

Stefan Sattlegger
Dr. med.

**Nebenwirkungen der Wachstumshormonbehandlung bei
Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz
Analyse der Daten vom KIGS Registry**

Geboren am 27.09.1967 in Kleve
Staatsexamen am 09.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinder und Jugendmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. Otto Mehls

Rekombinantes Wachstumshormon steht seit 1985 für die Behandlung des Kleinwuchses verschiedenster Ursachen zur Verfügung. Seit 1989 werden kleinwüchsige, niereninsuffiziente Kinder erfolgreich mit Wachstumshormon behandelt. Auch nach Anerkennung des renalen Kleinwuchses als Indikation für diese Therapie ist es notwendig, die betroffenen Patienten bezüglich möglicher unerwünschter Ereignisse über mehrere Jahrzehnte sorgfältig zu beobachten.

Zum Zwecke der Beobachtung von Erfolg und Nebenwirkungen der Behandlung mit Wachstumshormon wurde 1987 die KIGS-Datenbank (Kabi International Growth Study) als freiwilliges Register gegründet. In diesem Register sind inzwischen die Daten von über 60.000 Patienten gespeichert, hierbei auch die Daten von 1.330 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Durch die Analyse der Daten von KIGS sollte geklärt werden, wie das Spektrum unerwünschter Ereignisse der Wachstumshormontherapie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz aussieht. Es sollte weiter geklärt werden, ob ernst zunehmende Ereignisse wie intrakranielle Hypertension, Störungen des Glukosestoffwechsels und Beschleunigung der Progression des Verlustes der glomerulären Filtrationsrate häufiger zu finden sind als bei Wachstumshormon behandelten Kindern mit anderen Kleinwuchsformen. Da die genannten Ereignisse auch bei niereninsuffizienten Kindern ohne Wachstumshormontherapie beobachtet werden, war es notwendig, die gewonnenen Daten mit den Daten von niereninsuffizienten Kontrollkindern zu vergleichen. Hier wurden die Daten der Northamerican Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (NAPRTCS) sowie der European Study Group herangezogen.

Es bestand kein grundsätzlicher Unterschied bezüglich des Spektrums unerwünschter Ereignisse der Wachstumshormontherapie zwischen kleinwüchsigen Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz und Kindern mit anderen Kleinwuchsformen. Scheinbare Besonderheiten ließen sich durch die Bedingungen der Grunderkrankung erklären.

Bei vier Patienten wurde das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms nach Nierentransplantation beobachtet. Da gleiche Ereignisse auch bei Patienten ohne Wachstumshormonbehandlung beobachtet werden, ließ sich die Wachstumshormontherapie nicht als eindeutiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms identifizieren.

Die Annahme, dass das Auftreten einer intrakraniellen Hypertension bei Wachstumshormon behandelten niereninsuffizienten Patienten zehnmal häufiger beobachtet werde als bei anderen Kleinwuchsformen, ließ sich nicht bestätigen. Das Auftreten einer intrakraniellen

Hypertension wurde insgesamt sechsmal gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenz von ca. 4‰ bzw. einer Häufigkeit von 2,4 Ereignissen pro 1000 Behandlungsjahre. Diese Frequenz ist etwa so hoch wie beim Turner-Syndrom oder angeborenem Wachstumshormonmangel. Außerdem wird eine intrakranielle Hypertension auch bei niereninsuffizienten Patienten ohne Wachstumshormonbehandlung, insbesondere bei Dialysepatienten und nach Nierentransplantation beobachtet.

Eine Störung des Glukosestoffwechsels während der Wachstumshormonbehandlung wurde bei acht von 1.330 Patienten gemeldet. Bei diesen Patienten wurde entweder ein erhöhter HbA_{1c}-Spiegel (fünfmal) oder ein pathologischer Glukosetoleranztest (viermal) beobachtet. Bei keinem Patienten entwickelte sich ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus. Trotz der Neigung des urämischen Organismus zu Insulinresistenz und Glukoseintoleranz scheint somit die Entwicklung von Glukosestoffwechselstörungen bei Wachstumshormon behandelten niereninsuffizienten Kindern nicht häufiger zu sein als bei anderen Kleinwuchsformen.

Es wurde befürchtet, dass die Wachstumshormonbehandlung über den Mechanismus der Induktion einer glomerulären Hyperfiltration zu einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz führt. Bei einer Beobachtung der Nierenfunktion über einen Zeitraum von acht Jahren ergab sich jedoch kein Anhalt für eine beschleunigte Progression. Während der ersten drei Beobachtungsjahre war die Progressionsrate der Niereninsuffizienz deutlich geringer als bei Kontrollpatienten ohne Wachstumshormonbehandlung. Bei Patienten mit glomerulären Erkrankungen kam es anfänglich zu einer leichten Verbesserung der Nierenfunktion. Im Mittel blieb die Nierenfunktion während der ersten vier Behandlungsjahre stabil und sank erst im fünften Behandlungsjahr signifikant unter den Ausgangswert ab. Nach sechs Jahren betrug der mittlere kumulative Abfall der GFR $9,4 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$. Bei Kontrollpatienten lag der Abfall der GFR bereits nach drei Jahren bei $6 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$.

Aus den vorliegenden Untersuchungen darf geschlossen werden, dass die Wachstumshormonbehandlung bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz sicher ist und keine größeren Risiken birgt als bei anderen Kleinwuchsformen. Ein scheinbar erhöhtes Risiko erklärt sich aus den Besonderheiten der chronischen Niereninsuffizienz ohne Zusammenhang mit einer Wachstumshormontherapie. Dennoch sollte das Auftreten unerwünschter Ereignisse weiterhin sorgfältig verfolgt werden, da die bisherigen Untersuchungen an einem relativ kleinen Patientenkollektiv über relativ kurze Zeiträume nicht erlauben, seltene Komplikationen zu erkennen bzw. sicher auszuschließen.