Der ITT ist in der Pädiatrie zwar gut bekannt, kann aber bei Kindern mit Epilepsie, Herzfehler und Herzrhythmusstörungen nicht durchgeführt werden und bedarf immer eines hohen Personalaufwands, der sicherstellen muss, dass der Patient durch den Test nicht geschädigt wird. Der Macimorelin-Test wird sehr gut vertragen (wohl ähnlich wie Arginin-HCl), ist aber bisher nur für Menschen > 18 Jahre zugelassen und hat einen Cut-off in diesem Setting von 5,1 ng/ml (wie ITT). Eine Dosisfindungsstudie bei Kindern hat im Vergleich zu Erwachsenen die doppelte Macimorelin-Dosis (1,0 statt 0,5 mg/kgKG) für notwendig gefunden. Eine Phase 3 Studie mit dieser Dosis an Kindern wurde im Jahr 2024 abgeschlossen, die Ergebnisse sind bis heute nicht publiziert. Wenn bei geringer Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines schweren GH-Mangels im Erwachsenenalter bekannte Kontraindikationen für den ITT vorhanden sind und der IGF-1 Spiegel pathologisch ist, kann aus Sicht von Prof. Binder eine Testung mit Macimorelin off-label angedacht werden, nachdem die Eltern über die besondere Situation ausführlich aufgeklärt worden sind. Man wird sich dann zunächst auf den Grenzwert aus der Erwachsenenmedizin verlassen müssen.