

SGA und Kleinwuchs – Indikation für Wachstumshormon

Urs Zumsteg, Basel

Einleitung

Die Verlaufskontrolle und die Dokumentati-on des kindlichen Wachstums sind von ausserordentlicher Bedeutung in der pädiatrischen Grundversorgung und nicht immer ist es einfach, eine Normvariante gegenüber einer Pathologie abzugrenzen. Ein Kind, das bezogen auf sein Alter eine ungenügende Wachstumsgeschwindigkeit zeigt oder auch unterhalb seines genetischen Zielbereichs wächst, muss dabei weiter abgeklärt werden. Besondere Aufmerksamkeit benötigen Kinder, die bereits klein und/oder untergewichtig geboren werden, diese SGA-Kinder sind definiert durch eine Geburtslänge und/oder ein Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile für das Gestationsalter. Damit ist auch die Häufigkeit definiert, mit den aktuellen Geburtszahlen in der Schweiz gehen wir von ca. 2300 neu geborenen SGA-Kindern pro Jahr aus.

Wachstum bei SGA-Kindern

Etwa 80–90% der hypotrophen Neugeborenen zeigen während der Säuglingszeit ein Aufholwachstum. Dieses findet meist

schon in den ersten 6–12 Lebensmonaten statt, nach dem 2. Lebensjahr wird es nur noch selten beobachtet. Damit besteht für 10–20% der SGA-Kinder ein erhöhtes Risiko für einen permanenten Kleinwuchs. Heute wissen wir auch, dass neben dem reinen Längenwachstum auch metabolische Parameter wie Insulinsensitivität, Lipidstatus, BMI sowie auch Blutdruck negativ beeinflusst werden können. Damit ist das Risiko für die spätere Entwicklung eines metabolischen Syndroms mit der damit verbundenen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei SGA-Kindern signifikant erhöht¹⁾ (Tab. 1). Bezüglich dem Endlängenverlust gehen wir bei SGA-Kindern ohne Aufholwachstum für das weibliche Geschlecht von ca. 7,5 cm aus, für das männliche dürften es um 10 cm Endlängenverlust sein²⁾. Nur wenige SGA-Kinder zeigen ein klassisches Wachstumshormondefizit, die etablierten biochemischen Stimulationsteste zeigen üblicherweise einen suffizienten Anstieg. Trotzdem kann bei vielen Kindern von einer milden, respektive partiellen Insuffizienz und/oder Resistenz für Wachstumshormon oder IGF1 ausgegangen werden. Es gibt Berich-

te, die trotz normalen Stimulationstesten bei bis zu 40% der SGA-Kinder eine erniedrigte Wachstumshormon-Spontansekretion oder ein anormales Sekretionsmuster beschreiben³⁾.

Wachstumshormontherapie bei SGA-Kindern

Bereits in den 70er Jahren konnte gezeigt werden, dass Wachstumshormon bei SGA-Kindern zu einer zumindest kurzzeitigen Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit führt. Wegen damals relativ niedrigen Dosen und Verabreichung an nur 2–3 Tagen pro Woche war der wachstumsfördernde Effekt allerdings nicht nachhaltig. Ab Mitte der 80er Jahre war Wachstumshormon durch die rekombinante Herstellung in praktisch unbegrenzter Menge verfügbar und zahlreiche Studien wurden mit der Fragestellung Endlängengewinn und Verlauf der metabolischen Parameter unternommen. In den USA wurde die Langzeitbehandlung von kleinwüchsigen SGA-Kindern, die bis zum Alter von 2 Jahren ihr Wachstum nicht aufgeholt hatten, dann 2001 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. In Europa folgte dieser Beschluss dann Mitte 2003, die Bedingung dabei war allerdings erst bei Kindern ab dem Alter von 4 Jahren und mit einer Körperhöhe von < -2.5 SD. In der Schweiz wird die Wachstumshormontherapie bei SGA-Kindern seit dem 1.12.2008 von der Krankenkasse übernommen, die gültigen Kriterien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Therapiebeginn und Dosis

