

Richard Nissel
Dr. med.

Rekombinantes Wachstumshormon in der Therapie des renalen Kleinwuchses im Kindesalter: eine prospektive, multizentrische Studie

Geboren am 02.12.1970 in Bühl (Baden)
Reifeprüfung am 08.05.1990 in Achern (Baden-Württemberg)
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1998/99
Physikum am 18.08.1993 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. O. Mehls

Die Entwicklung eines progredienten Kleinwuchses stellt ein gravierendes psychosoziales Problem in der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) dar. Die Pathogenese dieser Wachstumsstörung ist multifaktoriell. Unter anderem ist sie durch eine relative Resistenz gegenüber der wachstumsstimulierenden Wirkung des endogen gebildeten Wachstumshormons (GH) bedingt. In tierexperimentellen Untersuchungen und einer klinischen Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die beobachtete GH-Resistenz durch exogene Zufuhr von rekombinantem humanem GH (rhGH) in supraphysiologischer Dosierung überwunden werden kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe von prospektiven multizentrischen Studien die langfristige Effektivität und Sicherheit einer rhGH-Therapie bei kleinwüchsigen Kindern mit verschiedenen Stadien der CNI zu untersuchen.

Im Rahmen einer deutschen prospektiven multizentrischen Studie wurden 103 präpubertäre kleinwüchsige Kinder mit präterminaler CNI und unter Dialysetherapie über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahre mit rhGH (Dosis: 4 IE/m² KO/die s.c.) behandelt. Bei initial ausgeprägtem Kleinwuchs (mittlere alterskorrigierte Körpergröße $-3,5 \pm 1,2$ SD) zeigte sich unter der rhGH-Therapie ein kontinuierliches Aufholwachstum mit einem Ansteigen der alterskorrigierten Körpergröße, das bei den präterminal niereninsuffizienten Patienten ausgeprägter war (präterminale CNI nach 2 Jahren: $+1,3$ SD/Dialyse nach 2 Jahren: $+0,8$ SD/jeweils $p < 0,001$). Die Knochenreifung wurde unter rhGH nicht beschleunigt, die errechnete prospektive Endgröße stieg signifikant an. Der Grad der Niereninsuffizienz (negativ), das Alter bei Therapiebeginn (negativ) und die basale Wachstumsrate (negativ) stellten unabhängige Einflussfaktoren für das Ansprechen auf die rhGH-Therapie dar und erklärten zusammen je nach betrachtetem Erfolgsparameter zwischen 19% und 43% der beobachteten Variabilität.

Zur Beurteilung des Einflusses der rhGH-Behandlung auf den pubertären Größenzuwachs und die Endgröße wurden die Wachstumsdaten von 38 bei Therapiebeginn präpubertären Patienten ausgewertet, die bis zum Erreichen ihrer Endgröße beobachtet wurden. Hierzu wurde eine Glättung (Kernschätzungsmethode) und eine Synchronisation der Wachstumskurven durchgeführt, so dass die errechneten mittleren Wachstumskurven eine getrennte Analyse von präpubertärem und pubertärem Wachstum unter rhGH ermöglichten. Als Kontrolle dienten die im gleichen Beobachtungszeitraum erhobenen Wachstumsdaten von 50 nicht mit rhGH behandelten, in Alter, Nierenfunktion und Art der Nierenersatztherapie vergleichbaren CNI-Patienten. Das hauptsächliche Aufholwachstum der rhGH-behandelten Patienten war in der präpubertären Phase zu beobachten, in der ihr Größenzuwachs etwa doppelt so hoch war wie der der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Der kumulative pubertäre Größenzuwachs war bei den CNI-Patienten unabhängig von einer rhGH-Therapie aufgrund des verzögerten Beginns und der verkürzten Dauer des pubertären Wachstumsspurts

gegenüber dem der Normalbevölkerung um ca. 35% reduziert, während die maximale Wachstumsgeschwindigkeit in der Pubertät unabhängig von einer rhGH-Therapie mit der von Gesunden vergleichbar war. Die Dauer der rhGH-Therapie in der Pubertät und der pubertäre Größenzuwachs zeigten jedoch eine positive Korrelation. In der rhGH-behandelten Gruppe lag die Endgröße im Mittel um +1,4 SD über der alterskorrigierten Körpergröße bei Behandlungsbeginn ($-3,1 \pm 1,4$ SD). Dies entspricht bezogen auf die Standardabweichung der Körpergröße zum Zeitpunkt der Endgröße einem mittleren Gewinn an Körpergröße von +10,5 cm bei Jungen und von +7,0 cm bei Mädchen. Der gleichzeitige Verlust an alterskorrigierter Körpergröße der Kontrollgruppe von im Mittel -0,6 SD (entsprechend Jungen -5,6 cm/Mädchen -3,2 cm) macht den Erfolg der rhGH-Therapie noch deutlicher. Die mittlere Endgröße der rhGH-behandelten Patienten (Jungen $165 \pm 8,2$ cm/Mädchen $156 \pm 9,8$ cm) lag über der der unbehandelten Kontrollgruppe (Jungen $162,1 \pm 9,0$ cm/ Mädchen $151,9 \pm 6,7$ cm). Insgesamt erreichten 2/3 der rhGH-behandelten Patienten eine normale Endgröße (> -2 SD). Der Umfang des Größenzuwachses unter der rhGH-Therapie wurde durch die Dauer der rhGH-Behandlung (positiv), die Dauer der Dialysepflichtigkeit (negativ) und die initiale alterskorrigierte Körpergröße (negativ) signifikant beeinflusst. Diese Faktoren erklärten je nach betrachtetem Erfolgsparameter zusammengenommen 61% bis 87% der beobachteten Variabilität des Ansprechens auf die rhGH-Therapie.

Über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren zeigte sich unter rhGH-Behandlung keine beschleunigte Progression der CNI. Es kam zu keiner Verschlechterung der oralen Glukosetoleranz. Allerdings zeigte sich bei in der CNI vorbestehender peripherer Insulinresistenz eine konstante, signifikante Erhöhung der Insulinspiegel. Als einzige schwerwiegende Nebenwirkung der rhGH-Therapie entwickelte ein Patient einen Pseudotumor cerebri, der nach Absetzen des Medikamentes reversibel war.

Aus den Daten der vorliegenden Arbeit darf geschlossen werden, dass eine rhGH-Therapie das Längenwachstum und die Endgröße von kleinwüchsigen Kindern mit CNI deutlich verbessert, ohne dass hierbei wesentliche Nebenwirkungen der Behandlung zu erwarten sind. Damit stellt die Wachstumshormontherapie erstmals eine erfolgreiche Strategie zur Bekämpfung des Kleinwuchses von Kindern mit CNI dar.