

Aus der Klinik für Innere Medizin, Bereich Endokrinologie & Diabetologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Gress

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

## Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter

Vergleich spezifischer Effektivitätskriterien einer fast siebenjährigen Wachstumshormon (GH) - Therapie bei Wachstumshormonmangel (GHD) im Erwachsenenalter im Verlauf bei „matched-pairs“ von Behandelten und Unbehandelten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Annette Bergner aus Gera

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 23.04.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. P. H. Kann

Korreferent: Prof. Dr. med. P. Hadji

## Inhalt

<b>1. Zusammenfassung / Summary</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
2.1. Wachstumshormon – das Hormon der „Größe“? .....	5
2.2. Die Wirkung von GH und IGF 1 .....	5
2.3. Symptome und Nachweis des GHD .....	7
2.4. Ursachen der Wachstumshormoninsuffizienz .....	8
2.5. Hormonsubstitution .....	10
<b>3. Ziel der Studie und Beschreibung</b> .....	<b>11</b>
3.1. Ziel der Studie .....	11
3.2. Beschreibung der Studie .....	12
<b>4. Untersuchungsgruppen und Methoden</b> .....	<b>13</b>
4.1. Untersuchte Gruppen .....	13
4.1.1 Patienten .....	13
4.1.2. „Matching“ .....	13
4.1.3. Beobachtungszeit .....	15
4.1.4. Patientenbeschreibung .....	15
4.2. Methoden .....	19
4.2.1. Untersuchungsmethode und Kriterien zur Diagnostik der Erkrankung .....	19
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
5.1. Patienten .....	24
5.1.1. „Matched pairs“ – PP-Gruppe .....	25
5.2. Körperliche Befunde .....	26
5.2.1. Körpergewicht (kg) .....	26
5.2.2. Body mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) .....	27
5.2.3. Taille/Hüft-Quotient .....	27
5.3. Laborwerte .....	28
5.3.1. HbA 1c (%) .....	28
5.3.2. Serumlipide .....	28
5.3.3. IGF 1 (ng/ml) und IGF 1-SD-Score .....	31
5.4. Körperzusammensetzung .....	32
5.4.1. Zellulärmasse .....	32
5.4.2. Gesamtkörperwasser (TBW) .....	35
5.4.3. Zellmasse .....	36
5.5. Begleiterkrankungen .....	38
5.5.1. Arterielle Hypertonie .....	39
5.5.2. Diabetes mellitus .....	39
5.5.3. Hypercholesterinämie .....	40
5.5.4. Hypertriglyzeridämie .....	41
5.5.5. Knochendichte .....	42
5.5.6. Frakturen .....	44
5.5.7. Zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse, Neoplasien .....	44
5.5.8. Psychische Erkrankungen .....	45
5.5.9. Epilepsie .....	45
5.5.10. Resttumor .....	46

5.6. Rezidive von Hypophysentumoren bzw. Progredienz von Resttumoren im Verlauf .....	46
5.7. Psychometrische Skalen .....	47
5.7.1. Nottingham Health Profile (NHP) .....	47
5.7.2. Quality of Life Assessment of GHD in Adults (QoL-AGHDA) .....	47
5.7.3. Lebenssituation .....	48
5.8. Unerwünschte Ereignisse (adverse events) während der Therapie mit Wachstumshormon .....	51
5.8.1. Unerwünschte Ereignisse bei den 51 Patientenpaaren („PP-Gruppe“) .....	51
5.8.2. Unerwünschte Ereignisse bei allen initial erfassten Patienten („Safety-Gruppe“) .....	52
5.9. Zusammenfassung signifikanter Befunde .....	53
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>54</b>
6.1. Ziel der Studie.....	54
6.2. Patienten.....	54
6.2.1. Patientengruppe .....	54
6.2.2. Studien- und Zeitplan .....	56
6.3. Methoden .....	56
6.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	56
6.3.2. „Matching“ .....	57
6.3.3. Zu den Parametern .....	58
6.3.4. Statistik .....	62
6.3.5. GH-Therapie - Dosis .....	62
6.4. Ergebnisse .....	63
6.4.1. Körperliche Befunde.....	64
6.4.2. Laborwerte.....	66
6.4.3. Körperzusammensetzung .....	74
6.4.4. Begleiterkrankungen.....	78
6.4.5. Resttumoren und Rezidive von Hypophysentumoren unter Therapie.....	88
6.4.6. Lebensqualität anhand psychometrischer Skalen und Lebenssituation.....	90
6.4.7. Unerwünschte Ereignisse während der Substitutionsbehandlung.....	94
<b>7. Schlussfolgerungen .....</b>	<b>97</b>
<b>8. Abkürzungen.....</b>	<b>100</b>
<b>9. Literatur .....</b>	<b>102</b>
<b>10. Akademische Lehrer .....</b>	<b>113</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>115</b>

## 1. Zusammenfassung / Summary

**Einführung:** Wachstumshormon (growth hormone, GH) beeinflusst neben dem Wachstum u.a. Stoffwechselforgänge, das Immunsystem, die Leistungsfähigkeit und auch die Lebensqualität des Menschen. Seit 1995 ist gentechnisch synthetisiertes GH zur Behandlung Erwachsener mit einem Wachstumshormonmangel (GHD) in Deutschland zugelassen. Die Zulassungsstudie für Genotropin® (1992-1994) hatte durch positive Effekte der Therapie auf die somatische und psychische Situation der Patienten die Hoffnung auf eine vollständige Wiederherstellung des körperlichen Gleichgewichtes durch die GH-Behandlung bei Patienten mit GHDA geweckt.

### **Fragestellung:**

Führt die Langzeitbehandlung mit Wachstumshormon:

- Zur Beeinflussung metabolischer Parameter und des körperlichen Status?
- Zur Reduktion kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren?
- Zur Induktion der Karzinogenese oder von Tumorrezidiven?
- Zur Veränderung des psychischen Wohlbefindens?
- Zur Häufung unerwünschter Ereignisse?

**Methodik:** Bei dieser, in der Art bislang einzigartigen umfassenden Studie wurden 102 wachstumshormoninsuffiziente nach Alter, Geschlecht, BMI, Genese des GHD und Substitution mit Genotropin® (Gruppe A) bzw. Nichtsubstitution (Gruppe B) „gematchte“ Patienten (51 Paare) über lange Zeit (im Mittel 6,8 Jahre) beobachtet und bezüglich aller relevanten Effizienzkriterien verglichen. Die Bestimmung körperlicher Parameter wie Körpergröße, Körpergewicht, Blutdruck, Taillen- und Hüftumfang (genaue Messbereiche) erfolgte durch Routineverfahren. Für die Ermittlung der Körperzusammensetzung wurde die Bioelektrische Impedanzanalyse verwendet. Die Laborwerte wurden vom behandelnden Zentrum bestimmt. Den Patientenakten wurden zusätzlich bestehende Erkrankungen, Befunde der bildgebenden Diagnostik und der Knochendichte entnommen. Eine Ermittlung des psychischen und körperlichen Befindens sowie der Lebensqualität erfolgte durch standardisierte Fragebögen: Fragebogen zur Lebenssituation, Nottingham-Health-Profile (NHP) und Quality of Life Assessment of GHD in Adults (QoL-AGHDA). Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test für Differenzen zwischen „matched pair“-Partnern (Gruppe A vs. Gruppe B) und t-Test für unabhängige Stichproben. Weitere Erkrankungen, Rezidiv- und Resttumoren, Neoplasien, unerwünschte Ereignisse und Angaben des Fragebogens zur Lebenssituation wurden einer quantitativen Auswertung zugeführt.

**Ergebnisse:** In der behandelten Gruppe fanden sich signifikant bessere Ergebnisse des Taille-/Hüft-Quotienten ( $p = 0,014$ ), der Körperfettmasse ( $p = 0,002$ ), des prozentualen Anteils der Magermasse ( $p = 0,007$ ), des Mager-/ Fettmassen-Index ( $p = 0,016$ ), des prozentualen Anteils des Gesamtkörperwassers ( $p = 0,007$ ), des NHP ( $p = 0,004$ ) und des QoL-AGHDA ( $p = 0,031$ ). Ebenso sind in Gruppe A die tendenzielle Zunahme des Körpergewichtes und des BMI, die Konstanz des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, die deutlichere Abnahme der manifesten Hypercholesterinämie, die geringere Manifestation einer arteriellen Hypertonie, der Trend zur Normalisierung der Knochendichte, der fehlende Hinweis auf eine Häufung von Malignomen oder Rezidivtumoren der Hypophyse und die geringere Inzidenz psychischer Erkrankungen im Sinne eines positiven Einflusses der Wachstumshormonbehandlung zu werten. Die Neigung zum etwas günstigeren LDL/HDL-Quotienten weist möglicherweise auf ein etwas niedrigeres Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen in Gruppe A hin. Eine richtungweisende Beeinflussung des Lipid-Profiles durch die GH-Therapie ist analog den Veröffentlichungen anderer Autoren auch den Ergebnissen dieser Studie nicht zu entnehmen. Die Signifikanz der Differenz des Gesamt-Cholesterin-Wertes ( $p = 0,035$ ) bedeutet eine deutlichere Zunahme des Wertes in der behandelten Gruppe, des HDL-Cholesterins ( $p=0,044$ ) eine leichte Zunahme des Wertes in Gruppe A bei minimaler Abnahme in Gruppe B und des LDL-Cholesterins ( $p=0,033$ ) eine insgesamt geringere Abnahme des Wertes in Gruppe A. Die Inzidenz der manifesten Hypertriglyzeridämie nahm in der behandelten Gruppe deutlich zu. Die Körperzellmasse zeigte in beiden Gruppen eine tendenziell ähnliche Veränderung.

**Schlussfolgerung:** Die Substitutionsbehandlung beeinflusst metabolische Parameter wie den Glucosstoffwechsel, die manifeste Hypercholesterinämie und den LDL/HDL-Quotienten ebenso wie den körperlichen Status und das psychische Wohlbefinden positiv. In dieser Untersuchung fand sich kein Hinweis für eine Induktion von Neoplasien oder Rezidiv-Hypophysentumoren, eine Veränderung der Inzidenz der kardio- und zerebrovaskulären Mortalität war nicht zu verzeichnen. Hier wäre zur realen Beurteilung eine noch längere Beobachtungszeit in einer größeren Patientengruppe wünschenswert. Hinsichtlich der Lebenssituation waren keine sicheren Einflüsse der Behandlung abgrenzbar. Unerwünschte Ereignisse traten nach Beendigung der Zulassungsstudie bei Fortführung der GH-Therapie mit einer adäquaten, am altersentsprechenden mittleren IGF 1-Wert orientierten Dosis nur vereinzelt auf.

**Introduction:** Growth hormones (GH) do not just affect people's growth but they also have an impact on metabolic processes, immune system, fitness as well as quality of life. Since 1995, genetically engineered synthetic GH has been licensed in Germany for the treatment of adults with growth hormone deficiency (GHD). The licensing study for Genotropin® (1992-1994) raised the hopes that the physical balance of patients with GHDA could be completely restored through GH treatment due to the positive therapeutic effects on the somatic and mental state of the patients.

**Questions:**

Does the long-term treatment with growth hormones lead to:

- An impact on metabolic parameters and physical status?
- A reduction of cardiovascular and cerebrovascular risk factors?
- The induction of carcinogenesis or tumour relapses?
- A change in mental wellbeing?
- A more frequent occurrence of undesired events?

**Methods:** As part of this comprehensive study, which, so far, has been the only one of its kind, 102 patients (51 pairs) with growth hormone insufficiency, who were matched according to age, gender, BMI, GHD genesis and Genotropin® substitution (group A) or non-substitution (group B), were observed over a long period of time (on average for 6.8 years) and compared with regard to all relevant efficiency criteria. Routine procedures were carried out to determine physical parameters such as height, body weight, blood pressure, waist and hip circumference (exact measuring areas). Bioelectrical impedance analysis (BIA) was used to measure body composition. The laboratory values were determined by the centre in charge of treatment. Patient files revealed additional conditions, findings produced via diagnostic imaging techniques and information on bone density. The patients' mental and physical state as well as their quality of life was established via standardised questionnaires: questionnaires on life situations, the Nottingham-Health-Profile (NHP) and the Quality of Life Assessment of GHD in Adults (QoL-AGHDA). The statistical evaluation was carried out via t-tests for differences between 'matched pair' partners (group A vs. group B) and t-tests for independent spot checks. Further illnesses, recurrent and residual tumours, neoplasias, undesired events and questionnaire details on the patients' life situations were subjected to a quantitative evaluation.

**Results:** The treated group showed significantly better results regarding hip-to-waist ratio ( $p = 0.014$ ), body fat mass ( $p = 0.002$ ), percentage of lean mass ( $p = 0.007$ ), lean/fat mass index ( $p = 0.016$ ), percentage of total body water ( $p = 0.007$ ), of NHP ( $p =$

0.004) and of QoL-AGHDA ( $p= 0.031$ ). In addition, factors such as the tendency for increased body weight and BMI, the constancy of the HbA 1c value, the more pronounced decrease in clinically manifest hypercholesterinemia, the reduced manifestation of arterial hypertonia, the trend towards a normalisation of bone density, the non-existent sign of a frequency of malignant or recurrent tumours of the pituitary gland as well as the less frequent incidence of mental diseases, which have been observed in group A, must be seen as a positive influence of the treatment with growth hormones. The tendency towards a somewhat improved LDL/HDL ratio may point to a slightly lower risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in group A. However, in line with the publications of other authors, the results of this study could not prove that GH therapy has a substantial impact on the lipid profile. The differences in the total cholesterol value ( $p = 0.035$ ) are due to a more pronounced increase in the value within the treated group, whilst the differences regarding HDL cholesterol levels ( $p=0.044$ ) are based on a slight increase in the value within group A and a minimal decrease within group B. The differences regarding LDL cholesterol levels ( $p=0.033$ ) signify less of an overall reduction in the value within group A. The incidence of clinically manifest hypertriglyceridaemia increased significantly in the treated group. Body cell mass showed changes that tended to be similar in both groups.

**Conclusion:** Substitution treatment has a positive effect on metabolic parameters such as glucose metabolism, clinically manifest hypercholesterinemia and LDL/HDL ratio as much as physical status and mental wellbeing. In this study, we could not find any indication of an induction of neoplasias or recurrent pituitary gland tumours. Neither could we observe changes in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular mortality. In order to make a more real assessment, an even longer observation period would be required. It was impossible to ascertain a specific effect of the treatment on the patients' life situations. After completion of the licensing study and upon continuation of the GH therapy using adequate dosages based on a median, age-related IGF-I level, there were only very few undesired events.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Wachstumshormon – das Hormon der „Größe“?**

Wachstumshormon (growth hormone, GH) ist ein einkettiges Peptidhormon mit 191 Aminosäuren und 2 Disulfidbrücken. Das Molekulargewicht beträgt ca. 22.000 Dalton. Die genaue Aminosäuresequenz wurde in den sechziger Jahren durch Li aufgeklärt (124). Später (1982) gelang es, den Genlocus auf Chromosom 17 und die Nucleotidsequenzen für 2 Formen des humanen Wachstumshormons und drei Formen des menschlichen Chorion-Somatomotropins zu entschlüsseln. Die Hypophyse produziert innerhalb von 24 Stunden ca. 1-3 mg Wachstumshormon (66) und ist in der Lage, 4-6 mg des Hormons zu speichern (140). Die Ausschüttung aus der Hypophyse erfolgt lebenslang in einem zirkadianen Rhythmus besonders während der Nacht in Tiefschlafphasen, aber auch bei Hypoglykämien oder in Stresssituationen. Die Menge des an den Kreislauf abgegebenen GH variiert mit Geschlecht und Alter des Menschen erheblich. Die höchsten Wachstumshormonspiegel sind während der Pubertät zu erfassen. Wachstumshormon ist im Serum an zwei verschiedene Bindungsproteine, ein Spaltprodukt des membrangebundenen STH-Rezeptors und ein transformiertes Alpha-2-Makroglobulin, gebunden. Durch Bindung des freien Wachstumshormons an ein Rezeptormolekül entsteht der Wachstumshormon-Rezeptor-Komplex, der nach Anlagerung an ein weiteres Rezeptormolekül zu einem dimeren Komplex wird. Anschließend wird über differenzierte Phosphorylierungen die Wirkkaskade des GH aktiviert.

Die periphere Wirkung des Wachstumshormons beruht neben der Bindung an spezifische Rezeptoren hauptsächlich auf dem „Insulin-like Growth Factor 1“ (IGF 1), der durch die Anflutung von STH größtenteils in der Leber, aber auch anderenorts, z. B. in der Niere gebildet wird. IGF 1 wiederum hat einen hemmenden Einfluss auf die Synthese und Sekretion des Wachstumshormons aus der Hypophyse. IGF 1-Rezeptoren finden sich in fast allen Körpergeweben. Im Blutkreislauf sind 89-99% des IGF 1 an spezifische Bindungsproteine (IGF-BP), von denen 6 verschiedene Klassen mit unterschiedlicher Wirkung und Struktur bekannt sind, gebunden. Dabei wird IGF-BP 3 als wichtigstes Trägerprotein und IGF-Reservoir im Blut angesehen (78).

### **2.2. Die Wirkung von GH und IGF 1**

Das körperliche Wachstum, insbesondere das Längenwachstum, das dem Hormon seinen Namen gab, ist der offensichtlichste und zuerst bekannte Effekt des Hormons. Oft ist eine Verzögerung oder ein zu geringes Längenwachstum gemessen an einer gleichaltrigen Vergleichsgruppe und der mittleren Elterngröße der erste Hinweis auf

einen Wachstumshormonmangel im Kindesalter. Die bereits hier zusätzlich bestehenden Auffälligkeiten wie z. B. Retardierung der Knochenreife, abdominelle Adipositas und reduzierte Muskelmasse (59) weisen auf weitere spezifische Einflüsse des Wachstumshormons, die auch im Erwachsenenalter von Bedeutung sind, hin.

Erst in den letzten Jahren, in denen auf der Basis der gentechnischen Herstellung von GH genügend Hormon zur Behandlung aller insuffizienten Patienten zur Verfügung stand, konnten die verschiedenen Effekte des Wachstumshormons selbst und des durch seinen Einfluss gebildeten IGF 1 durch die Beobachtung und den Vergleich behandelter und nicht behandelter Patienten sowie bessere Möglichkeiten der biochemischen, zytologischen und diagnostischen Methoden genauer differenziert werden. Es fanden sich Einflüsse auf die Körperzusammensetzung mit Zunahme der Muskelmasse, Abnahme der Fettmasse und Zunahme des Körperwassers, was auf die anabolen, lipolytischen und die Natrium-retinierenden Effekte des Hormons zurückzuführen ist. Auch metabolische Einflüsse (z. B. Modulation der Cholesterinsynthese, Stimulation der Synthese freier Fettsäuren, Stimulation des Kohlenhydratstoffwechsels, Stimulation des Glucosemetabolismus, Stimulation der Nierenfunktion) konnten nachgewiesen werden. Ebenso wird durch GH und IGF 1 neben dem Längenwachstum bis zur Pubertät der Knochenstoffwechsel auch im Erwachsenenalter stimuliert. Weitere positive Reaktionen zeigte das Herz-Kreislaufsystem. Bei all diesen Effekten spielen sehr spezifische und hoch differenzierte Stoffwechselwege eine Rolle, die hier nicht im Einzelnen erläutert werden können. Interessant ist jedoch, dass GH und IGF 1 nicht in jedem Fall synergistische Wirkungen aufweisen. GH stimuliert die Lipolyse, fördert die Insulinresistenz und stimuliert die Glucogenese, während IGF 1 die Lipolyse hemmt, den Kohlenhydratstoffwechsel und die Glucoseaufnahme in die Zelle fördert und die Insulinsekretion supprimiert (78). Beide Hormone stimulieren die Proteinsynthese und hemmen die Apoptose, wobei IGF 1 hier zusätzlich einen proliferativen, mitogenen Effekt hat, der die zelluläre Differenzierung und die Onkogenese stimuliert. Weitere Funktionen des IGF 1 bestehen in der Stimulation der DNA- und RNA-Synthese sowie der Beeinflussung der renalen Funktion mit Stimulation der Kreatinin-Clearance, des renalen Blutflusses, der glomerulären Filtration und der Erythropoese. GH stimuliert zum einen die Synthese und Sekretion von IGF 1, zum anderen aber auch die Produktion und Ausschüttung von Bindungsproteinen, bei denen IGF-BP 3 als Hauptträgerprotein für IGF 1 fungiert. Es bewirkt hier vor allem die Verlängerung der Halbwertszeit von IGF 1. Ein anderer, dem Protein zugeschriebener Effekt ist die Beeinflussung der Apoptose (35, 78, 82, 115).

Ein hier bislang nicht berücksichtigter insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor ist das IGF 2, der als fetaler Wachstumsfaktor angesehen wird. Seine genaue Bedeutung beim Menschen konnte bislang nicht sicher geklärt werden. Jedoch scheint dieser Wachstumsfaktor in ähnlicher Weise wie IGF 1 proliferationsfördernd und mitogen zu wirken, worauf Untersuchungen hinweisen, bei denen ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome und Kolonkarzinome bei Patienten mit hohen IGF 2-Spiegeln und niedrigen IGF-BP 3-Spiegeln beschrieben wird (62, 98). Insgesamt beruht das Wachstum auf einer Vielzahl von differenzierten Einflüssen und der spezifischen Wirkung auch anderer Wachstumsfaktoren.

### **2.3. Symptome und Nachweis des GHD**

Die Merkmale des Wachstumshormonmangels leiten sich aus der Wirkung des Hormons ab. Im Kindesalter zeigt sich ein relevantes Defizit meist erst im 2. bis 3. Lebensjahr. Die Wachstumskurve dieser Kinder beginnt zunehmend von der Gleichaltriger abzuweichen. Weitere Merkmale sind ein verringertes Knochenalter, die Akromikrie und der verzögerte Verschluss der großen Fontanelle. Zusätzlich finden sich häufig Auffälligkeiten im Bereich des Gesichtes mit verhältnismäßig breitem Gesicht, unterentwickeltem Nasensattel und schmaler Nase sowie verzögerter Zahnung mit Fehlstellungen. Auch eine abdominelle Adipositas, ein erhöhter BMI, eine unterentwickelte Muskulatur und letztlich eine verzögerte Pubertätsentwicklung stützen die Diagnose (59).