Generell gilt bei jeder Wachstumshormontherapie, dass je jünger das Kind bei Therapiebeginn ist, umso besser dürfte das Aufholwachstum sein. Aus den oben erwähnten Gründen würde man SGA-Kinder aber nicht vor dem 2. Geburtstag evaluieren, da ein spontanes Aufholwachstum noch möglich ist. Zudem besteht in der Neugeborenen- und Säuglingszeit eine gewisse Wachstumshormonresistenz, da die entsprechenden Rezeptoren an der Zelloberfläche noch kaum exprimiert werden. In Europa und eben auch in der Schweiz liegt der mögliche Therapiebeginn im Moment immer noch bei 4 Jahren. Eine multizentrische europäische Therapiestudie mit kontinuierlicher Wachstumshormon-

Metabolische Konsequenzen der Frühgeburtlichkeit/SGA

Adipositas	Insulinresistenz
Ischaemische Herzkrankheit	Prämature Pubarche/Adrenarche
T2 DM	PCO
Arterielle Hypertonie	Abnormes IGF-1/IGF-BP3 pattern mit reduziertem Wachstumspotential
Dyslipidämie	
Hyperurea	

Tabelle 1

Kriterien der Wachstumshormontherapie bei SGA-Kindern in der Schweiz

Geburtsgewicht/-grösse ≤ -2 SD
Kein Aufholwachstum bis zum 4. Lebensjahr
Aktuelle Körperlänge $\leq -2,5$ SD
Wachstumsgeschwindigkeit im letzten Jahr ≤ 0 SD
Angleichung an die genetische Zielgrösse < -1 SD
Wachstumshormonmangel und/oder Hypothyreose vorher ausgeschlossen
Andere medizinische Gründe für Kleinwuchs oder allfällige Therapien vorher ausgeschlossen
Re-Evaluation der Therapie nach einem Jahr

Tabelle 2

Untersuchungen bei SGA-Kindern vor und unter Therapie mit Wachstumshormon

Ursache SGA?
Bisheriges Wachstum?
Andere Kleinwuchs-Ursachen ausgeschlossen (Hyperthyreose, Coeliakie, chron. Erkrankung)
Wachstumshormonstimulationstest (Arginin)
Nüchtern-BE: Glucose, Insulin, HOMA Index, HbA1c, Lipide
Blutdruck
Bei Risiko: Orale Glucosetoleranztest

Tabelle 3

behandlung kleinwüchsiger SGA-Kinder über einen Zeitraum von 6 Jahren hat klar eine Dosisabhängigkeit der Wirkung gezeigt, die Grössen-SD der unbehandelten Kontrollgruppe blieb unverändert, die eher niedrig dosierte Gruppe (33 µg/kg/Tag) verbesserte ihre Körperlänge um + 2,0 SD, die Hochdosisgruppe (67 µg/kg/Tag) sogar um + 2.7 SD⁴). Trotzdem erscheint der Einsatz unphysiologisch hoher Wachstumshormondosen auch bei diesen Kindern nicht eigentlich gerechtfertigt. Die Mehrheit der Patienten benötigt auch nach Normalisierung der Körperlänge, respektive nach Erreichen des genetischen Wachstumskanals eine kontinuierliche Behandlung über einen längeren Zeitraum; ob die Dosis nach erfolgtem Aufholwachstum möglicherweise reduziert werden kann, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Das Therapieziel ist die Normalisierung oder zumindest Verbesserung der Körperhöhe im Kindes- und im Erwachsenenalter. Erste Studien zum Endlängengewinn im Erwachsenenalter lassen ca. 10 cm erwarten, dies bedeutet einen praktisch vollständigen Ausgleich des Defizits und eine Normalisierung der Körperlänge in Bezug auf die Genetik^{5), 6)}.

