

Bericht der AG Wachstum und Hypophyse 2023

17. JA-PED, Ulm 2023

Moderatoren: G. Binder, R. Pfäffle

Die AG war von etwas mehr als 80 Teilnehmern besucht. Zu Beginn referierte Joachim Woelfle in seinem Beitrag den aktuellen Stand der Überarbeitung der internationalen Turner-Syndrom-Leitlinie mit einem Fokus auf das Themenfeld Wachstum. Dabei wies er darauf hin, dass die Leitlinienüberarbeitung zum jetzigen Moment noch nicht abgeschlossen, sondern die genannten Punkte weiterhin in Abstimmung sind.

Er erläuterte, dass die Leitlinie zukünftig einen Abschnitt zum Turner-Syndrom-spezifischen Wachstum enthalten soll. Zeitpunkt der Initiierung/Beendigung und optimale Dosierung einer GH-Therapie sollen in der überarbeiteten Version dezidiert diskutiert werden. Zusätzlich wurde die Problematik der Vorgehensweise bei hohen/erhöhten IGF-1-Konzentrationen als potentielle Sicherheitsparameter andiskutiert; in diesem Zusammenhang wird auch eine Aktualisierung der LL bzgl. anderer Sicherheitsdaten erwartet (Skoliose, kardiovaskuläre Morbidität, Metabolismus, Mortalität, Neoplasie). Hinsichtlich therapeutischer Optionen wird auch auf die noch unzureichende Datenlage zu Lebensqualität und derzeit nicht etablierten/zugelassenen therapeutischen Modalitäten eingegangen. Eine finale Verabschiedung der überarbeiteten LL wird für Q1/2 in 2024 erwartet.

Im zweiten Referat von Gerhard Binder (Tübingen) ging es um die Validität von Copeptin für die Diagnose des Arginin-Vasopressin-Mangels (Diabetes insipidus centralis), in dem er die Tübinger Erfahrung mit den Heidelberger Daten und anderen Publikationen zusammenfasste. Copeptin wird isomolar mit AVP aus dem Hinterlappen sezerniert, hat eine sehr hohe Stabilität und kann – allerdings mit schlechter Sensitivität – in einem kommerziellen Assay gemessen werden. Seine Stimulierbarkeit im Arginin-, Glucagon- und Insulintest hat dazu geführt, dass diese Tests als Alternative zum Durstversuch gehandelt werden. Leider steigt im Kindesalter Copeptin nach Arginin deutlich weniger stark an als bei Erwachsenen, sodass der aufgrund der gut harmonisierenden Daten propagierte untere Cut-off des stimulierten Copeptins von 3,0 pmol/l nur sehr knapp die Messgenauigkeit des Assays (>2,7 pmol/l) überschreitet. Insulin ist ein stärkerer Copeptin-Stimulus für Kinder; aber der ITT ist ähnlich aufwändig und belastend wie der Durstversuch. Der Vorteil des Durstversuches ist seine Eigenschaft als in-vivo-Bioassay, da neben Osmolalitäten auch die Urinproduktion unter herausfordernden Bedingungen gemessen wird. Aus Sicht von Binder eignet sich basales Copeptin am Morgen nach häuslicher Flüssigkeitsrestriktion gut zur Identifikation von den Kindern, die nicht getestet werden müssen, wenn sie ein Copeptin > 3 pmol/l haben.

Im dritten Referat stellten Bettina Gohlke (Bonn) und Gerhard Binder (Tübingen) eine Empfehlung der DGPAED zur Verschreibung von langwirksamen GH (LAGH) vor, die von den versammelten Mitgliedern diskutiert und abgesegnet wurde. Die Unterschiede und Gemeinsamkeiten von LAGHs und rekombinantem GH wurden von Gerhard Binder ausführlich dargestellt. Bettina Gohlke trug die Präambel und dann die Empfehlungen vor, die hier im Detail genannt werden sollen:

1. Wenn Sie langwirksames GH (LAGH) verordnen, sollten Sie die Eltern über die Novität des langwirksamen GH-Präparates und die fehlende Langzeiterfahrung mit diesem neuen Medikament aufklären.
2. Sie sollten den Eltern erklären, wie die Wirkungsverlängerung des GH erzielt wird und dass Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Präparate nicht direkt vergleichbar sind.
3. Dieses Beratungs- bzw. Aufklärungsgespräch sollten Sie dokumentieren.
4. Den Eltern, die sich für ein LAGH entscheiden, sollten Sie die Teilnahme an einer Anwendungsbeobachtungsstudie wie z. B. INSIGHTS-GHT nahelegen, da nur so Langzeitdaten gewonnen werden können, die wir dringend benötigen.
5. Die Kontrollen mit Blutentnahme sollten bevorzugt am Tag 4 bzw. 4,5 nach GH-Injektion durchgeführt werden, da dann die gemessene IGF-1-Konzentration dem Mittelwert entspricht. Die verschiedenen Hersteller-spezifischen Algorithmen zur Schätzung der mittleren IGF-1 Serumkonzentration sollten nur als zweitbeste Variante genutzt werden.
6. Der gemessene durchschnittliche IGF-1-Spiegel unter LAGH-Therapie sollte im Alters- und Geschlechts-abhängigen Referenzbereich, bevorzugt in der Nähe von 0 SDS, liegen, damit regelmäßige Spitzenkonzentrationen über + 2 SDS oder Talkonzentrationen unter - 2 SDS vermieden werden.

Im letzten Referat berichtete Dirk Schnabel (Berlin) über die Fortschritte der INSIGHTS-GHT Studie, das erste produktübergreifende Register zur Therapie mit Wachstumshormonen in Deutschland. Das Register wird koordiniert durch eine interdisziplinäre Studiengruppe und industrieunabhängig durchgeführt. Alle verfügbaren Präparate, insbesondere auch langwirksames GH, können dokumentiert werden. Im Fokus der Fragestellungen stehen Langzeiteffekte hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität, bei jugendlichen Patienten insbesondere auch der Übergang von der Adoleszenz zum Erwachsenen. Die Daten sollen alle 6 Monate erhoben und in eine internetbasierte Datenbank eingegeben werden. Es gibt eine angemessene Honorierung für die aktive Teilnahme. Die Studie wird technisch von der GWT-TUD GmbH (Innovationszentrum Real-World Evidence) in Dresden durchgeführt. Die Kollegen aus Dresden sind außerordentlich hilfreich beim Aufsetzen des Registers, sodass sich der Aufwand in überschaubaren Grenzen hält. Mittlerweile sind fast 1000 Patienten aus 20 endokrinologischen Institutionen in Deutschland dokumentiert. D. Schnabel stellte die erste Auswertung von 353 Kindern und Jugendliche unter 18 Jahren mit GHD vor. Dabei fand sich u.a. ein gegenüber der Literatur früherer Therapiebeginn von durchschnittlich unter 6 Jahren sowohl beim organischen als auch dem idiopathischen GH-Mangel.