Diese diagnostischen Kriterien stehen bei erwachsenen Patienten nicht mehr zur Verfügung. Hier zeigen sich meist nur diskrete, uncharakteristische Zeichen, die auf eine Wachstumshormoninsuffizienz hinweisen, insbesondere wenn ein isolierter Mangel an Wachstumshormon ohne weitere hypophysäre Ausfälle besteht. Die Patienten berichten öfter über eine Leistungsminderung mit Antriebsarmut, Vergesslichkeit und Konzentrationsprobleme. Wichtige klinische Zeichen sind eine stammbetonte Adipositas, ein erhöhter BMI, Veränderungen der Körperzusammensetzung mit reduzierter Muskelmasse und reduziertem Gesamtkörperwasser bei erhöhter Fettmasse, eine Hyperlipidämie, evtl. eine Insulinresistenz und eine Osteopenie (102).

Der Weg zur Diagnose bei Kindern und Erwachsenen führt zunächst über die Anamnese mit anschließender klinischer Untersuchung, die Bestimmung der basalen Werte von STH sowie IGF 1 und ggf. IGF-BP 3. Zur Sicherung des GHD stehen prinzipiell verschiedene Tests zur Verfügung: Insulin-Hypoglykämie-Test, Arginintest, GHRH-Test, Clonidintest, Pyridostigmintest, L-Dopa-Test und Growth hormon-Releasing

Peptid-2/-6-Test (113). Bei der Auswahl des Tests ist das jeweilige Nebenwirkungs- und Risikoprofil zu berücksichtigen. Ein weiteres Kriterium ist die Erfahrung der Klinik oder Ambulanz mit bestimmten Testverfahren. Am gebräuchlichsten dem Erwachsenenalter entsprechend sind der Insulin-Hypoglykämie- und der kombinierte GHRH/Arginin-Infusionstest. Führen diese Stimulationstests nicht zu einem adäquaten Anstieg von GH ( $<3 \mu\text{g/l}$  Insulinhypoglycämie,  $<9 \mu\text{g/l}$  GHRH/Arginin), IGF 1 und auch IGF-BP 3 im Serum, ist die hypophysäre Funktionsstörung nachgewiesen (51, 95, 114).

#### **2.4. Ursachen der Wachstumshormoninsuffizienz**

Ein Wachstumshormonmangel kann durch verschiedenste Ursachen begründet sein. Im Kindesalter sind neben den Ursachen, die einen Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter begründen können auch Erkrankungen zu bedenken, die sich im Erwachsenenalter kaum noch manifestieren. Dabei manifestieren sich hypothalamische Schäden oft mit einem isolierten Wachstumshormonmangel, während hypophysäre Schäden meist zu verschiedenen hormonellen Ausfällen führen (59).

**Tab. 1 - Ursachen der Wachstumshormoninsuffizienz**

Ursache	Pathophysiologie	Auswirkung	Bevorzugtes Manifestationsalter
Idiopathisch/ Neurosekretorische Dysfunktion	Nicht sicher nachweisbar	Unzureichende Sekretion von GH und / oder IGF 1	Kindheit
Organisch- kongenital	GH-Gen-Defekt (genetisch)	Fehlende oder unzureichende GH-Synthese oder Sekretion	
	Rezeptordefekt (genetisch)	Fehlendes Ansprechen der Rezeptoren auf STH, GH oder IGF 1	
	Biologisch inaktives GH (genetisch)	Fehlendes Ansprechen der GH-Rezeptoren	
	Zerebrale Fehlbildung	Hypophysenaplasie, Fehl- anlage Hypophysenstiel	
Pränatale Infektionen	Destruktion Hypothalamus / Hypophyse		
Organisch- postnatal	Geburts- oder andere Traumen, Infektionen, Autoimmunhypophysitis	Fehlende oder unzureichende Synthese und/oder Sekretion von GH durch Zerstörung von Hypophyse oder Hypothalamus	Kindheit, Erwachsenenalter
	Tumoren (Hypophysenadenom, Kranio-pharyngeom, andere hirneigene Tumoren, Metastasen hirneigener oder hirnfremer Tumoren) und/oder deren Therapie	Fehlende oder unzureichende Synthese und/oder Sekretion von STH oder GH durch Kompression von Hypophyse oder Hypothalamus oder durch Destruktion im Rahmen der Tumorthherapie	
	Hypophyseninfarkt (Sheehan-Syndrom)	Unzureichende oder fehlende Synthese von GH durch Destruktion der Hypophyse	Erwachsenenalter (Frauen)

(59, 139)

## **2.5. Hormonsubstitution**

Seit vielen Jahren besteht die Möglichkeit der Substitution klinisch relevanter hypophysärer Ausfälle. Der ACTH-Mangel wird mit Cortison, der TSH-Mangel mit Schilddrüsenhormonen, der LH/FSH-Mangel mit gonadalen Steroiden, der ADH-Mangel mit synthetischem ADH behandelt. Nicht substituiert werden Prolaktin und Oxytocin. GH aus Leichenhypophysen war vorübergehend (ca. 2 Jahrzehnte) zur Behandlung wachstumshormoninsuffizienter Kinder zugelassen, Erwachsene wurden nicht substituiert. Diese Entscheidung war in der Hauptsache in der eingeschränkten Menge des zur Verfügung stehenden Hormons bei fehlendem Hinweis auf eine vitale Indikation der Behandlung begründet. 1985 wurde auch die Behandlung von Kindern mit dem extraktiv gewonnenen Hormon in den USA wieder untersagt, da im Zusammenhang mit dieser Behandlung Infektionen durch Prionen (Jakob-Creutzfeld-Krankheit) beobachtet wurden (124).

In den 80er Jahren gelang es, Wachstumshormon gentechnisch aus *E. coli* zu synthetisieren. Dies war ein enormer Schritt für die Behandlung von Patienten mit einem Mangel an Wachstumshormon. 1985 wurde das Hormon in Amerika fast über Nacht zur Behandlung des GHD bei Kindern zugelassen. Erst die Möglichkeit, dieses Hormon synthetisch herzustellen, erfüllte die Voraussetzung, auch erwachsene Patienten mit einem Mangel an STH zu substituieren. Bereits 1962 wurde von einem 35-jährigen mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz berichtet, bei dem nach Gabe von damals noch aus Leichenhypophysen extrahiertem GH eine Verbesserung des Wohlbefindens beobachtet wurde (103). Erste Studienergebnisse, die positive Effekte der GH-Substitution wachstumshormoninsuffizienter Patienten zeigten, lagen 1989 vor (124). Bei den nun in Deutschland beginnenden Zulassungsstudien (Anfang der 90 er Jahre) wurden Patienten berücksichtigt, bei denen die somatotrope Insuffizienz sicher nachgewiesen war. Für die Zulassungsstudie von Somatropin von 1992 bis 1994 waren andere schwere Erkrankungen (Lebererkrankungen, Herzerkrankungen, fortgeschrittene Gefäßerkrankungen, Nierenerkrankungen oder ein Diabetes mellitus) vor Einschluss der Patienten in diese Studie auszuschließen (125, 85). Aufgrund der im Rahmen dieser Studie nachgewiesenen positiven Effekte der Substitutionsbehandlung bei Patienten mit klinisch manifestem GHD und adäquater Substitution zusätzlich bestehender hormoneller Ausfälle erfolgte die Zulassung des Medikamentes auch für Patienten mit GHDA.

### **3. Ziel der Studie und Beschreibung**

#### **3.1. Ziel der Studie**

Nach Einführung der GH-Substitution mit gentechnisch aus *E. coli* gewonnenem Somatotropin bei Erwachsenen mit GH-Mangel besteht großes Interesse an aussagekräftigen Verlaufsbeurteilungen dieser Therapie. Im Rahmen der Zulassungsstudie waren überwiegend positive Ergebnisse verzeichnet worden. Eine Aussage zur Effektivität dieser Therapie im Langzeitverlauf war in diesem Rahmen nicht möglich.

Aufgabe dieser Untersuchung ist es, eine möglichst große Anzahl von Patienten die in die Zulassungsstudie eingeschlossen waren und sich nach dem ersten Jahr der Substitution mit GH für oder gegen eine Weiterbehandlung entschieden, zu vergleichen. Es soll überprüft werden, ob durch die Behandlung mit GH innerhalb von fast 7 Jahren (s. Tab. 2) positive oder negative Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel, den Glucosestoffwechsel, den Knochenstoffwechsel, die Blutdruckregulation, die Körperzusammensetzung, kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse, Neoplasien, die Neigung zu Rezidiv-Hypophysentumoren, unerwünschte Ereignisse, das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität zu verzeichnen sind.

Im Einzelnen wollen wir folgende Fragestellungen beantworten:

- A) Führt die Wachstumshormonsubstitution zur positiven Beeinflussung metabolischer Parameter?
- B) Wird der körperliche Status GH-insuffizienter Patienten durch die Substitution verändert?
- C) Ist durch eine Behandlung mit Wachstumshormon die Reduktion kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren und somit eine Senkung der Morbidität möglich?
- D) Wird durch die Behandlung mit STH die Karzinogenese oder die Rezidivrate von vorherigen intrazerebralen Tumoren negativ beeinflusst?
- E) Führt die Substitutionsbehandlung zu einer Verbesserung des psychischen Wohlbefindens?
- F) Treten durch die Langzeitbehandlung mit Wachstumshormon unerwünschte Ereignisse auf?

### **3.2. Beschreibung der Studie**

Die vorliegende Studie wurde als multizentrische Verlaufsstudie mit retrospektiver und prospektiver Datenerfassung geplant. Als Grundlage dienten die Daten von 479 Patienten aus der Genotropin®-Zulassungsstudie (CTN 90-104). Es war vorgesehen, aus dieser Patientengruppe vergleichbare Paare (Patienten, die die Therapie fortführten und Patienten, die die Therapie beendet hatten) nach verschiedenen Kriterien (s. 4.1.2. „Matching“) zusammenzustellen und mit Blick auf festgelegte Effektivitätskriterien 5 Jahre nach Beginn der Zulassungsstudie zu vergleichen.

Vor Studienbeginn zeigte sich die Ethikkommission der LÄK Thüringen mit dieser Studie einverstanden, es wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen, die Probanden bestätigten ihr Einverständnis zur Erfassung der Daten nach Kenntnisnahme einer Patienteninformation. Anschließend erfolgte ein Matching und die retrospektive Erfassung der Daten der zusammengestellten Patientenpaare zu Beginn der Zulassungsstudie (Zeitpunkt 0) und zum Ende der Zulassungsstudie (Zeitpunkt 1 = 1 Jahr nach Zeitpunkt 0). Zur Erhebung der Verlaufsdaten wurden die Patienten in die behandelnden Zentren bestellt.

Die initialen Daten der Patienten sind in der KIMS-Datenbank (ursprünglich Kabi International Metabolic Study) erfasst. Diese international angelegte Anwendungsbeobachtung von Pfizer Pharma dient der Erfassung der langfristigen Wirkungen und der Sicherheit der Langzeitbehandlung mit GH bei Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter. In jedem der beteiligten Länder besteht ein nationales KIMS-Board, das Vertreter an das internationale Board entsendet (122). Die Anregung zur vorgelegten Untersuchung stammt aus dem deutschen KIMS Board, das die Eingabe und die wissenschaftliche Auswertung der Daten sowie Publikationen in Deutschland koordiniert. Derzeit (2006) arbeiten im nationalen KIMS-Board in Deutschland neben Herrn Prof. Dr. med. Kann aus Marburg als Koordinator Herr Prof. Dr. med. Buchfelder aus Erlangen, Herr Prof. Dr. med. Brabant aus Manchester, Herr PD Dr. med. Fassbender aus Kempen, Herr Prof. Dr. med. Tuschy aus Erfurt, Dr. med. Wallaschowski aus Greifswald, Frau Dr. med. Kreitschmann-Andermahr aus Aachen, Herr Dr. med. Faust aus Köln, Herr Jörg König aus Karlsruhe, Frau Dr. med. Forssmann aus Karlsruhe und Frau Dr. Said aus Karlsruhe mit.

## **4. Untersuchungsgruppen und Methoden**

### **4.1. Untersuchte Gruppen**

#### **4.1.1 Patienten**

Zur Untersuchung gelangte eine Patientengruppe, die an der Zulassungsstudie für das gentechnisch gewonnene Genotropin® (Somatotropin) teilgenommen hatte. Der Einschluss aller Patienten in diese zunächst für sechs Monate als Doppelblindstudie (Placebo/GH) und für weitere sechs Monate als hochdosierte Substitutionstherapie (GH) geführte Zulassungsstudie bei erwachsenen Patienten war nach standardisierten Kriterien erfolgt. Im Vordergrund standen der durch zwei unabhängige Tests laborchemisch nachgewiesene Wachstumshormonmangel bei Patienten im Alter zwischen 20 und 60 Jahren. Bei Patienten, deren Wachstumshormonmangel nicht idiopathisch begründet ist, war mindestens ein weiteres hypophysär bedingtes hormonelles Defizit vor Einschluss in die Studie nachzuweisen. Schwerwiegende andere Erkrankungen (akute Erkrankungen während der letzten sechs Monate, chronische Lebererkrankungen, manifeste Hypertonie, Diabetes mellitus, Karzinomleiden) außer Hirntumoren oder Leukämie als Ursache des Wachstumshormonmangels, sowie eine Behandlung mit Wachstumshormon während der letzten zwölf Monate waren Ausschlusskriterien. Eine Grundbedingung bei Bestehen weiterer hormoneller Defizite war die adäquate Substitutionsbehandlung, überwacht in dem jeweiligen endokrinologischen Zentrum.

An der Zulassungsstudie waren 479 Patienten (s. Tab.3) beteiligt. Diese Patienten wurden jetzt gemäß dem weiteren individuellen Verlauf den beiden Gruppen zugeordnet:

Gruppe A: 116 Patienten, die die Behandlung mit GH nach Beendigung der Zulassungsstudie fortführten

Gruppe B: 363 Patienten, die die Behandlung mit GH nach Beendigung der Zulassungsstudie nicht fortführten

Gemäß dem Ziel der Untersuchung sollten den 116 weiterhin mit Wachstumshormon behandelten Patienten vergleichbare Partner aus der Gruppe der nicht weiter behandelten Patienten durch ein „Matching“ zugeordnet werden.

#### **4.1.2. „Matching“**

Aus der 479 Patienten umfassenden Studiengruppe (116 Patienten Gruppe A und 363 Patienten Gruppe B), die während der Zeit von 1992 bis 1994 für jeweils ein Jahr an der als Zulassungsstudie geführten Wachstumshormonsubstitution beteiligt waren, wurden

Paare gebildet. Zu jedem Patienten der Gruppe A wurde jeweils ein passender Patient der Gruppe B nach folgenden Kriterien zugeordnet:

- a) Geschlecht
- b) Alter (+/- 5 Jahre)
- c) Ätiologie des Wachstumshormonmangels
- d) Body mass Index (+/- 5 kg/m<sup>2</sup>)
- e) Therapie mit Genotropin® kontinuierlich fortgeführt bzw. nach dem einem Jahr der Zulassungsstudie beendet.

Dabei wurden alle 479 in Deutschland in die Zulassungsstudie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt (s. Tab. 3). Das Matching erfolgte unter Zuhilfenahme einer in Visual Basic Version 6,0 erstellten Software, die nach dem Zufallsprinzip Patientenpaare entsprechend der beschriebenen Kriterien ermittelte. Das Matching ergab 90 Patientenpaare (Safety-Gruppe). Für die verbliebenen 26 Patienten der Gruppe A hatte sich gemäß den Kriterien für das „Matching“ kein passender Partner in Gruppe B gefunden.

In die Auswahl wurden die Patienten einbezogen, deren Spritz-/Nichtspritzzeit die Kriterien der Zielstellung (Zulassungsstudie und anschließend fünf Jahre Hormonsubstitution versus Nichtsubstitution) erfüllten. Bei allen Patienten wurde ein halbes Jahr Substitutionspause (Gruppe A) bzw. ein halbes Jahr der Substitution (Gruppe B) toleriert. Weiteres Kriterium war die Vollständigkeit des Datensatzes (Blutzucker, HbA 1c, Serumlipide, FT 4, IGF 1, Größe, Gewicht, Taillenumfang, Hüftumfang, Blutdruck, Puls, Fragebögen und medikamentöse Therapie) einschließlich der Body Composition. Bildgebende Verfahren (MRT oder CCT) galten als fakultativ und beeinflussten die Patientenauswahl nicht.

Im Verlauf der Untersuchung mussten aufgrund fehlender Angaben oder zu kurzer/zu langer Spritzzeit insgesamt 36 Patienten ausgeschlossen werden (s. 5.1. Patienten). Am Ende der Beobachtungszeit lagen für 144 Patienten (ITT-Gruppe) verwertbare Daten vor. Davon gelangten 102 Patienten (51 Paare = PP-Gruppe) mit nahezu vollständigen Datensätzen zur statistischen Auswertung (Tab.2).

**Tab. 2 - Für die endgültige Auswertung zur Verfügung stehende Patienten und Beobachtungszeitraum (Zeitpunkt 1 – 2)**

	ITT-Gruppe			
	Gesamt	PP-Gruppe		
		Gesamt	„Spritzer“	„Nichtspritzer“
Anzahl Probanden	144	102	51	51
Mittlere Beobachtungszeit (in Monaten)	80,5	81,7	79,8	83,6

#### **4.1.3. Beobachtungszeit**

Die Beobachtungszeit umfasst mit 12 Monaten die Zeit der Zulassungsstudie (Zeitpunkt 0 – 1), die für alle Patienten gleich ist und den Zeitraum von Zeitpunkt 1 bis zur Untersuchung zu Zeitpunkt 2. Wegen des innerhalb von 2 Jahren variablen Einschlusses der Patienten in die Zulassungsstudie und der sich über ca. 1 Jahr erstreckenden Datenerfassung mit unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten variieren die Beobachtungszeiträume leicht (s. Tab. 2).

#### **4.1.4. Patientenbeschreibung**

Die Charakterisierung der Patientengruppen ist Tabelle 4 zu entnehmen. Die Häufigkeit der verwendeten Tests zur Sicherung des GH-Mangels (es wurde meist nur ein Test in der KIMS-Datenbank angegeben) ist in dieser Tabelle ersichtlich. Die hormonellen Ausfälle sind in Tabelle 5 aufgezeigt, die verschiedenen Therapien einer raumfordernden Ursache für den GH-Mangel bei Erfassung der Patienten sind in Tabelle 6 summarisch aufgeführt.

**Tab. 3 - Patienten und Behandlungszentrum**

	Urprüngl. Patienten	Erfasste Patienten	Safety (180)		
			(36)	ITT (144)	
				Kein Match-Partner	PP (102)
Klinik	Ausgefall. Patienten	Matched Pairs			
Augsburg - Dr. Ittner	7	2	2	0	0
Berlin - Dr. Büber	11	5	1	0	4
Berlin - Dr. Ventz	14	4	0	1	3
Berlin - Prof. Gräf	21	10	1	4	5
Bonn - Prof. Klingmüller	14	7	1	1	5
Chemnitz - Prof. Bauch	15	5	0	0	5
Düsseldorf - Dr. Feldkamp	20	6	3	2	1
Erfurt - Prof. Tuschy	28	19	1	7	11
Erlangen - Prof. Buchfelder	35	12	4	0	8
Erlangen - Prof. Dörr / Dr. Pavel	25	10	4	5	1
Essen - Prof. Mann	23	4	1	0	3
Frankfurt - Prof. Happ	13	8	1	3	4
Freiburg - Prof. Petersen	24	6	1	0	5
Hamburg - Prof. Beil	16	6	3	2	1
Hamburg - Prof. Stahnke	20	10	1	4	5
Heidelberg - Prof. Ziegler	33	14	3	3	8
Kiel - Prof. Sippel	10	2	2	0	0
Leipzig - Dr. Weiker / Prof. Keller	22	7	0	4	3
Magdeburg - Prof. Lehnert	10	1	0	0	1
Mainz - Prof. Kann	30	17	4	2	11
München - Prof. Engelhardt	27	11	3	3	5
München - Prof. Stalla	24	7	0	1	6
Tübingen - Prof. Seif	12	7	0	0	7
Rostock - Dr. Hampel	14	0	0	0	0
Schwerin - Dr. Kerber	11	0	0	0	0
<b>Summe</b>	<b>479</b>	<b>180</b>	<b>36</b>	<b>42</b>	<b>102</b>

**Tab. 4 - Zusammensetzung der Patientengruppen**

	Auswertbare Patienten	“Matched-Pairs”	Gruppe A „Spritzer“	Gruppe B „Nichtspritzer“
Weiblich	65	50	25	25
Männlich	79	52	26	26
Sicherung des GH-Mangels				
Arginin-Infusions-Test	67	41	30	11
Clonidin-Test	10	6	4	2
GHRH-Test	5	5	4	1
Insulin-Hypoglykämie-Test	51	43	12	31
L-Dopa-Test	2	2	1	1
keine Angabe	9	5	0	5
Summe	144	102	51	51
Mittl. Alter b. Diagn. GH-Mangel	31,7	34,8	34,2	35,4
Mittl. Alter bei Therapiebeginn	40,3	42,4	42,5	42,3

Fortsetzung Tab. 4

	Auswertbare Patienten	“Matched-Pairs”	Gruppe A „Spritzer“	Gruppe B „Nichtspritzer“
Dauer GH-Mangel (Jahre)	8,6	7,6	8,2	7,0
Ursache GH-Mangel				
andere Ursache	23	8	4	4
Hypophysentumor	90	76	38	38
Idiopathisch	17	8	4	4
Kraniopharyngeom	13	10	5	5
Trauma	1	0	0	0
Summe	144	102	51	51
Wenn Tumor- welches Hormon sezernierend/nicht sezernierend				
keine Angabe/kein Tumor	54	26	13	13
klinisch nicht sezernierend	52	46	21	25
Prolaktin-sezernierend	28	22	12	10
ACTH-sezernierend	9	7	4	3
STH-sezernierend	1	1	1	0
Summe	144	102	51	51
GH-Mangel seit				
Kindheit	30	12	7	5
Erwachsenenalter	114	90	44	46
Funktionsausfälle				
Ausfall GH	144	102	51	51
Ausfall ACTH	95	70	35	35
Ausfall ADH	34	22	12	10
Ausfall FSH/LH	111	77	42	35
Ausfall Nebenniere	1	0	0	0
Ausfall TSH	104	70	36	34
Bisherige Therapie				
Dopaminagonist	23	18	9	9
OP	109	86	43	43
Adrenalektomie	4	3	2	1
Strahlentherapie	30	20	9	11
Resttumor				
keine Angabe	69	41	26	15
Resttumor	45	38	14	24
kein Resttumor	30	23	11	12
Summe	144	102	51	51
Mittl. Größe	169,1	169,4	169,4	169,4
Mittl. Gewicht	74,5	75,2	73,7	76,8
Mittl. Body mass Index	26	26,1	25,6	26,6
Mittl. Taille/Hüft-Quotient	0,92	0,92	0,91	0,92
Mittl. RR	102,7	103,0	100,8	105,2
Mittl. Cholesterin	6,03	5,92	5,90	5,95
Mittl. HDL	1,37	1,44	1,52	1,31
Mittl. LDL	3,86	3,75	3,65	3,92
Mittl. TG	1,85	1,73	1,65	1,83
Mittl. HbA 1c	5,23	5,21	5,30	5,12
Mittl. Körperzusammensetzung				
Lean	53,81	54,20	53,33	55,07
Fat	20,57	20,89	20,11	21,68
Lean/Fat Body mass	3,18	2,97	3,21	2,72