Knochenalter

Im Allgemeinen ist bei kleinwüchsigen SGA-Kindern das Knochenalter um 1–2 Jahre retardiert, im Gegensatz zu anderen kleinwüchsigen Kindern bedeutet dies bei St. n. SGA aber nicht unbedingt längeres Längenwachstum und damit späteres Aufholen. Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass auch unter hochdosierter Wachstumshormonbehandlung der Knochenalterfortschritt bei SGA-Kindern adäquat ist und damit eben nicht Endlängenzentimeter verloren gehen. Trotzdem muss betont werden, dass es eine recht grosse

Variation bezüglich Endlängengewinn gibt, dies auch wenn man bezüglich Elterngrösse, Alter bei Therapiebeginn sowie Therapiedauer korrigiert.

Nebenwirkungen

Da eine Wachstumshormontherapie eine gewisse Insulinresistenz induziert, war der Zuckerstoffwechsel bei diesen Risikokindern ein kritischer Punkt und wurde entsprechend gut untersucht. Die Kinder zeigen unter der Therapie wohl etwas erhöhte Insulinwerte, die Glucosetoleranz bleibt aber normal und nach Absetzen der Therapie normalisiert sich auch die Insulinsensitivität wieder spontan⁷⁾. Nebenwirkungen, die auf Wachstumshormon zurückgeführt werden können, sind bei SGA-Kindern nicht häufiger als bei den anderen Therapieindikationen.

Weitere Wirkungen einer Wachstumshormontherapie bei SGA-Kindern

Neben dem Längenwachstum hat Wachstumshormon bei SGA-Kindern offensichtlich eine positive Wirkung auch auf den Blutdruck, auf das Lipidprofil sowie auf die Körperzusammensetzung^{8), 9)}. Auch psychosozial scheint die Therapie positiv für Selbstvertrauen und soziale Integration dieser Kinder zu sein, trotzdem unterliegt die Kostenübernahme in der Schweiz strengen Kriterien und die Therapie muss durch einen Kinderendokrinologen monitorisiert werden (Tab.3). Insgesamt zeigt die Wachstumshormontherapie bei SGA-Kindern einen sehr hohen Grad an Sicherheit und Akzeptanz, insbesondere gab es auch in multiplen Studien keine Evidenz für ein allfällig erhöhtes Malignitätsrisiko unter Therapie. SGA-Kindern sind jedoch eine sehr heterogene Patientengruppe, und

auch hier gilt, dass nach strenger Indikationsstellung für eine Therapie mit Wachstumshormon der Therapieerfolg laufend evaluiert und kritisch beurteilt werden muss. Bei Nichtansprechen respektive fehlender signifikanter Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit nach 1 Jahr muss die weitere Therapieindikation diskutiert werden, dies wird berechtigterweise auch von den Kostenträgern so verlangt.

Referenzen

- 1) Barker DJ, Hales CN, Fall Ch, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–67.
- 2) Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 43: 808–812.
- 3) Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2599–606.
- 4) De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Löfström A, Jonsson B, Rosenfeld RG. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2816–21.
- 5) Van Pareden Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long term continuous growth hormone treatment in short children born sga: results of a randomized, double-blind dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3584–90.
- 6) Sas T, De Wal WJ, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser HM, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born sga: 5 year results of a randomized, double-blind dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3064–70.
- 7) Bachmann S, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Buckl M, Schwarz HP. Insulin sensitivity decreases in short children born sga treated with growth hormone. *J Pediatr* 2009; 154: 509–13.
- 8) Leger J, Carel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short stature children born sga: effect in muscle and adipose tissue mass during a 3 year-treatment period after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3512–16.
- 9) Willemsen FH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J et al. Long-term effects of growth hormone treatment on body composition and bone mineral density in short children born sga: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 485–92.

Korrespondenzadresse

Prof. U. Zumsteg
 Chefarzt Ambulante Medizin UKBB
 Päd. Endokrinologie/Diabetologie
 Universitätskinderhospital beider Basel
 Postfach, Spitalstrasse 33, CH-4056 Basel
urs.zumsteg@ukbb.ch