Fortsetzung Tab. 4

	Auswertbare Patienten	“Matched-Pairs”	Gruppe A „Spritzer“	Gruppe B „Nichtspritzer“
TBW	39,36	39,48	38,88	40,08
BCM	29,57	29,71	29,15	30,27
ECM	24,65	25,05	25,31	24,79
ECM/BCM	0,85	0,86	0,89	0,83
GF-Defekt				
normales Gesichtsfeld	110	75	41	34
Gesichtsfelddefekt	34	27	10	17
Summe	144	102	51	51
Familienstand				
ledig	45	24	12	12
verheiratet	89	69	34	35
Witwer	3	3	3	0
geschieden	7	6	2	4
Summe	144	102	51	51
Kinder	0,99	1,16	1,1	1,2
Partner				
allein	19	11	3	8
mit Partner	95	76	38	38
mit Eltern	28	14	9	5
anderes	2	1	1	0
Summe	144	102	51	51
Beschäftigung				
nicht beschäftigt	19	16	7	9
Vollzeit	90	63	32	31
Teilzeit	18	12	6	6
Student	6	3	2	1
Altersrentner	5	5	2	3
vorzeitig berentet	6	3	2	1
Summe	144	102	51	51
Körperliche Aktivität				
überwiegend sitzend	28	17	6	11
häufige Spaziergänge	68	54	27	27
Sport 2-3 mal/Monat	13	9	3	6
Sport 1 mal/Woche	21	13	9	4
Sport 2-5 mal/Woche	14	9	6	3
Summe	144	102	51	51
Zufriedenheit mit Aktivität				
nicht zufrieden	68	48	18	30
zufrieden	76	54	33	21

Tab. 5 - Kombination der hormonellen Ausfälle

	ITT	PP	Gruppe A	Gruppe B
Komplette HVL-I. mit D.i.c.	26	16	9	7
Komplette HVL-I. ohne D.i.c.	49	36	20	16
Partielle HVL-I. mit D.i.c.	8	6	3	3
Partielle HVL-I. ohne D.i.c.	42	31	13	18
Reiner STH-Mangel	19	13	6	7

**Tab. 6 - Kombination verschiedener Therapien**

	Summe	Andere Ursache	Hypophysentumor	Idiopathisch	Kraniopharyngeom	Trauma
Keine Angabe	30/14/7/7	11/5/3/2	1/1/0/1	17/8/4/4		1/0/0/0
Ad	1/1/1/0		1/1/1/0			
DA	4/1/0/1		4/1/0/1			
OP	62/50/26/24	7/3/1/2	46/40/22/18		9/7/3/4	
OP+Ad	2/2/1/1		2/2/1/1			
OP+DA	15/14/7/7		15/14/7/7			
OP+DA+Str	4/3/2/1		4/3/2/1			
OP+Str	24/17/7/10	4/0/0/0	16/14/5/9		4/3/2/1	
OP+Str+Ad	1/0/0/0		1/0/0/0			
OP+Str+Ch	1/0/0/0	1/0/0/0				

Ad=Adrenalektomie, DA=Dopaminagonist, OP=Operation, Str = Strahlentherapie, Ch = Chemotherapie Reihenfolge der Ziffern: ITT/PP/Gruppe A/Gruppe B

## 4.2. Methoden

### 4.2.1. Untersuchungsmethode und Kriterien zur Diagnostik der Erkrankung

#### 4.2.1.1. Basisdiagnostik

Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden alle Patienten der Basisdiagnostik in Tabelle 7 unterzogen und auf weitere Hormondefizite sowie eventuell bestehende zusätzliche Erkrankungen anamnestisch, klinisch und laborchemisch untersucht. Die Diagnose des GH-Mangels und die Therapieindikation wurden vom behandelnden Endokrinologen gestellt.

**Tab. 7 - Basisdiagnostik**

Sicherung des Wachstumshormonmangels	Standardisierte Testverfahren (siehe A)
Vorbehandlung	Möglichst genaue Angabe einer vorherigen Therapie mit Wachstumshormon
Labor	Blutbild, Blutzucker, HbA 1c, Elektrolyte, Fettwerte, Leberwerte, Urin-Teststreifen
Hormone	TSH, FT 3, FT 4, IGF 1, IGF-BP 3, ACTH, LH/FSH, ADH
Körperliche Befunde	Größe, Gewicht Taillenumfang (Höhe des Bauchnabel), Hüftumfang (über den Trochanteren), Blutdruck, Puls, Kopf, Augen, Schilddrüse, Lymphdrüsen, Herz, Lunge, Abdomen, neurologisch, Muskeln, Knochen, gynäkologisch, Body Composition (siehe B)
Psychische Situation, Lebensumstände	Standardisierte Fragebögen (siehe C)
Erfassung der medikamentösen Therapie	Möglichst genaue Angaben zu Medikament, Dosierung und Grund der Therapie

## **A) Sicherung des Wachstumshormonmangels**

Vor dem Beginn der Therapie mit Wachstumshormon wurde die Sicherung der Diagnose durch zwei unabhängige standardisierte Tests gefordert. Zeitpunkt und Auswahl der Tests unterlagen den Bestimmungen der jeweiligen Klinik.

Genutzt wurden: (s. a. Tab. 4)

- a) Insulin-Hypoglykämie-Test - Stimulation der GH-Sekretion durch Stress, Substratmangel und  $\alpha$ -adrenerge Stimulation (116)
- b) Arginin-Infusions-Test - Stimulation der GH-Sekretion durch  $\alpha$ -adrenerge und serotoninerge Stimuli, sowie durch Somatostatin-Suppression (116)
- c) Clonidin-Test - Clonidin dient als zentraler  $\alpha_2$ -adrenerger Agonist zur GH-Stimulation (116)
- d) GHRH-Test - direkte Stimulation der GH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen. (116)

## **B) Body Composition**

Die Körperzusammensetzung aller Patienten wurde mit dem in allen Zentren verfügbaren gleichen Gerät „101 S“ zur bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) der Firma Data-Input, Frankfurt am Main/Deutschland bestimmt. Die BIA ist ein nichtinvasives Verfahren zur Bestimmung von Körperwasser, fettfreier Masse, Körperfett, Körperzellmasse und extrazellulärer Masse. Grundlegende Messparameter im Rahmen der Analyse sind die Impedanz ( $Z$ ) – der Widerstand eines biologischen Leiters gegen Wechselstrom und der Phasenwinkel ( $\phi$ ) - eine in Grad gemessene Zeitverschiebung zwischen Strom- und Spannungsmaximum, welche durch Kondensatoren in Wechselstromkreisen entsteht. Eine reine Zellmembranmasse hätte den Phasenwinkel 90 Grad, reines Elektrolytwasser 0 Grad. Somit ist der Phasenwinkel direkt proportional zur Körperzellmasse und ermöglicht die Bestimmung der beiden Bestandteile der Impedanz:

- Resistance ( $R$ ) - ohmscher Widerstand des Gesamtkörperwassers und
- Reactance ( $X_c$ ) - kapazitiver Widerstand durch Kondensatoreigenschaften der Zelle.

Als Berechnungsgrundlage dient die Formel:  $(Z \times Z) = (R \times R) + (X_c \times X_c)$ .

Die Resistance ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser und somit ein guter Parameter zur Berechnung des Körperwassers, welches sich überwiegend in der Magermasse des Körpers, einem guten Stromleiter, befindet. Ein hoher Widerstand im Wechselstromkreis charakterisiert die Fettmasse mit niedrigem Wassergehalt.

Jede Zellmembran (eine Protein-Lipidschicht) wirkt im Stromkreis als Kondensator und beeinflusst auf diese Weise das Maß der Reactance. (42)

Diese Meßgrößen bilden die Grundlage zur Berechnung (mathematische Grundlagen des Computerprogramms sollen hier keine weitere Erklärung erfahren) wesentlicher Vergleichsparameter für die Körperzusammensetzung: Ganzkörperwasser (TBW), Magermasse (LBM), Körperzellmasse (BCM), Extrazellulärraum (ECM) und Körperfett (BF) der untersuchten Patienten.

### **C) Fragebögen**

Verschiedene standardisierte Fragebögen dienen der Erfassung des allgemeinen Befindens und der Lebenssituation der Studienpatienten. Zur Anwendung kamen:

- a das NHP - „Nottingham-Health-Profile“: eine der am besten validierten psychometrischen Skalen zur Erfassung der Lebensqualität mit 38 Fragen zu sechs verschiedenen Subskalen als Indizes für Schlafstörungen, emotionale Probleme, Energiemangel, Mobilitätseinschränkung, soziale Isolation und Schmerzen, wobei die Fragen jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind. Dieser Fragebogen wurde seit der Primärstudie regelmäßig von den beteiligten Patienten ausgefüllt und beinhaltet die Entwicklung des Befindens der Studienteilnehmer. (124)
- b der QoL-AGHDA - „Quality of Life Assessment of GHD in Adults“: ein in dieser Studie neu eingeführter, auf die speziellen Probleme von Patienten mit Wachstumshormoninsuffizienz abgestimmter Fragebogen, der 25 verschiedene Items mit Indizes für den Energiefaktor, den physischen und mentalen Antrieb, die Konzentration, persönliche Beziehungen, das Sozialleben sowie für Gefühle und Kognition beinhaltet. Auch hier sind die Fragen mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten. Für diesen Fragebogen liegt eine Erstausswertung vor. (89)
- c Fragebogen zur Lebenssituation: ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensumstände mit standardisierten Antwortmöglichkeiten auf Fragen nach Familienstand, Anzahl der Kinder, Zusammenleben, Schulausbildung, Berufsausbildung, Berufstätigkeit, Angewiesensein auf Unterstützung im Alltag, Krankheitstagen, Arztbesuchen, Aktivität in der Freizeit, Zufriedenheit mit dieser Aktivität und dem Wohlbefinden seit Wachstumshormonsubstitution. Dieser Fragebogen wurde mit Beginn der Zulassungsstudie eingeführt und regelmäßig aktualisiert.

Alle Fragebögen waren selbständig von den Patienten auszufüllen. Die Auswertung der beiden ersten Fragebögen NHP und QoL-AGHDA erfolgte summarisch, nicht nach

Subskalen getrennt, wobei eine hohe Anzahl mit „Ja“ beantworteter Fragen (hoher Summationscore) als ein schlechteres Gesamtbefinden zu interpretieren ist. Das NHP konnte im Verlauf beurteilt werden, der QoL-AGHDA-Fragebogen wurde erst später entwickelt und stand nur für die Abschlussuntersuchung (Zeitpunkt 2) zur Verfügung. Der Fragebogen zur Lebenssituation bietet die Möglichkeit zur Verlaufsbeurteilung einzelner Parameter. Zur Auswertung gelangten Fragen zu Familienstand, Anzahl der Kinder, „Mit wem leben Sie zur Zeit“, Berufstätigkeit, körperliche Aktivität und Zufriedenheit mit der körperlichen Aktivität. Fragen, deren Antworten (fehlende zeitliche Einschränkung/für Gruppe B nicht zutreffend) als unsicher einzuschätzende Angaben galten (Krankheitstage, Krankenhausaufenthalte, Befinden seit Beginn der Wachstumshormontherapie), fanden keine Berücksichtigung.

#### **4.2.1.2. Datenerfassung**

Die Datenerfassung für die an der Untersuchung beteiligten Patienten erfolgte auf Grundlage der bei der Zulassungsstudie erhobenen Befunde und über Fragebögen zur Ermittlung der neuen und zusätzlich notwendigen Angaben. Dazu erhielten die Patienten einen Termin zu einer Kontrolluntersuchung in der betreuenden Klinik und wurden nochmals ausführlich klinisch und labortechnisch untersucht.

Zusätzlich zu den im Rahmen der Zulassungsstudie bei allen Patienten vorliegenden Werten (Blutzucker, HbA<sub>1c</sub>, FT<sub>4</sub>, IGF<sub>1</sub>, Größe, Gewicht, Taillenumfang, Hüftumfang, Blutdruck, Puls, Body Composition, Fragebögen zur Lebenssituation, NHP und QoL-AGHDA) waren anhand der Akten der betreuenden Kliniken retrospektiv interkurrente Erkrankungen, Serumlipidwerte sowie Befunde der bildgebenden Diagnostik (MRT/CCT) zu erfassen.

#### **4.2.1.3. Statistik**

Bis zum Abschluss der Datenerfassung wurden alle Patientendaten in einer Datenbank erfasst. Jedem Patienten ist eine Identifikationsnummer zugeordnet, für mehrfach mögliche Ereignisse (z. B. wiederholte Operationen) konnten beliebig viele Datensätze pro Patient angefügt werden. Nach Ende der Datenerfassung wurden alle Daten in einer zweidimensionalen Tabelle zusammengefasst, d. h. für jeden Patienten existiert nur ein Datensatz (z. B. für einen feststehenden Zeitraum und feststehende Art der Operation die Anzahl der Operationen). Diese (im Datenumfang reduzierte) Tabelle enthält für jeden Patienten 283 verschiedene Angaben.

Mit der statistischen Auswertung wurde die Winicker Norimed Medizinische Forschung GmbH in Nürnberg beauftragt. Dieses Institut erhielt die Liste mit allen 180 für die Studie erfassten Patienten.

Die Datenauswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SAS. Die 180 erfassten Patienten (90 „matched-pairs“ nach oben angegebenen Kriterien) entsprachen der Gesamtgruppe (Safety-Gruppe). Nach Ausschluss von 36 Patienten, für die die Daten zum Zeitpunkt 2 nicht erhoben werden konnten, wurden die verbleibenden 144 Patienten dem ITT-Kollektiv (Patienten mit vorliegenden Daten, „intention to treat“) zugeordnet. Aus diesem Kollektiv verblieben nach Ausschluss weiterer 3 Patienten (unvollständige Datensätze) 51 „matched-pairs“. Diese 51 Paare, bei denen jeweils ein Partner zur Gruppe A, ein weiterer zur Gruppe B gehört, bilden das PP-Kollektiv („per protocol“) und damit die Grundlage für die vorgestellte Auswertung.

Für die statistischen Tests beim Vergleich der Patientengruppen bei Betrachtung der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte kamen der t-Test für Differenzen zwischen „matched-pair“-Partnern und der t-Test für unabhängige Stichproben zum Einsatz.

## 5. Ergebnisse

Die tabellarische Zusammenstellung beinhaltet zur besseren Übersichtlichkeit nur die summarischen Werte der die Grundgesamtheit statistisch charakterisierenden Werte (Mittelwert, Standardabweichungen, Perzentilwerte), die Ergebnisse des t-Testes für Differenzen zwischen „matched pair“-Partnern der beiden Patientengruppen (Gruppe A Langzeitbehandlung mit rekombinantem humanen GH, Gruppe B ohne Wachstumshormonlangzeittherapie) zu den Zeitpunkten 0 (zu Beginn der Zulassungsstudie), 1 (zur Beendigung der Zulassungsstudie) und 2 (im Mittel nach 6,8 Jahren (+/- 2 Monate)) und die Ergebnisse des t-Testes für unabhängige Stichproben mit einem Vergleich der Gruppen A vs. B bezüglich der Differenzen der Absolutwerte zum jeweils vorherigen Zeitpunkt. Zu diesen Ergebnissen liegen Auswertungen der Absolutwerte (t-Test für Differenzen zwischen „matched-pair“-Partnern), wobei sich der p-Wert auf den statistischen Vergleich der „matched-pairs“ (Gruppe A vs. Gruppe B) zum jeweiligen Zeitpunkt bezieht und der Differenzen zum jeweils vorherigen Zeitpunkt (t-Test für unabhängige Stichproben), wobei sich der p-Wert auf den statistischen Vergleich zwischen Gruppe A und B zum jeweils vorherigen Zeitpunkt bezieht, vor. Die Einzeldaten (283 Angaben zu jedem Patienten) wurden nicht dargestellt.

Die Diagramme entsprechen einer Übersicht der Mittelwerte der Absolutwerte oder der Mittelwerte der Differenzen zum vorherigen Zeitpunkt für beide Patientengruppen.

### 5.1. Patienten

180 Patienten (90 Patientenpaare – Safety-Gruppe) standen nach der ersten Datenübersicht und „Matching“ für die Auswertung zur Verfügung. Davon mussten 36 Patienten aus verschiedenen Gründen in der hier vorgestellten Untersuchung nach Datenerfassung unberücksichtigt bleiben. 10 Patienten lehnten die Untersuchung zum Zeitpunkt 2 ab, 4 Patienten hatten die Behandlung mit Wachstumshormon zeitlich wieder begonnen, 4 hatten sie 15 bis 36 Monate nach Beendigung der Zulassungsstudie abgebrochen. Als Gründe für den Abbruch der Therapie wurden Unwirksamkeit der Behandlung nach subjektiver Einschätzung oder inadäquate Belastung durch Injektion angegeben, einer dieser Patienten hatte die Therapie wegen eines malignen Melanoms (s. 6.4.4.5. Neoplasien) beendet. Andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse z. B. weitere tumoröse Neubildungen, Herz-Kreislaufkrankungen oder eine zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung waren in keinem Fall zu eruieren. Weitere 3 Patienten konnten nicht untersucht werden, weil die Akten unvollständig waren, 7 Patienten waren unbekannt verzogen und auch über das

jeweilige Einwohnermeldeamt nicht aufzufinden, 5 Patienten waren im jeweiligen Zentrum anhand der Identifikationsnummer nicht mehr identifizierbar, bei 2 Patienten fehlte die Unterstützung des behandelnden Arztes, 1 Patient verstarb 27 Monate nach Beendigung seiner Wachstumshormontherapie im Rahmen einer Peritonitis bei penetriertem Ulcus ventriculi. Zusätzlich waren bei diesem Patienten unter anderem eine nekrotisierende Pankreatitis und eine Alkoholkrankheit bekannt, so dass nicht davon auszugehen ist, dass es sich hier um ein unerwünschtes Ereignis nach Wachstumshormonsubstitution handelt.

Nach abgeschlossener Datenerfassung lagen Untersuchungsergebnisse von 144 Patienten (Gruppe A 83 Patienten, Gruppe B 61 Patienten - ITT-Gruppe) vor. Bei 36 dieser Patienten fehlte der Match-Partner, 3 weitere Paare schieden wegen Fehlens für die Statistik wesentlicher Daten bei einem der Partner zusätzlich aus. Schließlich standen 102 Patienten (51 „matched pairs“, 25 weiblich, 26 männlich – PP-Gruppe) für die geplante Auswertung zur Verfügung.

#### **5.1.1. „Matched pairs“ – PP-Gruppe**

Die in dieser Arbeit beschriebene Patientengruppe bestand aus 51 „matched Pairs“. Das mittlere Alter der Gruppe A lag bei Studienbeginn bei 42,5 +/- 10,8 Jahren, das Minimum bei 21, das Maximum bei 59 Jahren. In Gruppe B lag das mittlere Alter bei 42,3 +/- 10,2 Jahren, das Minimum bei 21, das Maximum bei 62 Jahren. Es wurden 38 Patientenpaare ausgewertet, deren GHD infolge eines Hypophysentumors bestand, 5 Patientenpaare waren an einem Kraniopharyngeom erkrankt, bei 4 Patientenpaaren lag eine idiopathische Wachstumshormoninsuffizienz vor, weitere 4 Patientenpaare waren aufgrund anderer Ursachen GH-insuffizient. Hier lag die Ursache des GH-Defizits in Gruppe A bei 2 Patienten an einem Sheehan-Syndrom, 1 mal an einem Hämatom und 1 mal an einer Hypophysenaplasie. In Gruppe B fanden sich ebenfalls 2 Patienten mit Sheehan-Syndrom, 1 Patient mit einer familiären Insuffizienz und 1 Patient mit einem anderen Tumor. Zu Studienbeginn waren in Gruppe A bei 9 Patienten eine komplette hypophysäre Insuffizienz, bei 20 Patienten eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, bei 3 Patienten eine partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Diabetes insipidus, bei 13 Patienten eine partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und bei 6 Patienten ein reiner STH-Mangel gesichert. In Gruppe B waren 7 Patienten an einer kompletten hypophysären Insuffizienz erkrankt, bei 16 Patienten bestand eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, bei 3 Patienten eine partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Diabetes insipidus, bei 18 Patienten eine

partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und bei 7 Patienten ein isolierter STH-Mangel. Alle hypophysären Ausfälle außer dem Wachstumshormonmangel waren adäquat substituiert (Einschlusskriterium für die Zulassungsstudie).

In Gruppe A gelangten 7 Patienten mit einem in der Kindheit aufgetretenen Wachstumshormonmangel und 44 Patienten mit einem im Erwachsenenalter aufgetretenen GH-Mangel zur Auswertung, in Gruppe B wurden 5 Patienten mit einem seit der Kindheit bestehenden Mangel an Wachstumshormon und 46 Patienten mit einem GH-Mangel seit dem Erwachsenenalter erfasst. Gesichtsfelddefekte waren zu Studienbeginn bei 10 Patienten der Gruppe A und bei 17 Patienten der Gruppe B, Resttumoren bei 14 Patienten der Gruppe A und bei 24 Patienten der Gruppe B bekannt.

## 5.2. Körperliche Befunde

### 5.2.1. Körpergewicht (kg)

**Tab. 8 – Körpergewicht**

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	73.73	13.28	46.00	63.00	76.00	85.00	96.00	0.059
Zeitpunkt 1	51	72.79	13.35	49.00	60.20	76.00	84.70	92.00	0.005
Zeitpunkt 2	51	77.22	14.77	48.00	64.00	78.00	89.00	117.50	0.183
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	76.81	14.20	51.00	66.00	77.50	86.00	108.00	
Zeitpunkt 1	51	77.40	14.53	50.00	63.50	77.50	86.50	111.00	
Zeitpunkt 2	51	79.92	15.18	52.00	66.00	78.00	90.80	122.50	

**Tab. 9 – Differenz des Körpergewichtes zum vorherigen Zeitpunkt**

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	-0.94	5.24	-27.50	-2.20	-0.60	2.00	7.00	0.087
Zeitpunkt 2	51	4.42	7.81	-9.00	1.00	3.00	6.00	32.00	0.222
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	0.59	4.07	-6.00	-1.70	0.70	3.00	13.00	
Zeitpunkt 2	51	2.52	6.92	-9.00	-1.00	2.20	4.00	21.50	

### 5.2.2. Body mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

Tab. 10 – Body mass Index

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	25.63	3.98	17.63	22.86	25.97	28.17	38.01	0.032
Zeitpunkt 1	51	25.24	3.80	17.89	22.28	25.50	28.02	34.96	0.002
Zeitpunkt 2	51	26.78	4.40	18.40	23.60	26.66	29.75	37.18	0.119
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	26.65	3.86	18.28	23.84	26.97	29.60	36.08	
Zeitpunkt 1	51	26.85	3.88	17.92	23.99	26.51	29.06	37.08	
Zeitpunkt 2	51	27.86	4.38	18.98	24.62	27.44	29.99	37.47	

Tab. 11 – Differenz des Body mass index zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	-0.39	2.06	-11.74	-0.95	-0.33	0.95	2.57	0.097
Zeitpunkt 2	51	1.54	2.49	-1.81	0.39	0.89	2.11	10.82	0.304
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	0.20	1.49	-3.04	-0.78	0.29	1.10	4.06	
Zeitpunkt 2	51	1.00	2.47	-2.95	-0.37	0.94	1.80	8.56	

### 5.2.3. Taille/Hüft-Quotient

Tab. 12 - Taille/Hüft-Quotient

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	0.91	0.08	0.74	0.86	0.90	0.95	1.08	0.282
Zeitpunkt 1	51	0.89	0.07	0.72	0.84	0.90	0.93	1.05	0.112
Zeitpunkt 2	51	0.89	0.08	0.69	0.84	0.89	0.95	1.03	0.014
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	0.92	0.10	0.71	0.84	0.94	1.00	1.10	
Zeitpunkt 1	51	0.91	0.08	0.73	0.84	0.89	0.98	1.09	
Zeitpunkt 2	51	0.91	0.07	0.75	0.85	0.91	0.96	1.05	

Tab. 13 - Differenz des Taille/Hüft-Quotienten zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	-0.01	0.06	-0.19	-0.04	-0.01	0.02	0.14	0.989
Zeitpunkt 2	51	-0.01	0.07	-0.18	-0.05	0.00	0.05	0.12	0.733
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	-0.01	0.07	-0.25	-0.04	0.00	0.02	0.15	
Zeitpunkt 2	51	-0.00	0.05	-0.16	-0.03	0.00	0.04	0.09	

### 5.3. Laborwerte

#### 5.3.1. HbA 1c (%)

Tab. 14 – HbA 1c-Wert

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	5.30	0.82	3.20	4.74	5.30	5.90	7.80	0.259
Zeitpunkt 1	50	5.48	0.86	4.00	4.90	5.40	6.00	7.80	0.181
Zeitpunkt 2	47	5.31	0.48	4.50	4.90	5.30	5.80	6.30	0.776
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	5.12	0.78	2.90	4.70	5.20	5.60	6.90	
Zeitpunkt 1	49	5.21	0.77	3.70	4.80	5.20	5.70	6.90	
Zeitpunkt 2	46	5.32	0.51	4.50	5.00	5.25	5.50	6.80	

Tab. 15 - Differenz des HbA 1c-Wertes zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	50	0.19	0.49	-1.10	-0.10	0.20	0.50	1.50	0.471
Zeitpunkt 2	47	-0.16	0.87	-2.10	-0.70	0.00	0.40	2.10	0.075
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	49	0.07	0.65	-1.60	-0.40	0.10	0.40	1.90	
Zeitpunkt 2	46	0.20	0.86	-1.70	-0.40	0.21	0.70	2.60	

#### 5.3.2. Serumlipide

##### 5.3.2.1. Gesamt-Cholesterin (mmol/l)

Tab. 16 - Gesamt-Cholesterin

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	43	5.90	1.11	3.30	5.20	6.10	6.80	8.20	0.343
Zeitpunkt 1	46	5.59	1.00	3.70	4.90	5.60	6.36	7.80	0.010
Zeitpunkt 2	51	5.86	1.14	3.70	5.00	6.00	6.68	8.80	0.794
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	33	5.95	1.07	3.10	5.30	5.90	6.56	9.00	
Zeitpunkt 1	31	5.97	0.95	3.10	5.50	6.10	6.66	7.60	
Zeitpunkt 2	51	5.91	1.06	4.00	5.20	5.80	6.80	8.15	

Tab. 17 - Differenz des Gesamt-Cholesterin-Wertes zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	42	-0.32	0.91	-1.60	-1.10	-0.34	0.17	1.90	0.133
Zeitpunkt 2	46	0.29	1.10	-4.00	-0.17	0.30	0.80	3.40	0.035
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	29	-0.08	0.79	-1.80	-0.60	0.00	0.50	1.40	
Zeitpunkt 2	31	0.04	1.07	-1.93	-0.65	0.00	0.90	2.30	

### 5.3.2.2. HDL-Cholesterin (mmol/l)

Tab. 18 - HDL-Cholesterin

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	39	1.52	0.73	0.60	1.10	1.30	1.80	4.60	0.781
Zeitpunkt 1	39	1.42	0.60	0.60	1.00	1.30	1.77	3.40	0.929
Zeitpunkt 2	51	1.48	0.57	0.60	1.08	1.40	1.61	3.60	0.146
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	25	1.31	0.44	0.70	1.00	1.20	1.53	2.34	
Zeitpunkt 1	26	1.34	0.41	0.70	1.10	1.23	1.64	2.35	
Zeitpunkt 2	43	1.34	0.41	0.70	1.00	1.20	1.60	2.40	

Tab. 19 - Differenz des HDL-Cholesterin-Wertes zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	36	-0.11	0.47	-1.20	-0.30	0.00	0.15	0.90	0.660
Zeitpunkt 2	39	0.16	0.49	-0.90	-0.10	0.16	0.40	1.50	0.044
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	24	0.05	0.26	-0.61	-0.06	0.10	0.21	0.45	
Zeitpunkt 2	26	-0.07	0.31	-0.64	-0.21	-0.09	0.10	0.90	

### 5.3.2.3. LDL-Cholesterin (mmol/l)

Tab. 20 - LDL-Cholesterin

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	39	3.65	0.93	1.60	3.00	3.70	4.60	5.07	0.431
Zeitpunkt 1	39	3.33	0.89	1.20	2.80	3.40	3.92	5.40	0.001
Zeitpunkt 2	51	3.45	0.94	1.80	2.80	3.50	4.15	5.70	0.669
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	25	3.92	0.73	2.70	3.40	3.80	4.50	5.42	
Zeitpunkt 1	27	3.75	0.94	1.10	3.40	3.75	4.34	5.80	
Zeitpunkt 2	43	3.59	1.20	1.30	2.80	3.41	4.56	5.63	

Tab. 21 - Differenz des LDL-Cholesterin-Wertes zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	36	-0.36	0.81	-2.06	-0.85	-0.30	-0.05	2.31	0.048
Zeitpunkt 2	39	0.04	0.86	-2.36	-0.30	0.10	0.56	2.10	0.033
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	24	-0.17	0.63	-1.30	-0.60	-0.15	0.26	1.30	
Zeitpunkt 2	27	-0.30	1.21	-2.50	-0.99	-0.50	0.80	1.80	

### 5.3.2.4. Triglyzeride (mmol/l)

Tab. 22 – Triglyzeride

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	43	1.65	0.79	0.60	1.00	1.60	2.20	3.60	0.605
Zeitpunkt 1	45	1.64	0.83	0.60	1.10	1.50	2.00	4.60	0.168
Zeitpunkt 2	51	2.03	1.15	0.50	1.30	1.70	2.60	5.20	0.463
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	32	1.83	0.90	0.70	1.05	1.75	2.49	4.30	
Zeitpunkt 1	30	1.95	0.90	0.66	1.30	1.75	2.57	4.40	
Zeitpunkt 2	51	2.13	1.03	0.50	1.40	1.90	2.40	6.25	

Tab. 23 - Differenz des Triglyzerid-Wertes zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	41	-0.01	0.71	-2.30	-0.40	0.00	0.40	1.81	0.980
Zeitpunkt 2	45	0.33	1.10	-1.85	-0.30	0.30	0.80	4.51	0.949
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	28	0.05	0.80	-1.60	-0.40	0.15	0.40	2.70	
Zeitpunkt 2	30	0.41	0.85	-1.50	-0.10	0.45	1.02	2.28	

### 5.3.2.5. Lipoprotein (a) (mg/l)

Tab. 24 – Lipoprotein (a)

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	9	229.44	222.37	50.00	50.00	103.00	330.00	660.00	0.134
Zeitpunkt 1	15	282.73	294.23	10.00	50.00	100.00	620.00	740.00	0.099
Zeitpunkt 2	34	171.59	190.00	10.00	60.00	100.00	140.00	700.00	0.327
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	11	74.09	27.63	50.00	50.00	70.00	80.00	130.00	
Zeitpunkt 1	10	98.00	95.45	50.00	50.00	60.00	110.00	360.00	
Zeitpunkt 2	27	229.22	251.20	50.00	80.00	120.00	365.00	930.00	

Tab. 25 - Differenz des Lipoprotein (a)-Wertes zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	7	73.86	179.81	-63.00	-40.00	0.00	240.00	410.00	0.597
Zeitpunkt 2	8	5.13	58.52	-120.00	-4.50	10.00	35.00	80.00	- <sup>(1)</sup>
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	8	-1.88	22.03	-30.00	-15.00	0.00	0.00	45.00	
Zeitpunkt 2	8	26.13	26.51	0.00	10.00	17.50	35.00	84.00	

<sup>(1)</sup> der p-Wert zum Zeitpunkt 1 beruht auf 2 vergleichbaren Paaren, zum Zeitpunkt 2 konnte kein p-Wert ermittelt werden, da nur 1 Paar vergleichbar war, die weiteren Werte betreffen unpaarige Patienten

### 5.3.3. IGF 1 (ng/ml) und IGF 1-SD-Score

Tab. 26 – IGF 1

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	75.22	43.89	18.00	41.00	66.00	101.00	215.00	0.002
Zeitpunkt 1	51	246.82	163.01	54.00	134.00	223.00	323.00	932.00	0.095
Zeitpunkt 2	51	214.63	113.89	53.00	124.00	202.00	268.00	531.00	0.000
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	119.75	85.19	20.00	60.00	105.00	151.00	405.00	
Zeitpunkt 1	51	302.10	158.29	52.00	183.00	275.00	427.00	695.00	
Zeitpunkt 2	51	120.11	114.87	10.50	44.00	77.00	159.40	561.00	

Tab. 27 - Differenz des IGF 1-Wertes zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	171.60	140.58	-6.00	90.00	125.00	221.00	717.00	0.676
Zeitpunkt 2	51	-32.20	140.32	-433.50	-130.00	-15.00	72.00	322.00	0.000
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	182.35	118.68	5.00	99.00	142.00	258.00	478.00	
Zeitpunkt 2	51	-182.00	155.78	-503.00	-249.30	-171.60	-89.00	212.00	

Tab. 28 - IGF 1-SD-Score

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	-2.53	1.68	-4.00	-4.00	-3.00	-2.00	2.00	0.006
Zeitpunkt 1	51	0.59	2.29	-4.00	-2.00	1.00	2.00	4.00	0.067
Zeitpunkt 2	51	0.73	1.73	-3.00	-1.00	1.00	2.00	4.00	0.000
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	-1.57	2.03	-4.00	-3.00	-2.00	-1.00	4.00	
Zeitpunkt 1	51	1.41	2.05	-4.00	1.00	2.00	3.00	4.00	
Zeitpunkt 2	51	-1.29	2.12	-4.00	-3.00	-2.00	1.00	3.00	

Tab. 29 - Differenz des IGF 1-SD-Scores zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	3.12	2.03	0.00	2.00	3.00	4.00	8.00	0.732
Zeitpunkt 2	51	0.14	2.12	-4.00	-1.00	0.00	1.00	5.00	0.000
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	2.98	1.83	0.00	2.00	3.00	4.00	7.00	
Zeitpunkt 2	51	-2.71	2.33	-8.00	-4.00	-3.00	-1.00	3.00	

## 5.4. Körperzusammensetzung

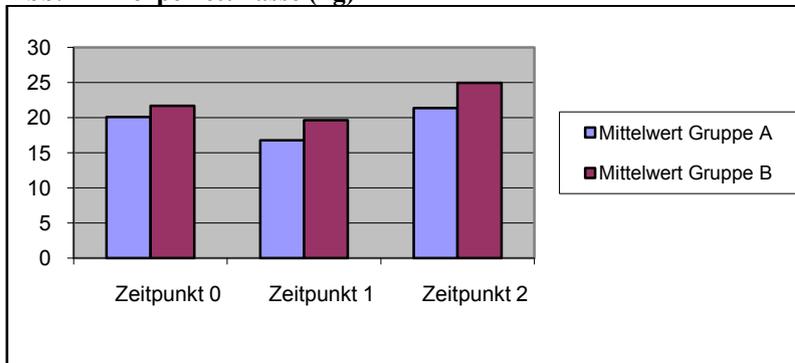
### 5.4.1. Zellulärmasse

#### 5.4.1.1. Körperfettmasse (Body fat mass) (kg)

Tab. 30 - Körperfettmasse

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	20.11	8.44	5.10	14.80	20.30	23.30	46.50	0.189
Zeitpunkt 1	51	16.78	8.54	3.00	10.70	15.30	21.60	38.00	0.023
Zeitpunkt 2	51	21.35	9.32	0.90	16.20	19.10	26.30	47.90	0.002
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	21.68	6.21	12.00	17.40	21.20	24.00	39.60	
Zeitpunkt 1	51	19.62	6.97	3.80	15.50	20.10	23.50	42.00	
Zeitpunkt 2	48	24.94	8.44	9.80	19.25	24.00	29.35	45.30	

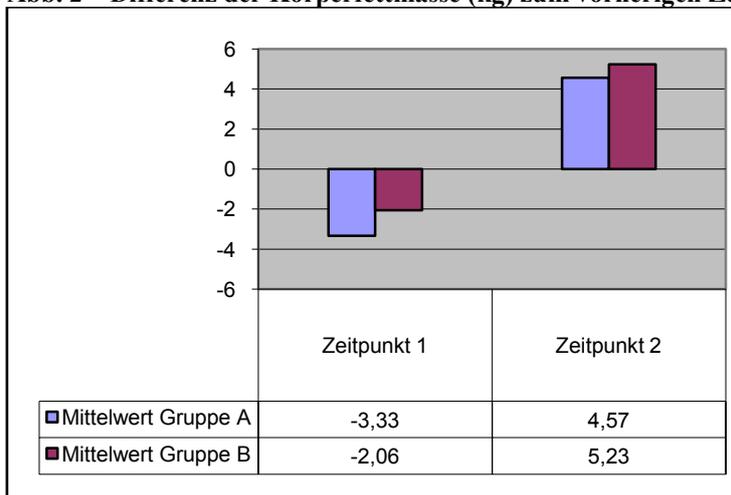
Abb. 1 – Körperfettmasse (kg)



Tab. 31 - Differenz der Körperfettmasse zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	-3.33	5.76	-26.00	-5.90	-3.40	-0.10	20.10	0.240
Zeitpunkt 2	51	4.57	7.91	-14.40	0.70	4.30	6.60	32.60	0.520
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	-2.06	3.98	-9.60	-4.40	-1.90	0.20	7.80	
Zeitpunkt 2	48	5.23	5.98	-4.80	0.10	3.80	9.40	22.50	

Abb. 2 – Differenz der Körperfettmasse (kg) zum vorherigen Zeitpunkt

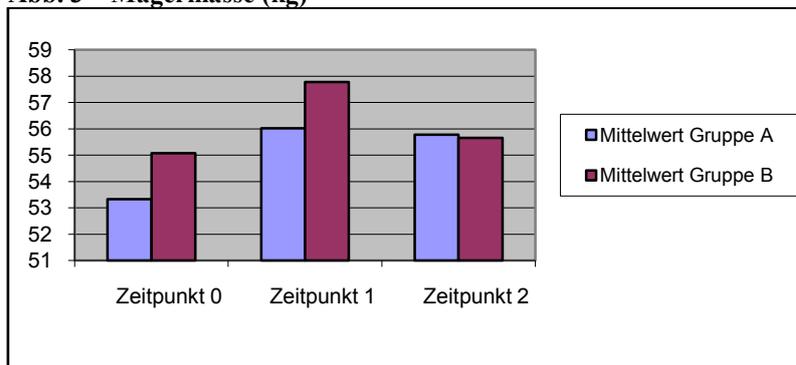


### 5.4.1.2. Magermasse (Lean body mass) (kg)

Tab 32 – Magermasse (kg)

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	53,33	11,51	33,50	43,30	52,40	62,40	82,90	0,175
Zeitpunkt 1	51	56,02	12,43	35,90	45,40	53,80	66,90	80,60	0,158
Zeitpunkt 2	51	55,78	11,37	38,60	45,80	54,60	64,20	81,10	0,999
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	55,07	12,25	36,40	44,90	54,60	64,10	86,50	
Zeitpunkt 1	51	57,77	13,45	34,20	45,80	55,40	68,20	86,60	
Zeitpunkt 2	48	55,65	12,53	36,80	46,10	52,30	65,05	86,40	

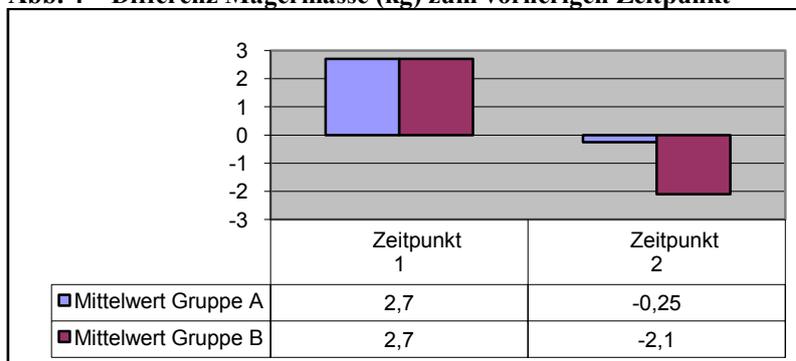
Abb. 3 – Magermasse (kg)



Tab. 33 – Differenz Magermasse (kg) zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	2,70	4,53	-12,70	0,40	3,00	5,10	15,20	0,998
Zeitpunkt 2	51	-0,25	5,83	-12,70	-3,30	0,50	3,50	18,90	0,209
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	2,70	4,07	-5,20	0,10	2,20	5,00	16,10	
Zeitpunkt 2	48	-2,10	6,11	-18,90	-5,65	-1,35	2,40	14,50	

Abb. 4 – Differenz Magermasse (kg) zum vorherigen Zeitpunkt



### 5.4.1.3. Magermasse (Lean body mass) (%)

Tab. 34 – Magermasse (%)

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	72.51	8.91	47.80	66.70	73.20	79.30	88.40	0.409
Zeitpunkt 1	51	77.15	10.26	57.30	67.70	78.30	86.30	94.50	0.037
Zeitpunkt 2	51	72.73	9.50	54.30	67.30	74.00	78.60	98.10	0.007
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	71.54	6.69	54.00	66.60	71.40	76.70	83.40	
Zeitpunkt 1	51	74.39	8.03	54.80	70.20	73.60	80.10	95.50	
Zeitpunkt 2	48	69.25	8.40	48.50	64.35	69.00	74.50	89.00	

Tab. 35 – Differenz der Magermasse (%) zum vorherigen Zeitpunkt

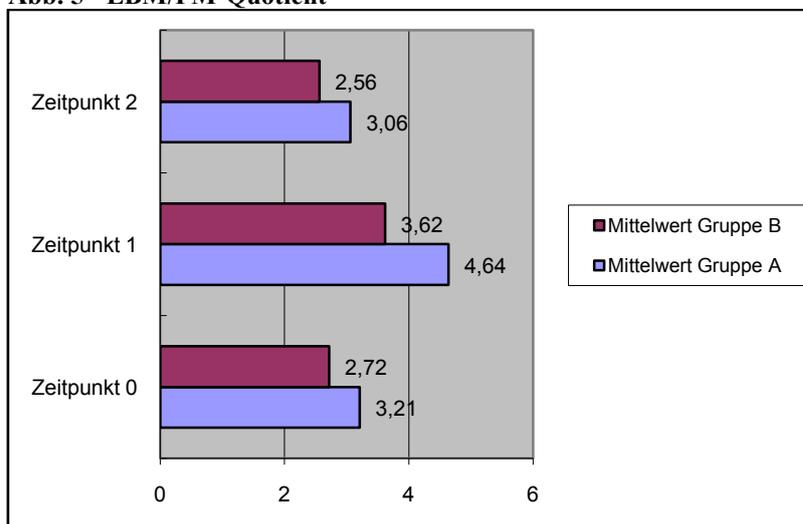
	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	4.64	4.73	-4.80	1.00	4.80	7.60	18.90	0.063
Zeitpunkt 2	51	-4.42	7.73	-23.90	-8.30	-4.60	0.40	14.00	0.728
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	2.85	4.46	-5.50	-0.40	2.90	6.60	12.80	
Zeitpunkt 2	48	-5.06	6.25	-19.90	-8.65	-4.90	-0.55	6.40	

### 5.4.1.4. Magermasse (LBM)/Fettmasse (FM) – Quotient

Tab. 36 – LBM/FM-Quotient

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	3.21	1.82	0.91	2.00	2.73	3.87	10.90	0.051
Zeitpunkt 1	51	4.64	3.30	1.34	2.09	3.61	6.28	17.10	0.092
Zeitpunkt 2	51	3.06	1.46	1.18	1.83	2.84	3.67	8.53	0.016
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	2.72	0.91	1.17	1.99	2.50	3.29	5.01	
Zeitpunkt 1	51	3.62	3.06	1.21	2.35	2.79	4.02	21.10	
Zeitpunkt 2	48	2.56	1.37	0.94	1.79	2.23	2.92	8.10	

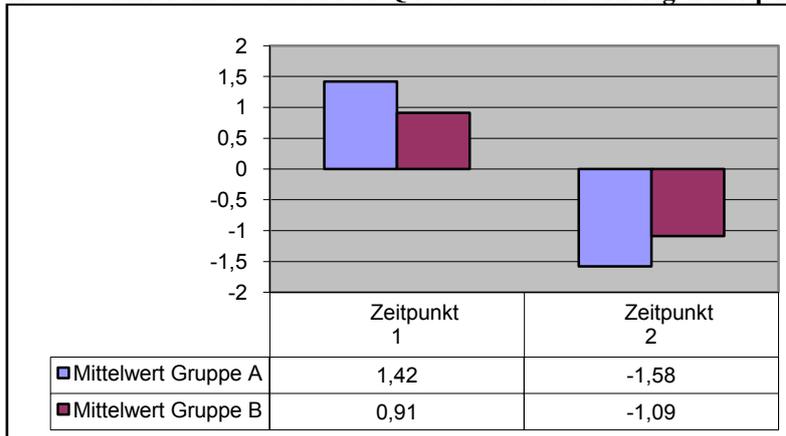
Abb. 5 - LBM/FM-Quotient



**Tab. 37 – Differenz des LBM/FM-Quotienten zum vorherigen Zeitpunkt**

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	1,42	2,75	-8,89	0,09	0,90	2,20	11,17	0,330
Zeitpunkt 2	51	-1,58	2,47	-8,57	-2,36	-0,80	-0,04	1,81	0,248
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	0,91	2,54	-0,87	-0,07	0,35	1,11	16,32	
Zeitpunkt 2	48	-1,09	2,31	-13,00	-1,01	-0,59	-0,07	1,24	

**Abb. 6 – Differenz des LBM/FM-Quotienten zum vorherigen Zeitpunkt**



## 5.4.2. Gesamtkörperwasser (TBW)

### 5.4.2.1. Gesamtkörperwasser (I)

**Tab. 38 – Gesamtkörperwasser (I)**

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	38.88	8.03	25.90	31.30	38.30	45.70	58.60	0.169
Zeitpunkt 1	51	40.95	8.82	26.30	33.20	39.40	49.00	59.00	0.232
Zeitpunkt 2	49	40.58	8.40	28.30	33.50	39.80	45.90	59.40	0.953
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	40.08	8.64	26.70	32.60	40.00	46.90	59.10	
Zeitpunkt 1	51	41.99	9.51	25.00	33.50	40.50	49.90	59.20	
Zeitpunkt 2	47	40.79	9.13	26.90	33.70	39.30	48.30	63.20	

**Tab. 39 - Differenz des Gesamtkörperwassers (I) zum vorherigen Zeitpunkt**

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	2.07	3.28	-8.90	0.40	2.40	3.90	11.10	0.770
Zeitpunkt 2	49	0.07	3.90	-9.20	-2.00	0.40	2.60	10.90	0.281
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	1.90	3.02	-3.80	-0.10	1.30	4.10	11.80	
Zeitpunkt 2	47	-1.16	4.01	-10.60	-4.00	-0.70	2.00	10.50	

### 5.4.2.2. Gesamtkörperwasser (%)

Tab. 40 – Gesamtkörperwasser (%)

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	52.98	6.51	34.90	48.40	54.00	58.00	64.60	0.316
Zeitpunkt 1	51	56.50	7.57	42.00	49.60	57.40	62.70	69.20	0.017
Zeitpunkt 2	49	53.19	7.07	39.80	49.40	54.10	57.70	71.90	0.007
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	52.13	4.87	39.50	48.80	52.50	56.00	61.00	
Zeitpunkt 1	51	54.14	5.85	40.20	51.00	53.70	57.90	69.90	
Zeitpunkt 2	47	50.84	6.01	35.60	47.20	50.80	55.00	64.20	

Tab. 41 - Differenz des Gesamtkörperwassers (%) zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	3.52	3.55	-3.20	0.60	3.70	5.70	13.90	0.037
Zeitpunkt 2	49	-3.07	5.43	-17.50	-5.80	-3.10	-0.20	10.20	0.879
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	2.00	3.28	-5.10	-0.30	2.10	4.40	9.40	
Zeitpunkt 2	47	-3.40	4.30	-14.50	-5.80	-3.30	-0.50	4.50	

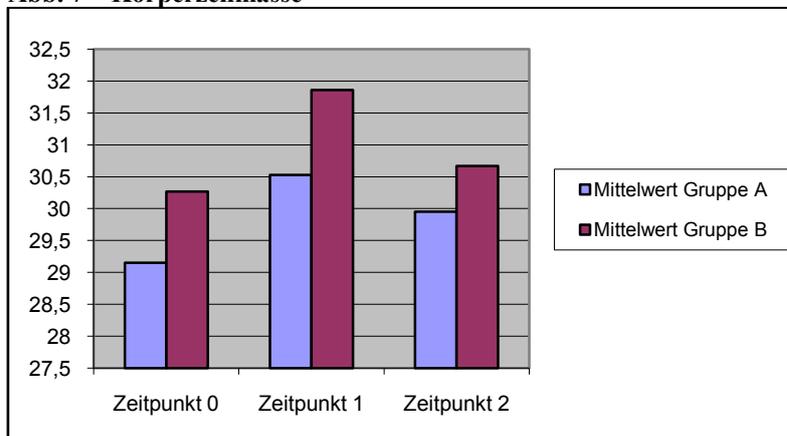
### 5.4.3. Zellmasse

#### 5.4.3.1. Körperzellmasse (BCM)

Tab. 42 - Körperzellmasse

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	29.15	7.63	15.00	23.90	27.20	35.00	49.50	0.277
Zeitpunkt 1	51	30.53	7.78	17.40	23.60	29.60	37.10	45.10	0.141
Zeitpunkt 2	49	29.95	6.41	18.90	25.30	29.40	34.60	45.10	0.540
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	30.27	7.37	18.20	24.40	29.80	36.20	48.10	
Zeitpunkt 1	51	31.86	8.58	17.30	24.90	30.50	39.60	51.20	
Zeitpunkt 2	47	30.67	9.83	17.50	24.10	27.60	36.00	71.20	

Abb. 7 – Körperzellmasse



**Tab. 43 – Differenz der Körperzellmasse zum vorherigen Zeitpunkt**

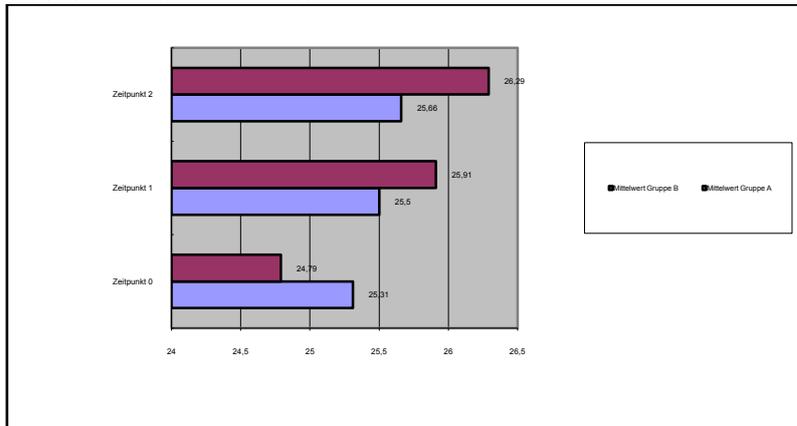
	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	1.38	5.24	-26.30	-0.50	2.30	4.20	12.10	0.794
Zeitpunkt 2	49	-0.21	4.82	-10.50	-3.00	-0.50	2.00	16.70	0.743
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	1.59	3.19	-4.70	-0.90	1.50	3.70	12.20	
Zeitpunkt 2	47	-1.00	7.23	-16.20	-4.20	-0.60	2.10	31.00	

### 5.4.3.2. Extrazellulärmasse (ECM)

**Tab. 44 - Extrazellulärmasse**

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	25.31	6.67	15.16	20.55	24.89	29.03	50.49	0.553
Zeitpunkt 1	51	25.50	5.25	16.07	21.71	24.86	29.25	36.11	0.508
Zeitpunkt 2	49	25.66	6.35	11.36	21.11	25.83	30.08	40.29	0.694
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	24.79	5.43	15.73	20.50	24.88	27.68	39.17	
Zeitpunkt 1	51	25.91	5.89	16.95	21.60	23.89	30.63	39.55	
Zeitpunkt 2	47	26.29	7.46	14.89	20.78	25.54	31.44	58.80	

**Abb. 8 - Extrazellulärmasse**



**Tab. 45 - Differenz der Extrazellulärmasse zum vorherigen Zeitpunkt**

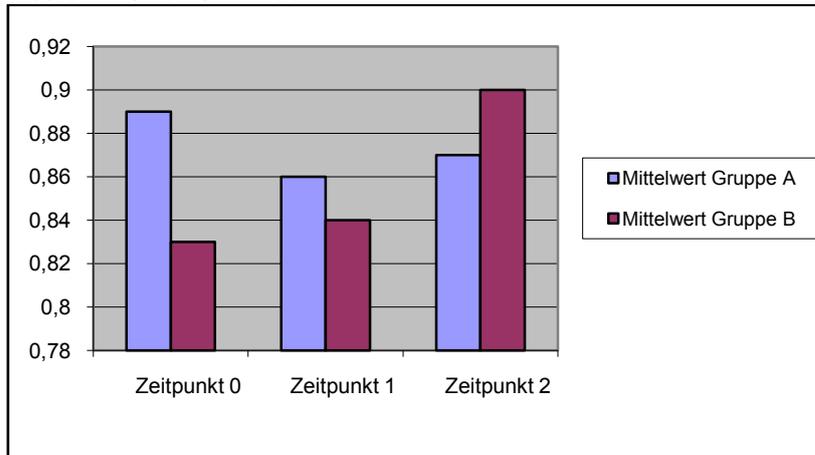
	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	0.19	5.24	-31.00	-0.86	1.10	2.66	6.46	0.240
Zeitpunkt 2	49	0.38	3.92	-14.40	-1.60	0.41	2.47	10.30	0.905
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	1.12	2.43	-4.71	-0.59	1.06	2.99	5.55	
Zeitpunkt 2	47	0.21	6.34	-11.55	-2.61	0.07	2.05	35.87	

### 5.4.3.3. Index Extrazellulärmasse/Körperzellmasse (ECM/BCM-Index)

Tab. 46 - ECM/BCM-Index

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	0.89	0.22	0.54	0.76	0.86	0.98	1.63	0.093
Zeitpunkt 1	51	0.86	0.15	0.61	0.76	0.84	0.92	1.37	0.463
Zeitpunkt 2	49	0.87	0.19	0.32	0.80	0.87	0.97	1.49	0.549
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	0.83	0.13	0.61	0.77	0.83	0.88	1.34	
Zeitpunkt 1	51	0.84	0.15	0.50	0.73	0.84	0.90	1.23	
Zeitpunkt 2	47	0.90	0.29	0.25	0.79	0.86	1.02	2.44	

Abb. 9 - ECM/BCM-Index



Tab. 47 - Differenz des ECM/BCM-Index zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	-0.04	0.16	-0.75	-0.11	0.00	0.04	0.23	0.097
Zeitpunkt 2	49	0.01	0.22	-1.05	-0.09	0.01	0.15	0.42	0.409
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	0.00	0.11	-0.26	-0.08	0.02	0.08	0.25	
Zeitpunkt 2	47	0.06	0.25	-0.48	-0.08	0.05	0.16	1.22	

## 5.5. Begleiterkrankungen

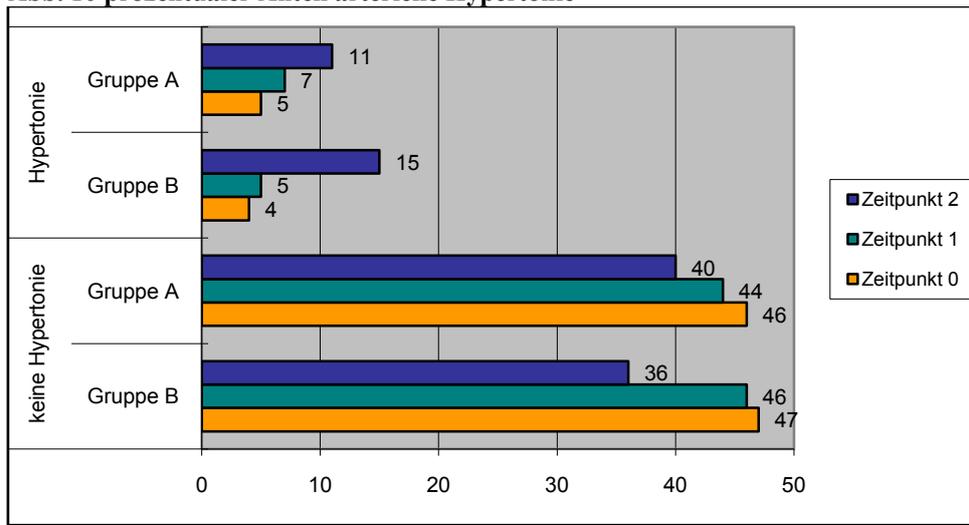
Die Ergebnisse der Begleiterkrankungen wurden keiner statistischen Auswertung zugeführt. Die tabellarischen Übersichten zeigen die zu den Zeitpunkten 0, 1 und 2 ermittelte Anzahl der Erkrankten/nicht Erkrankten oder fehlenden Angaben bzw. deren prozentuale Verteilung auf. Die Diagramme verdeutlichen diese Ergebnisse.

### 5.5.1. Arterielle Hypertonie

Tab. 48 – Verteilung arterielle Hypertonie

	Keine Hypertonie	Hypertonie	Keine Angaben
<b>Gruppe A</b>			
Zeitpunkt 0	46	5	0
Zeitpunkt 1	44	7	0
Zeitpunkt 2	40	11	0
<b>Gruppe B</b>			
Zeitpunkt 0	47	4	0
Zeitpunkt 1	46	5	0
Zeitpunkt 2	36	15	0

Abb. 10 prozentualer Anteil arterielle Hypertonie



### 5.5.2. Diabetes mellitus

Tab. 49 – Patienten mit Diabetes mellitus Gruppe A und B mit HbA 1c-Wert und Therapie

Zeitpunkt	HbA 1c						Therapie
	Kein Diabetes			Diabetes mellitus			
	0	1	2	0	1	2	
<b>Gruppe A</b>							
Patient 1	7,8	7,8				5,2	Metformin
Patient 2	4,7	4,8				6,3	diätetisch
Patient 3	5,9				5,8	5,7	diätetisch
Patient 4	4,6	4,4				5,4	diätetisch
<b>Gruppe B</b>							
Patient 5	3,6				3,8	5,8	diätetisch
Patient 6	5,0	6,9				5,5	diätetisch
Patient 7	6,1				7,1	6,9	diätetisch
Patient 8	6,0	6,1				6,7	diätetisch
Patient 9	5,4	6,7				5,9	Insulin + Metformin

### 5.5.3. Hypercholesterinämie

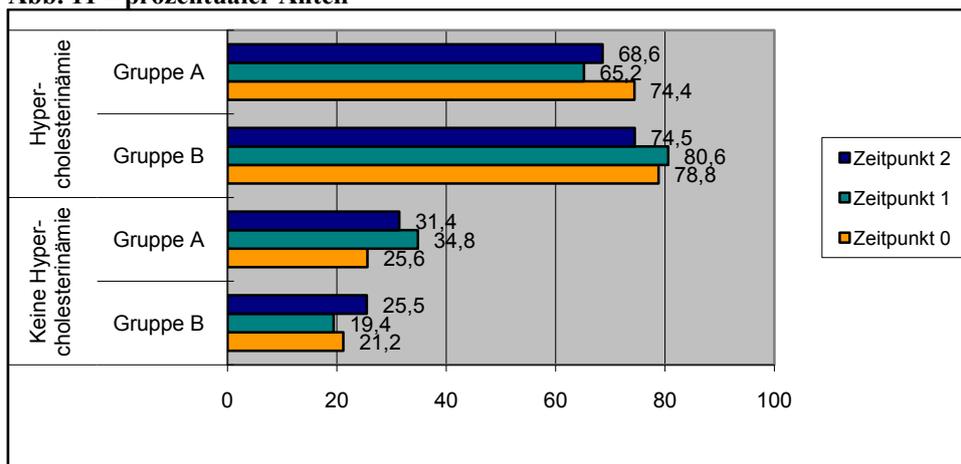
Tab. 50 – Anzahl erkrankter, behandelter, nicht erkrankter Patienten und fehlender Daten

	Hypercholesterinämie			
	Keine	Erkrankt	Behandelt	Keine Angabe
<b>Gruppe A</b>				
Zeitpunkt 0	11	32	0	8
Zeitpunkt 1	16	29	1	5
Zeitpunkt 2	16	31	4	0
<b>Gruppe B</b>				
Zeitpunkt 0	7	25	1	18
Zeitpunkt 1	6	24	1	20
Zeitpunkt 2	13	34	4	0

Tab. 51 – prozentualer Anteil erkrankter, behandelter und nicht erkrankter Patienten in Bezug auf vorliegende Daten

	n = 100 %	Keine Hyperchol- esterinämie %	Behandelte Hyperchol- esterinämie %	Hyperchol- esterinämie %	Hyperchol- esterinämie gesamt %
<b>Gruppe A</b>					
Zeitpunkt 0	43	25,6	0	74,4	74,4
Zeitpunkt 1	46	34,8	2,2	63	65,2
Zeitpunkt 2	51	31,4	7,8	60,8	68,6
<b>Gruppe B</b>					
Zeitpunkt 0	33	21,2	3	75,8	78,8
Zeitpunkt 1	31	19,4	3,2	77,4	80,6
Zeitpunkt 2	51	25,5	7,8	66,7	74,5

Abb. 11 – prozentualer Anteil



### 5.5.4. Hypertriglyzeridämie

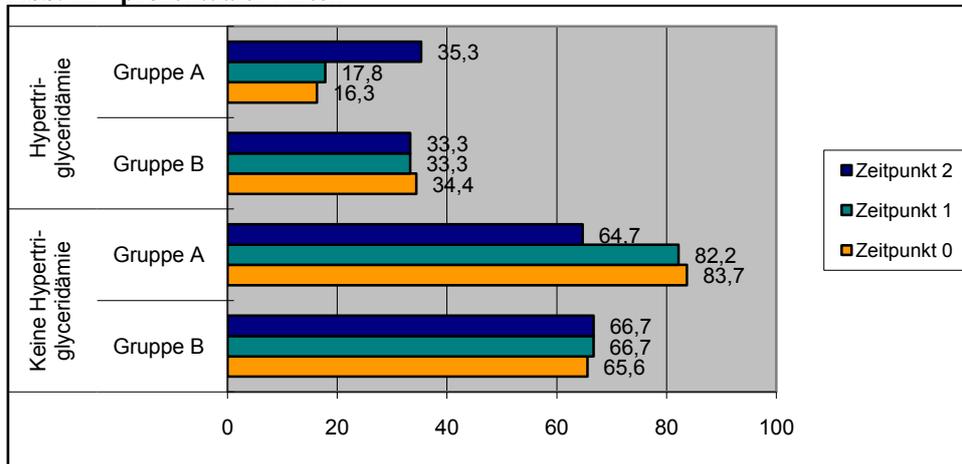
Tab. 52 - Anzahl erkrankter, behandelter, nicht erkrankter Patienten und fehlender Daten

	Hypertriglyzeridämie			
	Keine	Erkrankt	Behandelt	Keine Angabe
<b>Gruppe A</b>				
Zeitpunkt 0	36	7	0	8
Zeitpunkt 1	37	7	1	6
Zeitpunkt 2	33	14	4	0
<b>Gruppe B</b>				
Zeitpunkt 0	21	10	1	19
Zeitpunkt 1	20	9	1	21
Zeitpunkt 2	34	13	4	0

Tab. 53 - prozentualer Anteil erkrankter, behandelter und nicht erkrankter Patienten in Bezug auf vorliegende Daten

	n = 100 %	Keine Hypertriglyzeridämie %	Behandelte Hypertriglyzeridämie %	Hypertriglyzeridämie %	Hypertriglyzeridämie gesamt %
<b>Gruppe A</b>					
Zeitpunkt 0	43	83,7	0	16,3	16,3
Zeitpunkt 1	45	82,2	2,2	15,6	17,8
Zeitpunkt 2	51	64,7	7,8	27,5	35,3
<b>Gruppe B</b>					
Zeitpunkt 0	32	65,6	3,1	31,3	34,4
Zeitpunkt 1	30	66,7	3,3	30	33,3
Zeitpunkt 2	51	66,7	7,8	25,5	33,3

Abb. 12 - prozentualer Anteil

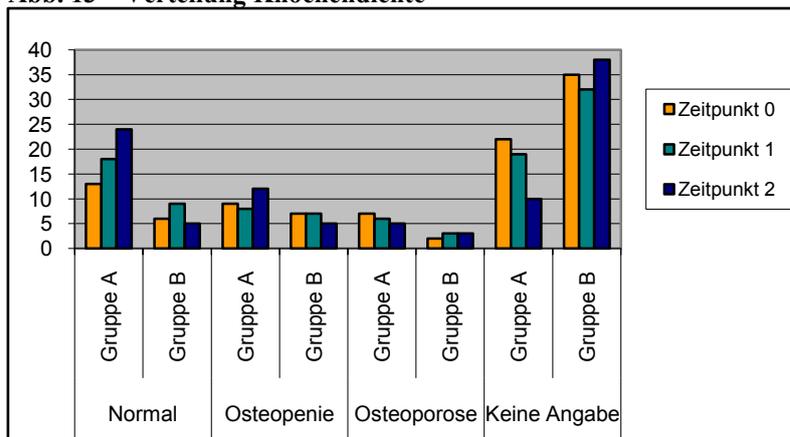


### 5.5.5. Knochendichte

Tab. 54 – Anzahl Patienten mit normaler Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose, keine Angaben

	Normale Knochendichte	Osteopenie	Osteoporose	Keine Angabe
<b>Gruppe A</b>				
Zeitpunkt 0	13	9	7	22
Zeitpunkt 1	18	8	6	19
Zeitpunkt 2	24	12	5	10
<b>Gruppe B</b>				
Zeitpunkt 0	6	7	2	35
Zeitpunkt 1	9	7	3	32
Zeitpunkt 2	5	5	3	38

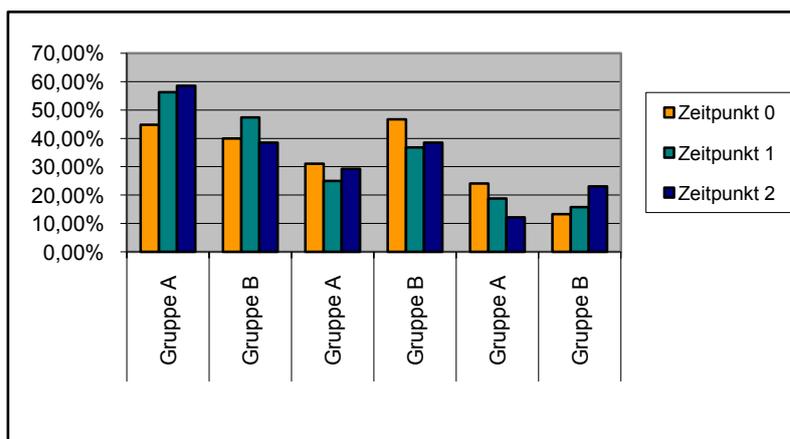
Abb. 13 – Verteilung Knochendichte



Tab. 55 – prozentualer Anteil Patienten mit normaler Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose in Bezug auf vorliegende Daten

	Keine Angabe	Angabe n=100 %	Normale Knochendichte %	Osteopenie %	Osteoporose %
<b>Gruppe A</b>					
Zeitpunkt 0	22	29	44,82	31,03	24,13
Zeitpunkt 1	19	32	56,25	25	18,75
Zeitpunkt 2	10	41	58,54	29,27	12,19
<b>Gruppe B</b>					
Zeitpunkt 0	35	15	40	46,67	13,33
Zeitpunkt 1	32	19	47,37	36,84	15,79
Zeitpunkt 2	38	13	38,46	38,46	23,08

Abb. 14 – Verteilung prozentualer Anteil



Tabellen 56 und 57 geben den Verlauf aller ermittelten Werte der Knochendichte wieder. Dabei sind in Tabelle 56 die Patienten berücksichtigt, bei denen zu allen 3 Zeitpunkten konstante Angaben vorlagen (zu 3 Zeitpunkten gemessene Knochendichte oder zu allen 3 Zeitpunkten nicht gemessen). In Tabelle 57 ist der Verlauf der Knochendichte aller Patienten mit vereinzelt vorliegenden Messwerten erfasst.

**Tab. 56 – zu allen 3 Zeitpunkten konstant vorliegende Daten**

			<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>
Keine Angabe			5	26
Normale Knochendichte			11	2
Osteopenie			3	2
Osteoporose			3	1
Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2		
Osteopenie	Osteopenie	Normale Knochendichte	3	1
Osteopenie	Osteopenie	Osteoporose	1	1
Osteoporose	Osteopenie	Osteopenie	1	0
Osteopenie	Normale Knochendichte	Osteopenie	1	0
Osteoporose	Osteoporose	Osteopenie	2	0
<b>Gesamt</b>			<b>30</b>	<b>33</b>

**Tab. 57 – vereinzelt vorliegende Daten**

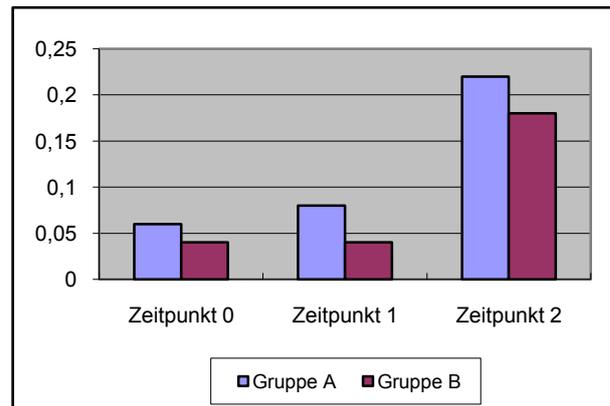
Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>
Normale Knochendichte	Normale Knochendichte	Keine Angaben	0	4
Osteopenie	Keine Angabe	Keine Angabe	0	2
Keine Angabe	Normale Knochendichte	Keine Angabe	3	2
Keine Angabe	Osteopenie	Osteopenie	1	1
Osteoporose	Osteoporose	Keine Angabe	0	1
Keine Angabe	Keine Angabe	Osteoporose	1	1
Keine Angabe	Keine Angabe	Osteopenie	4	2
Keine Angabe	Osteoporose	Keine Angabe	0	1
Keine Angabe	Keine Angabe	Normale Knochendichte	5	1
Keine Angabe	Normale Knochendichte	Normale Knochendichte	3	1
Osteopenie	Osteopenie	Keine Angabe	0	2
Normale Knochendichte	Keine Angabe	Normale Knochendichte	1	0
Normale Knochendichte	Keine Angabe	Keine Angabe	1	0
Osteopenie	Keine Angabe	Normale Knochendichte	1	0
Osteoporose	Keine Angabe	Keine Angabe	1	0
<b>Gesamt</b>			<b>21</b>	<b>18</b>

### 5.5.6. Frakturen

Tab. 58 - Mittelwert Frakturhäufigkeit

	Mittelwert
<b>Gruppe A</b>	
Zeitpunkt 0	0,06
Zeitpunkt 1	0,08
Zeitpunkt 2	0,22
<b>Gruppe B</b>	
Zeitpunkt 0	0,04
Zeitpunkt 1	0,04
Zeitpunkt 2	0,18

Abb. 15 – Mittelwert Frakturhäufigkeit



Tab. 59 – Frakturen gesamt

	Frakturen ges.	Frakturen traumatisch	Frakturen atraumatisch
<b>Gruppe A</b>			
Zeitpunkt 0	3	2	1
Zeitpunkt 1	4	3	1
Zeitpunkt 2	11	9	2
<b>Gruppe B</b>			
Zeitpunkt 0	1 Pat. mit 2 Fx	1 Pat. mit 2 Fx	0
Zeitpunkt 1	1 Pat. mit 2 Fx	1 Pat. mit 2 Fx	0
Zeitpunkt 2	5, davon 1 Pat. mit 5 Fx	5, davon 1 Pat. mit 5 Fx	0

### 5.5.7. Zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse, Neoplasien

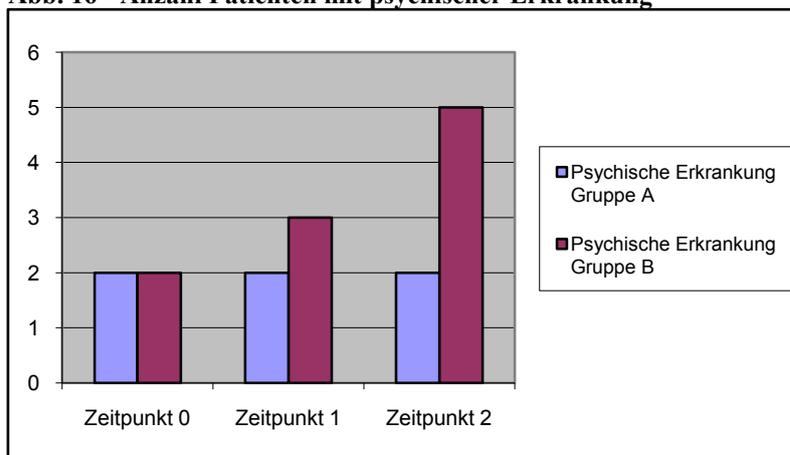
Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte ein Patient der Gruppe A vor Beginn der Studie einen Schlaganfall, bei einem weiteren Patienten der Gruppe A war vor Studienbeginn ein Herzinfarkt zu verzeichnen. Beides war so in der KIMS-Datenbank dokumentiert. Weitere zerebro- oder kardiovaskuläre Ereignisse wurden bei den ausgewerteten Patienten nicht erfasst. Ebenso wurden bei den ausgewerteten Patienten keine Neoplasien beobachtet. Bei einer Patientin, die wegen eines fehlenden „Matched“-Partners bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte, wurde ein Hirninfarkt verzeichnet. Ein weiterer nicht berücksichtigter Patient (zu kurze Spritzzeit) erkrankte mit einem malignen Melanom.

### 5.5.8. Psychische Erkrankungen

Tab. 60 – Anzahl Patienten mit psychischer Erkrankung

	Keine psychischen Erkrankung	Psychische Erkrankung	Keine Angaben
<b>Gruppe A</b>			
Zeitpunkt 0	49	2	0
Zeitpunkt 1	49	2	0
Zeitpunkt 2	49	2	0
<b>Gruppe B</b>			
Zeitpunkt 0	49	2	0
Zeitpunkt 1	48	3	0
Zeitpunkt 2	46	5	0

Abb. 16 - Anzahl Patienten mit psychischer Erkrankung

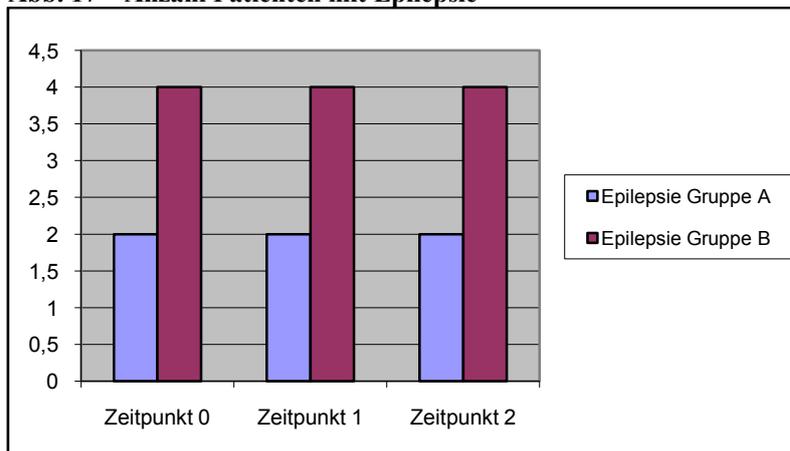


### 5.5.9. Epilepsie

Tab. 61 – Anzahl Patienten mit Epilepsie

	Keine Epilepsie	Epilepsie	Keine Angaben
<b>Gruppe A</b>			
Zeitpunkt 0	49	2	0
Zeitpunkt 1	49	2	0
Zeitpunkt 2	49	2	0
<b>Gruppe B</b>			
Zeitpunkt 0	47	4	0
Zeitpunkt 1	47	4	0
Zeitpunkt 2	47	4	0

Abb. 17 – Anzahl Patienten mit Epilepsie



### 5.5.10. Resttumor

Tab. 62 – Anzahl der Patienten

	Keine Angabe	Kein Resttumor	Resttumor
<b>Gruppe A</b>			
Zeitpunkt 0	26	11	14
Zeitpunkt 1	26	11	14
Zeitpunkt 2	26	14	11
<b>Gruppe B</b>			
Zeitpunkt 0	15	12	24
Zeitpunkt 1	15	12	24
Zeitpunkt 2	15	18	18

### 5.6. Rezidive von Hypophysentumoren bzw. Progredienz von Resttumoren im Verlauf

Als Rezidiv eines bekannten Hypophysentumors wurden als solches beschriebene Veränderungen bei der Auswertung vorhandener Befunde der bildgebenden Diagnostik, die Vergrößerung eines Resttumors und notwendige Operationen der Hypophyse während der Beobachtungszeit gewertet.

Tab. 63 – Anzahl Patienten und prozentuale Berechnung

	Inzidenz				T o t a l	
	kein Hypophysen-tumor-rezidiv		Hypophysen-tumor-rezidiv			
	n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe A</b>						
Zeitpunkt 0	51	100.0	-	-	51	100.0
Zeitpunkt 1	51	100.0	-	-	51	100.0
Zeitpunkt 2	47	92.2	4	7.8	51	100.0
<b>Gruppe B</b>						
Zeitpunkt 0	51	100.0	-	-	51	100.0
Zeitpunkt 1	51	100.0	-	-	51	100.0
Zeitpunkt 2	41	80.4	10	19.6	51	100.0

Tab. 64 – Zeit bis Tumorrezidiv (in Monaten)

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum
<b>Gruppe A</b>	4	53,5	14,3	36,0	44,5	53,5	62,5	71,0
<b>Gruppe B</b>	10	57,2	30,8	21,0	25,0	53,5	88,0	101,0

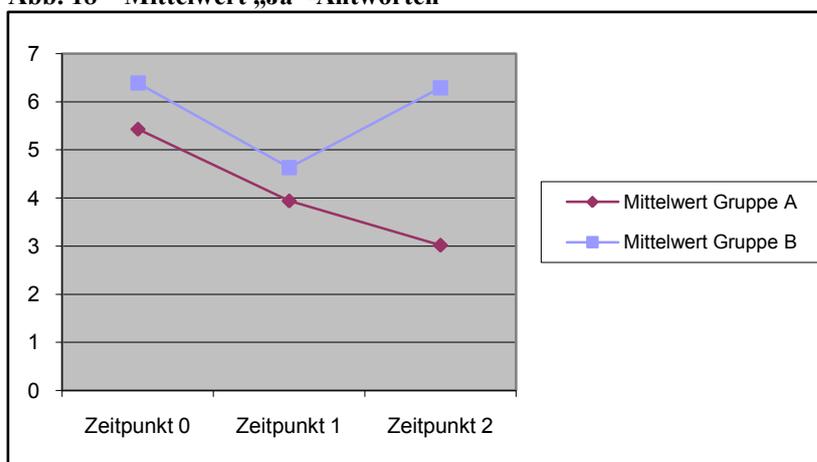
## 5.7. Psychometrische Skalen

### 5.7.1. Nottingham Health Profile (NHP)

Tab. 65 - Anzahl der "Ja"-Antworten

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 0	51	5,43	5,42	0,00	1,00	3,00	9,00	20,00	0,434
Zeitpunkt 1	51	3,94	6,68	0,00	0,00	1,00	5,00	38,00	0,532
Zeitpunkt 2	51	3,02	4,28	0,00	0,00	1,00	4,00	20,00	0,004
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 0	51	6,39	6,79	0,00	2,00	5,00	9,00	29,00	
Zeitpunkt 1	51	4,63	5,55	0,00	0,00	4,00	6,00	27,00	
Zeitpunkt 2	51	6,29	6,67	0,00	1,00	5,00	9,00	29,00	

Abb. 18 – Mittelwert „Ja“-Antworten



Tab. 66 – Differenz der Anzahl der "Ja"-Antworten zum vorherigen Zeitpunkt

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>									
Zeitpunkt 1	51	-1.49	5.52	-10.00	-4.00	-1.00	0.00	29.00	0.792
Zeitpunkt 2	51	-0.92	6.45	-38.00	-1.00	0.00	1.00	15.00	0.024
<b>Gruppe B</b>									
Zeitpunkt 1	51	-1.76	4.48	-24.00	-3.00	-1.00	0.00	4.00	
Zeitpunkt 2	51	1.67	5.05	-8.00	-1.00	1.00	3.00	22.00	

### 5.7.2. Quality of Life Assessment of GHD in Adults (QoL-AGHDA)

Die in Tab. 67 zusammengefassten Ergebnisse entsprechen der Summation der „Ja“-Antworten des Fragebogens QoL-AGHDA. Weil dieser Fragebogen erst später eingeführt wurde liegen diese nur zum Zeitpunkt 2 vor.

Tab. 67 – Anzahl der „Ja“-Antworten

	n	Mittelwert	SD	Minimum	25%-Quartil	Median	75%-Quartil	Maximum	t-Test p-Wert
<b>Gruppe A</b>	51	3.3	4.5	0.0	0.0	1.0	5.0	21.0	0.031
<b>Gruppe B</b>	51	5.7	6.0	0.0	1.0	4.0	9.0	25.0	

### 5.7.3. Lebenssituation

#### 5.7.3.1. Familienstand

Tab. 68 – Anzahl Patienten

	Ledig		Verheiratet		Witwe(r)		Geschieden		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe A</b>										
Zeitpunkt 0	12	23,5	34	66,7	3	5,9	2	3,9	51	100,0
Zeitpunkt 1	12	23,5	36	70,6	2	3,9	1	2,0	51	100,0
Zeitpunkt 2	9	17,6	36	70,6	3	5,9	3	5,9	51	100,0
<b>Gruppe B</b>										
Zeitpunkt 0	12	23,5	35	68,6			4	7,8	51	100,0
Zeitpunkt 1	11	21,6	36	70,6			4	7,8	51	100,0
Zeitpunkt 2	8	15,7	38	74,5			5	9,8	51	100,0

#### 5.7.3.2. Anzahl der Kinder

Tab. 69 – Anzahl Patienten mit Anzahl der Kinder und prozentuale Berechnung

	0		1		2		3		4		5		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe A</b>														
Zeitpunkt 0	19	37.3	14	27.5	13	25.5	4	7.8	1	2.0			51	100.0
Zeitpunkt 1	19	37.3	14	27.5	13	25.5	4	7.8	1	2.0			51	100.0
Zeitpunkt 2	16	31.4	15	29.4	13	25.5	6	11.8		0.0	1	2.0	51	100.0
<b>Gruppe B</b>														
Zeitpunkt 0	19	37.3	12	23.5	14	27.5	3	5.9	2	3.9	1	2.0	51	100.0
Zeitpunkt 1	19	37.3	12	23.5	14	27.5	3	5.9	2	3.9	1	2.0	51	100.0
Zeitpunkt 2	17	33.3	12	23.5	15	29.4	2	3.9	2	3.9	3	5.9	51	100.0

#### 5.7.3.3. Zusammenleben

Tab. 70 – Anzahl Patienten allein, mit Partner, mit Eltern oder in Wohngemeinschaft (anderes) lebend und prozentuale Berechnung

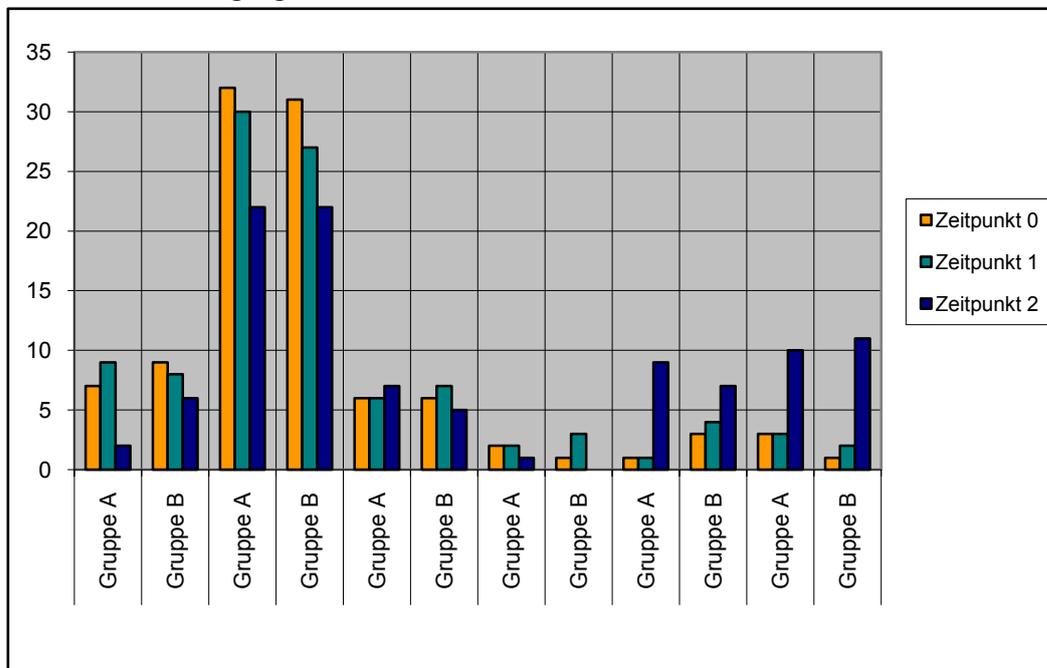
	Allein		Mit Partner		Mit Eltern		Anderes		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe A</b>										
Zeitpunkt 0	3	5.9	38	74.5	9	17.6	1	2.0	51	100.0
Zeitpunkt 1	4	7.8	37	72.5	9	17.6	1	2.0	51	100.0
Zeitpunkt 2	9	17.6	35	68.6	6	11.8	1	2.0	51	100.0
<b>Gruppe B</b>										
Zeitpunkt 0	8	15.7	38	74.5	5	9.8			51	100.0
Zeitpunkt 1	8	15.7	38	74.5	5	9.8			51	100.0
Zeitpunkt 2	9	17.6	40	78.4	2	3.9			51	100.0

### 5.7.3.4. Beschäftigung

Tab. 71 – Anzahl Patienten und prozentuale Verteilung

	Nicht beschäftigt		Voll- zeit		Teil- zeit		Student		Alters- rentner		Vorzeitig berentet		T o t a l	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe A</b>														
Zeitpunkt 0	7	13.7	32	62.7	6	11.8	2	3.9	1	2.0	3	5.9	51	100.0
Zeitpunkt 1	9	17.6	30	58.8	6	11.8	2	3.9	1	2.0	3	5.9	51	100.0
Zeitpunkt 2	2	3.9	22	43.1	7	13.7	1	2.0	9	17.6	10	19.6	51	100.0
<b>Gruppe B</b>														
Zeitpunkt 0	9	17.6	31	60.8	6	11.8	1	2.0	3	5.9	1	2.0	51	100.0
Zeitpunkt 1	8	15.7	27	52.9	7	13.7	3	5.9	4	7.8	2	3.9	51	100.0
Zeitpunkt 2	6	11.8	22	43.1	5	9.8	0	0	7	13.7	11	21.6	51	100.0

Abb. 19 – Beschäftigung - Anzahl Patienten



### 5.7.3.5. Körperliche Aktivität in der Freizeit

Tab. 72 – Anzahl Patienten und prozentuale Berechnung

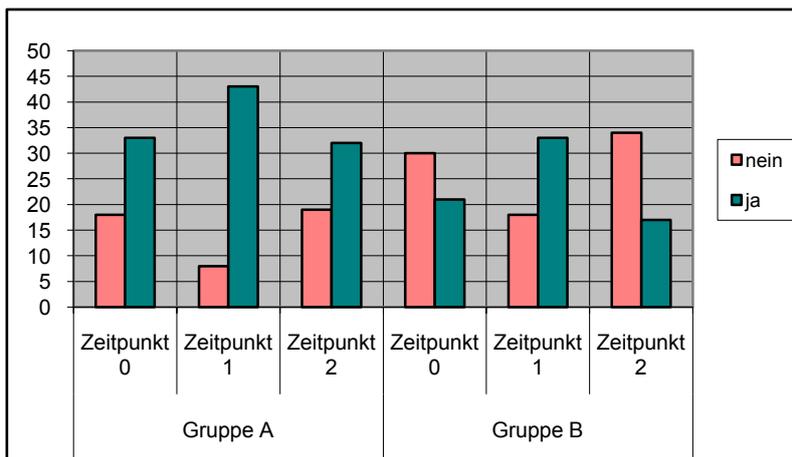
	Überwiegend sitzend		häufige Spaziergänge		Sport 2-3 mal/Monat		Sport 1 mal/Woche		Sport 2-5 mal/Woche		T o t a l	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe A</b>												
Zeitpunkt 0	6	11.8	27	52.9	3	5.9	9	17.6	6	11.8	51	100.0
Zeitpunkt 1	7	13.7	21	41.2	5	9.8	9	17.6	9	17.6	51	100.0
Zeitpunkt 2	10	19.6	14	27.5	13	25.5	9	17.6	5	9.8	51	100.0
<b>Gruppe B</b>												
Zeitpunkt 0	11	21.6	27	52.9	6	11.8	4	7.8	3	5.9	51	100.0
Zeitpunkt 1	10	19.6	24	47.1	9	17.6	4	7.8	4	7.8	51	100.0
Zeitpunkt 2	11	21.6	15	29.4	19	37.3	4	7.8	2	3.9	51	100.0

### 5.7.3.6. Zufriedenheit mit der Aktivität in der Freizeit

Tab. 73 – Anzahl Patienten und prozentuale Berechnung

	Nein		Ja		T o t a l	
	n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe A</b>						
Zeitpunkt 0	18	35.3	33	64.7	51	100.0
Zeitpunkt 1	8	15.7	43	84.3	51	100.0
Zeitpunkt 2	19	37.3	32	62.7	51	100.0
<b>Gruppe B</b>						
Zeitpunkt 0	30	58.8	21	41.2	51	100.0
Zeitpunkt 1	18	35.3	33	64.7	51	100.0
Zeitpunkt 2	34	66.7	17	33.3	51	100.0

Abb. 20 – Zufriedenheit mit der Aktivität in der Freizeit - Anzahl Patienten



## 5.8. Unerwünschte Ereignisse (adverse events) während der Therapie mit Wachstumshormon

### 5.8.1. Unerwünschte Ereignisse bei den 51 Patientenpaaren („PP-Gruppe“)

Tab. 74 – Anzahl unerwünschte Ereignisse PP-Gruppe (A n=51, B n=51) und Angabe Anzahl Pat. mit mehreren unerwünschten Ereignissen (Anzahl unerwünschte Ereignisse in Klammern)

	Zeitpunkt 1				Zeitpunkt 2			
	Anzahl Pat. mit UE.		Davon Pat. mit mehreren UE		Anzahl Pat. mit UE		Davon Pat. mit mehreren UE	
Unerwünschte Ereignisse	Gr. A	Gr. B	Gr. A	Gr. B	Gr. A	Gr. B	Gr. A	Gr. B
Akne	1	1	1 (2)	1 (3)	0	0	0	0
Brennen Injektionsstelle	1	0	0	0	0	0	0	0
Depression	2	0	1 (2) 1 (6)	0	0	0	0	0
Fazialisparese	1	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Gelenkschmerzen	8	5	5 (2) 1 (6)	1 (3)	1	0	0	0
Gewichtszunahme	0	1	0	0	0	0	0	0
Gliederschmerzen	1	0	1 (3)	0	0	0	0	0
Haarausfall	1	0	1 (2)	0	0	0	0	0
Hypakusis	0	1	0	1 (2)	0	0	0	0
Karpaltunnelsyndrom	0	0	0	0	0	0	0	0
Knochenschmerzen	0	0	0	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	0	2	0	1 (2)	0	0	0	0
Muskelschmerzen	1	1	0	1 (3)	0	0	0	0
Ödeme	21	13	6 (2) 1 (3) 1 (6)	3 (2) 2 (3)	2	0	0	0
Parästhesien	3	2	1 (3)	1 (2) 1 (3)	0	0	0	0
Rückenschmerzen	1	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Schlaflosigkeit	1	0	0	0	0	0	0	0
Schwäche	1	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Tinnitus	1	0	0	0	0	0	0	0

### 5.8.2. Unerwünschte Ereignisse bei allen initial erfassten Patienten („Safety-Gruppe“)

Tab. 75 - Anzahl unerwünschte Ereignisse in Gruppe A (n=92) und Gruppe B (n=88) und Angabe Anzahl Pat. mit mehreren unerwünschten Ereignissen (Anzahl unerwünschte Ereignisse in Klammern)

	Zeitpunkt 1				Zeitpunkt 2			
	Anzahl Pat. mit UE		Davon Pat. mit mehreren UE		Anzahl Pat. mit UE		Davon Pat. mit mehreren UE	
	Gr. A	Gr. B	Gr. A	Gr. B	Gr. A	Gr. B	Gr. A	Gr. B
Unerwünschte Ereignisse								
Akne	2	1	1 (2)	1 (3)	0	0	0	0
Brennen Injektionsstelle	3	0	1 (2)	0	0	0	0	0
Depression	2	0	1 (2) 1 (6)	0	0	0	0	0
Fazialisparese	1	0	1(6)	0	0	0	0	0
Gelenkschmerzen	16	8	7 (2) 2 (3) 1 (6)	1 (2) 2 (3)	1	0	0	0
Gewichtszunahme	0	1	0	0	0	0	0	0
Gliederschmerzen	1	0	1 (3)	0	0	0	0	0
Haarausfall	1	1	1 (2)	0	0	0	0	0
Hypakusis	0	1	0	1 (2)	0	0	0	0
Karpaltunnelsyndrom	0	1	0	0	0	0	0	0
Knochenschmerzen	0	1	0	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	1	2	1 (3)	1 (2)	0	0	0	0
Muskelschmerzen	1	2	1 (3)	2 (3)	0	0	0	0
Ödeme	28	20	8 (2) 3 (3) 1 (6)	5 (2) 3 (3)	4	0	0	0
Parästhesien	4	3	1 (3)	2 (2) 1 (3)	0	0	0	0
Rückenschmerzen	1	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Schlaflosigkeit	1	0	0	0	0	0	0	0
Schwäche	1	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Tinnitus	1	0	0	0	0	0	0	0

## 5.9. Zusammenfassung signifikanter Befunde

**Tab. 76 – Signifikante Befunde**

Kapitel	Ergebnis	Zeitpunkt	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanzniveau
5.2.1.	Körpergewicht	0 - 1	↓	↑	p = 0,005
5.2.2.	Body mass Index	0	<		p = 0,032
	Body mass Index	0 - 1	↓	↑	p = 0,02
5.2.3.	Taille/Hüft-Quotient	2	<		p = 0,014
5.3.2.1.	Gesamt-Cholesterin	0 - 1	↓	↑	p = 0,010
	Differenz Gesamt-Cholesterin-Wert	1 - 2	↑	(↑)	p = 0,035
5.3.2.2.	Differenz HDL-Cholesterin-Wert	1 - 2	↑	↓	p = 0,044
5.3.2.3.	LDL-Cholesterin	0 - 1	↓	(↓)	p = 0,001
	Differenz LDL-Cholesterin-Wert	0 - 1	↓	(↓)	p = 0,048
	Differenz LDL-Cholesterin-Wert	1 - 2	↑	↓	p = 0,033
5.3.3.	IGF 1	0	<		p = 0,002
	IGF 1	2	>		p = 0,000
	Differenzen IGF 1-Wert	1 - 2	(↓)	↓	p = 0,000
	IGF 1-SD-Score	0	Stärkere Abweichung Gruppe A		p = 0,006
	IGF 1-SD-Score	2	Stärkere Abweichung Gruppe B		p = 0,000
	Differenz des IGF 1-SD-Score	1 - 2	↑	↓	p = 0,000
5.4.1.1.	Körperfettmasse	0 - 1	↓	(↓)	p = 0,023
	Körperfettmasse	1 - 2	(↑)	↑	p = 0,002
5.4.1.3.	Prozentualer Anteil Magermasse	0 - 1	↑	(↑)	p = 0,037
	Prozentualer Anteil Magermasse	1 - 2	(↓)	↓	p = 0,007
5.4.1.4.	LBM/FM-Quotient	2	>		p = 0,016
5.4.2.2.	Prozentualer Anteil Gesamtkörperwasser	0 - 1	↑	(↑)	p = 0,017
	Prozentualer Anteil Gesamtkörperwasser	1 - 2	(↓)	↓	p = 0,007
5.7.1.	NHP Score	1 - 2	↓	↑	p = 0,004
	Differenz Anzahl „Ja“-Antworten NHP	1 - 2	↓	↑	p = 0,024
5.7.2.	Qol-AGHDA Score	2	<		p = 0,031

**Erläuterung:**

**Zeitpunkt 0** Beginn der Zulassungsstudie; **Zeitpunkt 1** Ende der Zulassungsstudie; **Zeitpunkt 2** Ende dieser Studie (im Mittel nach 6,8 Jahren)

↓ Abnahme; ↑ Zunahme; (↓) geringere Abnahme; (↑) geringere Zunahme;

< geringer als; > grösser als

## **6. Diskussion**

### **6.1. Ziel der Studie**

Die meisten der bisherigen Studien zur GH-Substitution erstrecken sich über einen Beobachtungszeitraum von 12, selten bis 24 Monaten oder länger. Hier wurde vielfach auf die Auswirkungen von Wachstumshormon nach Applikation gesehen. Später erfolgten Vergleiche von Patienten mit und ohne Hormonsubstitution. Jedoch sind auch diese Studien überwiegend auf relativ kurze Zeiträume, eine geringere Patientenzahl und einzelne Beobachtungsbereiche (Körperzusammensetzung oder Knochendichte oder Gewichtsverhalten oder psychisches Befinden), meist auf jeweils ein Behandlungszentrum oder wenige Zentren begrenzt (9, 11, 21, 48, 110, 136). Nur vereinzelt wurden längere Zeiträume mit bis zu 10 Jahren für einzelne Parameter berichtet (3, 32, 77, 127).

Diese Untersuchung sollte helfen, diese Lücken zu schließen. Deshalb erfolgte die Auswertung der Therapieergebnisse über 12 Monate der Zulassungsstudie zuzüglich 6,8 Jahre (+/- 2 Monate) anhand aller verfügbaren Kriterien mit jeweils durch „matching“ zugeordneten Partnern ohne die spezifische Wachstumshormontherapie. Dies ist in dem Umfang bisher noch nicht durchgeführt worden.

### **6.2. Patienten**

Für diese multizentrische Studie war eine enge Zusammenarbeit mit den behandelnden Zentren (s. Tab. 3) und dem KIMS-Board (s. 3.2. Beschreibung der Studie) unverzichtbar. Mit allen Zentren bestand eine gute Kommunikation, teils direkt, teils indirekt, so dass weitgehend komplette Datensätze (nur noch minimale Lücken) gemäß unserem Untersuchungsplan zur Verfügung standen. Durch die Mitglieder des KIMS-Board wurde die Durchführung der Untersuchung kontinuierlich unterstützt.

#### **6.2.1. Patientengruppe**

Die Patientengruppe erfüllt alle wesentlichen Voraussetzungen für die geplante statistische Untersuchung:

- Alle Patienten sind Angehörige der kaukasischen Rasse, so dass rassenspezifische Merkmale als Fehlerquelle in dem Vergleich ausgeschlossen waren.
- Für alle Patienten lagen zu Beginn der Zulassungsstudie dieselben Einschluss - bzw. Ausschlusskriterien zugrunde, so dass den Vergleich beeinflussende oder verfälschende Erkrankungen ausgeschlossen waren.
- Bei allen Patienten bestand ein gesichertes Wachstumshormondefizit.

- Alle Patienten werden in endokrinologischen Zentren betreut, so dass davon auszugehen ist, dass alle weiteren hypophysären Defizite adäquat substituiert sind.
- Der Einschluss aller Patienten in die Vergleichsstudie erfolgte streng nach den Kriterien der Therapie, Therapiepausen in Gruppe A bis zu 6 Monaten wurden toleriert, in Gruppe B wurde ein Therapieversuch bis zu 6 Monaten toleriert.
- Die Entscheidung für bzw. gegen eine weitere Behandlung mit Wachstumshormon erfolgte in jedem Fall durch den Patienten selbst.
- Die Gruppen A und B wurden nach gleichen Kriterien und derselben Arbeitsmethode zu gleichen Bedingungen zusammengestellt.

Nach paarweiser Zuordnung gemäß den Matchingkriterien mussten aus verschiedenen Gründen Patienten unberücksichtigt bleiben (s. 5.1. Patienten).

Für die abschließende Auswertung standen Daten von 102 Patienten (51 Paare – PP-Gruppe) zur Verfügung. Alle Patienten hatten an der randomisierten, doppelblind-placebokontrollierten Zulassungsstudie für Somatotropin teilgenommen. 51 der eingeschlossenen Patienten hatten sich entschieden, die Therapie nach Beendigung der Zulassungsstudie fortzuführen (Gruppe A), sie blieben während der gesamten Beobachtungszeit unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle. Die 51 Patienten, die sich zum Zeitpunkt 1 gegen die Weiterbehandlung entschieden hatten (Gruppe B), waren wegen der jeweiligen Grunderkrankung weiterhin in spezialisierter Dispensaire-Betreuung.

Die Zahl von 102 Patienten (51 gematchten Paaren) liegt deutlich über der in bisher veröffentlichten Untersuchungen. In verschiedenen über kürzere Zeit (12 bis 33 Monate) angelegten Studien wird über 11 bis 44 Patienten (48, 69, 109, 124, 127, 136) berichtet. Bei den angegebenen Studien handelt es sich fast ausschließlich um Anwendungsbeobachtungen, die placebokontrolliert durchgeführt wurden. In Langzeitstudien (4 bis 10 Jahre) liegen Angaben zu 13 bis 38 Patienten vor (3, 21, 32, 52, 76, 127). Auch bei diesen Studien handelt es sich häufig um Beobachtungsstudien, die zum Teil placebokontrolliert geführt wurden.

Angaben hinsichtlich eines Matching fanden sich lediglich bei Kann (76) zum Thema Knochenstoffwechsel und bei Gibney (52), der 21 nach Alter, Geschlecht und BMI gematchte Patienten, 11 nicht behandelte und 10 behandelte Patienten mit GHD und 21 gesunde Patienten über 10 Jahre beobachtete und unter der Frage nach Veränderung der Body Composition, der Serumlipide und der vaskulären Beeinflussung im Bereich der A. carotis interna durch eine Therapie mit Wachstumshormon verglich. Eine ähnlich große unter Matching-Kriterien ausgewählte Patientengruppe mit einem

Beobachtungszeitraum über mehr als 5 Jahre und einem solchen Umfang an Messdaten wurde bisher nirgends beschrieben. Von der vergleichsweise großen Zahl an „Paaren“ erwarten wir verallgemeinernde Aussagen zu den in der Zielstellung aufgeworfenen Fragen (s. 3.1. Ziel der Studie).

Wesentlich höhere als die genannten Patientenzahlen finden sich in einer Auswertung der KIMS-Daten (665 Patienten) (9), in einer Auswertung zum Thema Körperzusammensetzung, Serumlipide und Knochendichte (118 Patienten nach 5 Jahren der Wachstumshormontherapie) (53) und in einer Studie, bei der 473 mit Wachstumshormon behandelte Patienten hinsichtlich Spritzverhalten/Compliance befragt wurden (99).

Die Altersverteilungen bei den ähnlich gelagerten Untersuchungen (49, 52, 121, 124) entsprachen in etwa der im vorgestellten Krankengut, nur wenige berichten über erheblich abweichende Angaben zum Alter (48, 56). Der mittlere BMI lag bei Spina et al. (121) mit 25 kg/m<sup>2</sup> etwas niedriger als in unserer Studie (Gruppe A 25,6; Gruppe B 26,6), bei Strasburger (124) mit 30 kg/m<sup>2</sup> etwas höher. Die Genese unterscheidet sich erwartungsgemäß ebenfalls nicht von der bei anderen Untersuchungen, soweit angegeben (53, 109, 124, 127). Auch hinsichtlich der hypophysären Ausfälle wurden im Schrifttum nur zum Teil Angaben gemacht. Fernholm sowie Pavel und Mitarbeiter (48, 101) beobachteten Patienten mit multiplen hypophysären Insuffizienzen.

### **6.2.2. Studien- und Zeitplan**

Die Zeitpunkte 0 und 1 waren durch die Zulassungsstudie festgelegt. Der initial im Studienplan vorgesehene Zeitraum der Datenerfassung zu Zeitpunkt 2 nach 5 Jahren konnte aus organisatorischen Gründen nicht eingehalten werden, er verlängerte sich um mehr als ein Jahr. Der Einschluss der Patienten in die Zulassungsstudie war vom 01.01.1992 bis zum 31.12.1994 möglich, die Datenbank zur abschließenden Erfassung der Patientendaten wurde durch uns am 31.12.2001 geschlossen. Dadurch verlängerte sich die ursprünglich geplante Beobachtungszeit zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 auf durchschnittlich 6,8 Jahre (von 5,2 bis 7,8 Jahre).

## **6.3. Methoden**

### **6.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Die retrospektive Erfassung von Daten (Sicherung des Wachstumshormonmangels, Alter bei Diagnose, GH im Kindesalter, Zeit von Diagnose bis Therapiebeginn, Ursache und Therapie des GH-Mangels, weitere hormonelle Defizite, Gesichtsfelddefekt, Resttumor) diente in erster Linie der Charakterisierung der beobachteten Patienten.

Der Einschluss aller an der Zulassungsstudie beteiligten Patienten erfolgte nach strengen Kriterien (s. 4.1.1. Patienten). Für diese Untersuchung, die auf dem Matching basiert, war das wichtigste Kriterium für oder gegen einen Einschluss in die weitere Untersuchung die Spritzzeit bzw. die Zeit der Nichtbehandlung mit Wachstumshormon. Zusätzlich war ein möglichst vollständiger Datensatz entsprechend der bei 4.1.2. („Matching“) beschriebenen Kriterien gefordert.

### **6.3.2. „Matching“**

Von der paarweisen Zuordnung je eines mit Wachstumshormon Behandelten und eines Unbehandelten nach den genannten Kriterien (s. 4.1.2. „Matching“) erhofften wir uns ein bessere Aussagekraft insbesondere zu der entscheidenden Frage positiver Langzeiteffekte durch die Substitution von Wachstumshormon bei GHDA. Dabei sollten die festgelegten Kriterien den Vergleich möglichst homogener Gruppen ermöglichen und verfälschende Einflüsse auf die Ergebnisse zu verringern.

Da die Referenzbereiche des IGF-1-Serumspiegels altersabhängig sind (124, 140), ist neben dem Geschlecht das ohnehin zu beachtende Alter als Kriterium selbstverständlich. Der Body mass index wurde als Kriterium festgelegt, da aus der Literatur bekannt war, dass Wachstumshormon den Body mass index (5, 124) beeinflusst, wodurch auch eine Beeinflussung der Körperzusammensetzung, der Serumlipide, des Blutzuckers, der körperlichen Aktivität und anderer Parameter zu erwarten war.

Das „Matching“ nach der Ursache des Wachstumshormonmangels erfolgte zur weiteren Sicherstellung der Homogenität der Paare. Patienten mit einem idiopathischen GH-Mangel waren in dieser Studie viele jüngere Patienten, sie hatten in ihrer Kindheit oft zum Teil schon eine Therapie mit Wachstumshormon erhalten. Auch Patientinnen mit einem Sheehan-Syndrom waren oft jüngere Frauen, Hypophysentumore traten dagegen in allen Altersgruppen auf. Bei dieser Differenzierung liegt eine Beeinflussung der körperlichen und der psychischen Situation durch weitere hormonelle Ausfälle, die Häufung und die Art der Interventionen (OP, Bestrahlung) sowie unter Umständen zusätzlich bestehende Gesichtsfeldausfälle nahe.

Als Zeitpunkt für die Datenerfassung bzw. der Kriterien für die paarweise Zuordnung wurde der Zeitpunkt 1 genutzt, also der Zeitpunkt der Entscheidung für oder gegen die Wachstumshormongabe. Auch dies erschien wichtig, um möglichst von vornherein unübersichtliche Einflüsse auszuschließen.

Alle Patienten die an der „Zulassungsstudie“ in Deutschland beteiligt waren (479 Patienten), wurden in den Prozess des „Matching“ einbezogen. Durch diese Methode

konnte eine subjektive Auswahl einzelner Patienten oder Patientenpaare ausgeschlossen werden.

### **6.3.3. Zu den Parametern**

Die unserer Untersuchung vorausgehende Zulassungsstudie bildete die Grundlage der initialen Datenerfassung. Die relevanten Parameter der Basisdiagnostik (s. 4.2.1.1. Basisdiagnostik) und die nach Beendigung der Zulassungsstudie erhobenen Befunde wurden für die ausgewählten Patientenpaare übernommen. Für einzelne, zur Verlaufsbeurteilung wichtig erscheinende Parameter erfolgte die retrospektive Erfassung der Daten aus den im behandelnden Zentrum vorliegenden Akten. Dies betrifft weitere Erkrankungen, die zum Teil schon bei der Zulassungsstudie unter interkurrente Erkrankungen angeführt waren, Befunde der Knochendichte und Befunde der bildgebenden Diagnostik.

Zur Auswertung gelangten die Daten, von denen wir uns eine Beantwortung der initialen Fragestellung erhofften. Folgende Befunde wurden einer statistischen Auswertung mittels t-Test für Differenzen zwischen „matched pair“-Partnern (Gruppe A vs. Gruppe B) und der statistischen Auswertung durch den t-Test für unabhängige Stichproben zugeführt, sie liegen im Anschluss an die statistische Aufarbeitung als Mittelwerte mit Angabe der Perzentilen und dem p-Wert als Ergebnis der t-Tests vor:

- körperliche Befunde (Gewicht (kg), Body mass Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Taille/Hüft-Quotient, Körperzusammensetzung - Körperfettmasse (kg), Magermasse (kg), Magermasse (%), Magermasse/Fettmasse-Quotient, Gesamtkörperwasser (l), Gesamtkörperwasser (%), Körperzellmasse, Extrazellulärmasse, Index Extrazellulär-/Körperzellmasse), weil durch die Behandlung mit Wachstumshormon möglicherweise eine Beeinflussung zu erwarten war (8, 32, 48, 74, 124, 127 u. a.)
- HbA 1c (%) wegen der guten Möglichkeit der Beurteilung des Blutzuckers im Langzeitverlauf
- Serumlipide (Gesamt-Cholesterin (mmol/l), HDL-Cholesterin (mmol/l), LDL-Cholesterin (mmol/l), Triglyceride (mmol/l), Lipoprotein (a) (mg/l)) wegen möglicher Veränderungen während der Untersuchung und wegen der von anderen Autoren (1, 3, 9, 32, 61, 69, 124 u. a.) beschriebenen Beeinflussung des Lipidstatus durch die Behandlung mit Wachstumshormon
- IGF 1 (ng/ml), IGF 1-SD-Score zur Kontrolle der Behandlung vs. Nichtbehandlung

- Psychometrische Skalen (Nottingham Health Profile (NHP), Quality of Life Assessment of GHD in Adults (QoL-AGHDA)) aufgrund der möglichen Veränderung des psychischen Wohlbefindens durch die Substitution von Wachstumshormon (9, 52, 101, 102, 124).

Weitere Daten gelangten zur Auszählung. Anschließend erfolgte ein Vergleich der beiden Gruppen. Diese Art der Auswertung der Daten wurde bevorzugt, wenn sich bei quantitativen Angaben geringe Veränderungen gezeigt hatten oder wenn die Vielfalt der Daten einem statistischen Vergleich nicht zugänglich war:

- weitere Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Osteoporose/-penie, Frakturen, kardiovaskuläre Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse, psychische Erkrankungen, Epilepsie als Endpunkte (18, 21, 24, 25, 48, 75, 77, 107, 146)
- der standardisierte Fragebogen zur Lebenssituation (Familienstand, Anzahl der Kinder, Zusammenleben, Beschäftigung, körperliche Aktivität in der Freizeit und Zufriedenheit mit der Aktivität in der Freizeit) zum Vergleich möglicher Veränderungen von Lebensumständen unter den Bedingungen einer Wachstumshormonsubstitution oder –insuffizienz
- Befunde der bildgebenden Diagnostik zur Verlaufsbeobachtung mit der Möglichkeit eines Vergleiches zwischen den Gruppen bei Auftreten von Tumorrezidiven, eventuell bei bekanntem Resttumor
- unerwünschte Ereignisse der Therapie als möglicher Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen die Wachstumshormontherapie (PP-Gruppe, Safety-Gruppe).

Durch die Berücksichtigung dieser klinischen Endpunkte erhofften wir uns einen breiten Überblick zur Beurteilung der Effektivität einer langzeitigen Substitution von Wachstumshormon. Dabei wurden Endpunkte fixiert, bei denen eine Beeinflussung durch Wachstumshormon von anderen Autoren beschrieben wurde oder bei denen eine Beeinflussung zu erwarten bzw. möglich wäre.

Die bei allen Patienten im Verlauf protokollierte Größe und das Körpergewicht wurden zur Ermittlung des Body mass-Index (BMI) verwendet. Es soll untersucht werden, ob die GH-Substitution über längere Zeit eine Reduktion des BMI nach sich zieht. Aus den Werten des Taillen- und des Hüftumfangs wurde der Taille/Hüft-Quotient bestimmt. Von der Behandlung mit GH wird erwartet, dass es zu einer Umverteilung des Körperfettes mit Abnahme des abdominalen Fettes und somit zu einer Abnahme des Taille/Hüft-Quotienten kommt. Beide Faktoren (BMI und abdominelles Fett) haben einen Einfluss auf die Körperzusammensetzung. In der Literatur wird berichtet, dass es

bei Patienten mit Wachstumshormonmangel zu Veränderungen der Körperzusammensetzung kommt. Im Verhältnis zur Normalbevölkerung ist bei Patienten mit GHDA die Fettmasse erhöht, die Muskelmasse niedriger, die extrazelluläre Flüssigkeit verringert. Hier soll beobachtet werden, ob die Injektion von Somatotropin einen positiven Einfluss auf die Körperzusammensetzung hat und im Gegensatz zur Nichtbehandlung zur Verringerung der Fettmasse und Zunahme der Muskelmasse sowie des extrazellulären Wassers führt.

Die Laborwerte wurden an dem jeweils behandelnden Zentrum bestimmt. Da jedes Labor eigene Referenzbereiche aufstellt, orientierten wir uns an der Literatur von L. Thomas (133). Der HbA<sub>1c</sub>-Wert (oberer Referenzwert 6,5 % (133)) diene der Beurteilung des Blutzuckerstoffwechsels. Zum einen war bei einer möglichen Häufung von adipösen Patienten bei Wachstumshormonmangel eine Häufung von Patienten mit einem Diabetes mellitus zu befürchten, zum anderen konnte durch die Beobachtung von Patienten mit einer Akromegalie gezeigt werden, dass diese eine Neigung zum Diabetes mellitus aufweisen. Durch die Erfassung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes soll untersucht werden, ob der Ausgleich des somatotropen Regelkreises zur Störung des Glukosestoffwechsels führt oder ob er im Vergleich zur fortbestehenden Insuffizienz dieses Regelkreises möglicherweise einem Diabetes mellitus vorbeugt.

Die Werte der Serumlipide lagen aus einigen Behandlungszentren nicht in SI-Einheiten vor. Hier erfolgte entsprechend der in Literatur von L. Thomas (133) die Umrechnung in SI-Einheiten. Des Weiteren wurden entsprechend dieser Literatur (133) die oberen Referenzbereiche (Gesamt-Cholesterin 5,2 mmol/l, HDL-Cholesterin 0,9 mmol/l, LDL-Cholesterin 4 mmol/l, Triglyzeride 2,3 mmol/l, Lp(a) 300 mg/l) festgelegt. Aus verschiedenen Publikationen ergab sich der Hinweis, dass die Behandlung mit Wachstumshormon zu einer positiven Beeinflussung der Blutfettwerte führt. Dabei fanden sich insbesondere Angaben zur Senkung des Gesamtcholesterins, der LDL-Fraktion und vereinzelt auch der Triglyzeride (8, 32, 53, 124). Diese Untersuchung soll helfen, zu beurteilen, ob diese vielfach beschriebenen Veränderungen unter den Bedingungen der Langzeittherapie mit Wachstumshormon nachvollziehbar bleiben oder ob sie möglicherweise nur vorübergehender Natur sind.

IGF 1 wurde während der Zulassungsstudie in einem zentralen Labor in Schweden mittels eines Chemilumineszenz Immunoassays (Nichols Advantage®) bestimmt. Die Bestimmung der aktuellen Werte des IGF 1 oblag dem jeweils behandelnden Zentrum (meist derselbe Assay; seltener Lumineszenzimmunoassay DPC Biermann®). Die Normbereiche für diese Studie wurden an einer Normwerttabelle (20), die mit Hilfe

gesunder Probanden erstellt wurde, orientiert. Die Bedeutung dieser Werte lag in der Therapiekontrolle.

In verschiedenen Anwendungsbeobachtungen (9, 124, 128, 129, 138, 144, 146) hatte sich ein positiver Effekt der Wachstumshormontherapie auf das psychische Wohlbefinden mit Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit der Patienten gezeigt. In dieser Untersuchung galt es, zu überprüfen, ob die beschriebene positive Beeinflussung des Befindens unter Fortführung der Behandlung anhält und ob sie die Lebensqualität der behandelten Patienten positiv beeinflussen kann. Zur Beurteilung des psychischen Befindens und der Lebenssituation wurden standardisierte Fragebögen (NHP-Nottingham-Health-Profile, QoL-AGHDA - Quality of Life Assessment of GH Deficiency in Adults, Fragebogen zur Lebenssituation (s. 4.2.1.1. Basisdiagnostik, Fragebögen) verwendet.

Bei allen Patienten wurde entsprechend der Aktenlage die im Verlauf der Studie bestehende medikamentöse Therapie neben der Substitution hormoneller Ausfälle mit Dosierung und Grund der Therapie erfasst. Diese Angaben flossen in die Bewertung von vorliegenden Begleiterkrankungen (hier z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie) ein. Patienten, die wegen einer dieser Erkrankungen eine medikamentöse Therapie erhielten, wurden der entsprechenden Gruppe mit Nebenerkrankungen zugerechnet, auch wenn die Werte im Normbereich lagen. Die notwendige Dosis zur Behandlung der Krankheit wurde nicht berücksichtigt. Bei der Auswertung des Studienverlaufes wurden alle Patienten unabhängig von einer Behandlung eingeschlossen. Die Diagnose eines Diabetes mellitus wurde durch uns verzeichnet, wenn den Akten des Patienten zu entnehmen war, dass er an einem Diabetes mellitus erkrankt ist oder wenn er während der Studie wegen eines Diabetes mellitus behandelt wurde. Hinsichtlich der Serumlipide erfolgte eine konsequente Bewertung der Werte. Die Diagnose der Hypercholesterin-/triglyceridämie wurde gestellt, wenn der Referenzwert überschritten war oder aus der Medikation eine Behandlung mit CSE-Hemmern oder Fibraten ersichtlich war.

Bei Patienten mit einem GH-Defizit sind oft mehrere Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Adipositas) hinsichtlich kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen zu verzeichnen. Deshalb wurden diese Erkrankungen in die Untersuchung eingeschlossen. Es war zu befürchten, dass bei diesen Patienten gehäuft oder früher als in der Normalbevölkerung Herzinfarkte oder Schlaganfälle auftreten. Dabei wurde als kardiovaskuläres Ereignis gewertet, wenn bei dem Patienten ein Myokardinfarkt aufgetreten war, als zerebrovaskuläres Ereignis wurde ein Schlaganfall (Hirnblutung/-infarkt) verzeichnet. Die Diagnose einer psychischen Erkrankung (Neurose/Psychose) oder einer Epilepsie

war durch den behandelnden Arzt zu stellen. Die Bestimmung der Knochendichte war für die Zulassungsstudie nicht obligat, auch im Verlauf wurde sie nur vereinzelt bestimmt. Somit konnten den Akten der Patienten lediglich sporadisch Werte entnommen werden. Dabei fiel auf, dass für die Untersuchung der Knochendichte die verschiedensten Methoden eingesetzt worden waren, so dass die Werte selbst eingeschränkt vergleichbar waren. Deshalb entschieden wir uns, die ermittelten Werte den Gruppen normale Knochendichte, Osteopenie (T-Wert  $-1,5$  bis  $-2,5$ ) und Osteoporose (unter  $-2,5$ ) zuzuordnen. Diese Gruppierung ermöglichte den Vergleich der erfassten Daten und eine Abschätzung (leider wegen vieler fehlender Daten mit eingeschränkter Verwertbarkeit) der Entwicklung der Knochendichte unter den Bedingungen der Substitution und des GH-Defizits.

Im Rahmen der Zulassungsstudie traten unter Therapie bei mehreren Patienten, zum Teil vorübergehend, unerwünschte Ereignisse auf, die durch eine Dosisreduktion gut beeinflusst werden konnten. Für diese Untersuchung war es wichtig, nachzuvollziehen, ob die anfänglich recht häufig aufgetretenen Probleme bei Fortführung der Behandlung mit Wachstumshormon weiterhin bestehen. Des Weiteren galt es zu überprüfen, ob bei den Patienten der Gruppe B (sie beendeten die Therapie nach einem Jahr) während der Zulassungsstudie überdurchschnittlich häufig unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind. Diese Möglichkeit einer durch das Matching nicht zu beeinflussenden Selektion soll untersucht werden.

#### **6.3.4. Statistik**

Für die statistischen Tests der Intervalldaten beim Vergleich der Patientengruppen wurden nach Untersuchung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität bei Betrachtung der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte der t-Test für Differenzen zwischen „matched pair“-Partnern und der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Diese Tests ermöglichen zuverlässige Aussagen zur Abhängigkeit der Mittelwerte der betrachteten Parameter von der Gruppenzugehörigkeit. Ziel war es, relevante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen, die unsere initiale Fragestellung objektiver beantworten lassen.

#### **6.3.5. GH-Therapie - Dosis**

Im Rahmen der Zulassungsstudie wurde diese Vergleichsstudie als doppelblind placebokontrollierte Studie geführt. Entsprechend dem Studienplan erhielten die Kontrollpatienten für ein halbes Jahr Placebo und wurden anschließend für ein halbes Jahr mit Wachstumshormon behandelt, alle anderen in die Studie eingeschlossenen

Patienten erhielten für ein ganzes Jahr Wachstumshormon. Im Anschluss an dieses erste Jahr konnten alle Patienten (also auch die der Kontrollgruppe) entscheiden, ob sie weiterbehandelt werden möchten oder nicht.

Während der ersten 6 Monate erhielten von den Patienten der späteren Gruppe A 29 Patienten, in Gruppe B 23 Patienten Placebo.

Für die Zulassungsstudie wurde die Dosierung des Wachstumshormons anhand des Körpergewichtes festgelegt. Für die ersten 4 Wochen der Behandlung war eine Dosis von 0,125 E/kg Körpergewicht/Woche geplant. Nach dieser Phase der Eindosierung sollte die Dosis auf das Doppelte gesteigert werden. Auch wenn die Patienten während der ersten 6 Monate Placebo erhalten hatten, erfolgte vor der vollen Dosis über 4 Wochen die Behandlung mit der halben Verum-Dosis. Aus der Angabe von 0,125 E/kg/Wo ergab sich eine tägliche Dosis von 0,0178 E/kg/Tag, später 0,0357 E/kg/Tag. Diese Dosierungen waren an Erfahrungen aus der GH-Substitutionsbehandlung von Kindern angelehnt. Während der ersten Monate dieser hoch dosierten Behandlung traten gelegentlich unerwünschte Ereignisse auf, die eine vorübergehende (4 – 6 Wochen), ggf. auch eine dauerhafte Dosisreduktion erforderlich machten. Eine Darstellung der verschiedenen unerwünschten Ereignisse findet sich unter 5.8. in den Tab. 74 und 75.

Inzwischen zeigen die Erfahrungen, dass Erwachsene eine niedrigere Dosis des Wachstumshormons benötigen als Kinder. Auf diese Tatsache weisen auch die IGF 1-Werte im Verlauf der Studie hin, die am Ende der Zulassungsstudie zum Teil über dem altersentsprechenden Normbereich lagen (40, 145). Auch eine geschlechtsabhängige Empfindlichkeit für Wachstumshormon zugunsten der Männer ist belegt (9, 26, 120, 146), was auf eine Verstärkung der peripheren GH-Effekte durch Androgene, aber eine Hemmung durch Östrogene zurückzuführen sein könnte (43). Ebenso ist das Körpergewicht als Komponente bei der Dosierung von Wachstumshormon nicht zu vernachlässigen, wobei adipöse Patienten eine höher dosierte Therapie benötigen als Patienten mit niedrigerem Körpergewicht (70). Die Mittelwerte der Dosierungen im Verlauf der Studie sind in der folgenden Tabelle angegeben.

**Tab. 77 – Mittelwert Dosis GH (Einheiten/Tag und Einheiten/Kilogramm Körpergewicht und Tag) für Gruppe A und B von Zeitpunkt 0-1 und 1-2**

	n	Zeitpunkt 0-1		Zeitpunkt 1-2	
		E/Tag	E/kg Kg*Tag	E/Tag	E/kg Kg*Tag
Gruppe A	51	2,29	0,031	1,76	0,024
Gruppe B	51	2,31	0,03	0	0

#### 6.4. Ergebnisse

Einige wenige Daten konnten nicht bei allen Patienten erfasst werden. Dies betrifft vor allem die Auswertung der Serumlipide (hier war keine regelmäßige Kontrolle mit

Differenzierung gefordert), der bildgebenden Diagnostik und der Knochendichte (retrospektive Erfassung) und auch der Body Composition (Bestimmung der Werte durch DEXA-Methode). Bei diesen Parametern variiert die Gesamtzahl der ausgewerteten Paare geringfügig.

#### **6.4.1. Körperliche Befunde**

##### **6.4.1.1. Körpergewicht und Body mass Index**

Im Schrifttum finden sich Berichte über eine Reduktion des Körpergewichtes oder des BMI nach 6 Monaten der GH-Substitution (5, 80, 124). Bereits nach einer etwas längeren Beobachtungszeit (6 –12 Monate) wurde ein Wiederanstieg der Werte verzeichnet (124). Andere Autoren fanden insbesondere nach längeren Beobachtungszeiten (bis zu 10 Jahre) keine signifikante Veränderung des BMI und/oder des Körpergewichtes im Verhältnis zur Vergleichsgruppe bzw. einen Anstieg der Werte in beiden Gruppen (32).

Ähnliche Ergebnisse sind auch nach dieser Untersuchung zu berichten. In Gruppe A fand sich eine Reduktion des Körpergewichtes und des BMI bis zum Zeitpunkt 1 mit deutlicherer Zunahme der Werte in dieser Gruppe bis zum Zeitpunkt 2 als in Gruppe B. Für Gruppe B wurde eine kontinuierliche Zunahme von Gewicht und BMI bis zum Ende der Untersuchung verzeichnet. Dabei fand sich aufgrund der verschiedenen Ausgangssituation der Gruppen (die Werte lagen in Gruppe A zu Beginn der Studie deutlich unter denen der Gruppe B, hinsichtlich des BMI bestand schon zu Zeitpunkt 0 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen) nach einem Jahr der Therapie ein signifikanter Unterschied beider Werte zwischen den Gruppen, der zum Ende der Untersuchung nicht mehr nachzuweisen war. Es bleibt spekulativ, ob dieser initiale Unterschied auf einen graduell schwereren STH-Mangel in der behandelten Gruppe hinweist und ob deshalb auch die Entscheidung zur Fortführung der Therapie eher getroffen wurde.

Das Ergebnis des ersten Jahres der Beobachtungszeit kann nicht direkt auf die Wirkung des Wachstumshormons zurückgeführt werden, da in diesem Zeitraum beide Patientengruppen behandelt wurden. Die deutlichere Zunahme des Körpergewichtes und des BMI in Gruppe A bis zum Ende der Studie könnte auf die vermehrte Flüssigkeitsretention unter GH-Substitution zurückzuführen sein. Hinsichtlich der Gewichtszunahme in Gruppe B ist neben der höheren Körperfettmasse auch ein in den psychometrischen Skalen erfasstes vermindertes körperliches Wohlbefinden mit Antriebsarmut und Immobilität zu diskutieren

Im Schrifttum finden sich verschiedentlich Angaben zum BMI im Rahmen der Beschreibung der Patientengruppen, Verläufe werden nicht berichtet. Da mehrere Autoren die Beeinflussung der Body composition beobachteten, liegt der Schluss nahe, dass dieser ein höherer Stellenwert beigemessen werden kann als der Veränderung von Körpergewicht und BMI unter den Bedingungen der GH-Substitution oder der GH-Insuffizienz, was unsere Beobachtungen bestätigt.

Es zeichnet sich ab, dass die Substitution von Wachstumshormon im Vergleich mit Patienten mit einem nicht ausgeglichenen GH-Defizit zu einer deutlicheren Zunahme des Körpergewichtes und des BMI führt. Durch die Bestimmung der Körperzusammensetzung wird gezeigt, dass es unter GH-Substitution zu einer Zunahme des Gesamtkörperwassers kommt, die bei Fortführung der Substitution weitestgehend konstant bleibt, während das Gesamtkörperwasser in der nicht substituierten Gruppe auf das Ausgangsniveau zurück sinkt. Dies legt nahe, dass die Gewichtszunahme ebenso wie die Zunahme des BMI unter GH-Substitution auf die vermehrte Wasserretention mit Umverteilung der Körperzusammensetzung zurück zu führen ist. Die Zunahme beider Maße lässt auf eine insgesamt positive körperliche Entwicklung mit Ausgleich eines Flüssigkeitsdefizites bei Substitution des GH-Mangels schließen.

#### **6.4.1.2. Taille/Hüft-Quotient**

Verschiedenen Berichten (2, 84, 107, 111) ist zu entnehmen, dass Patienten mit einem Wachstumshormonmangel zu Adipositas mit einer Anlagerung des Körperfettes besonders im viszeralen abdominellen Bereich neigen, was dazu führt, dass sie einen höheren Taille/Hüft-Quotienten aufweisen als ein gesundes Vergleichskollektiv. Im Schrifttum finden sich zahlreiche Berichte über beeindruckende Effekte der GH-Therapie mit Reduktion des viszeralen Fettes (9, 11, 23, 41, 60, 74, 107, 121, 136). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich hier fast ausschließlich um Beobachtungszeiträume von ca. 1 Jahr handelt. Strasburger (124) fand eine signifikante Reduktion des Taille/Hüft-Quotienten nach sechs Monaten der Substitution mit Wiederanstieg im weiteren Verlauf der Untersuchung, so dass nach 18 Monaten kein signifikanter Unterschied mehr bestand. Eine andere, 7 Jahre umfassende Studie (32) beschreibt die Konstanz des Quotienten unter Substitution, aber eine Zunahme ohne GH.

In unserer Untersuchung war mit einem um 0,01 höheren Taille/Hüft-Quotienten in Gruppe B zum Zeitpunkt 0 kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu erfassen. Trotz einer größeren Abnahme des Quotienten in Gruppe A bestand auch zum Zeitpunkt 1 kein statistisch signifikanter Unterschied. Während der weiteren

Beobachtungszeit wurde keine Veränderung der Mittelwerte erfasst. Da jedoch die Gesamtwerte in Gruppe A eine weiterhin sinkende Tendenz zeigten, während diese in Gruppe B ohne Substitution anstiegen, fanden wir am Ende unserer Beobachtungen mit  $p = 0,014$  einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit dem niedrigeren Quotienten in Gruppe A.

Diese Entwicklung bestätigt die Beobachtung der oben genannten Autoren, dass die GH-Therapie zu einer Reduktion des viszeralen abdominellen Fettes führt. Hier ist insbesondere bei deutlicherer Zunahme des BMI in der behandelten Gruppe davon auszugehen, dass die Reduktion des Taille/Hüft-Quotienten auf einer Umverteilung der Kompartimente (auch die Body composition zeigt eine Reduktion der Fettmasse) mit Abnahme des abdominellen Fettes beruht. Diese Veränderungen sind möglicherweise durch den direkten Einfluss von GH mit Stimulation der Lipolyse zu erklären. Bei dieser Entwicklung sind wahrscheinlich auch andere positive Effekte der Wachstumshormontherapie wie die Verbesserung der körperlichen Beweglichkeit und Aktivität durch Steigerung der Muskelmasse bei Reduktion der Fettmasse oder auch eine bessere Körperdurchblutung bei Zunahme des Körperwassers mit Stabilisierung des Stoffwechsels und Verbesserung der Energieverwertung nicht zu vernachlässigen.

Die Wachstumshormontherapie führt zur Umverteilung des Körperfettes mit Reduktion des abdominellen Fettes, was wahrscheinlich auf die lipolytische Wirkung von GH bei Mitbeeinflussung durch alle anderen Effekte der Therapie zurück zu führen ist. Die von anderen Autoren beobachteten hoch signifikanten Veränderungen in kürzeren Studien (9, 11) wurden in diesem Ausmaß nicht bestätigt.

## **6.4.2. Laborwerte**

### **6.4.2.1 HbA 1c und Diabetes mellitus**

Hinsichtlich des Glucosestoffwechsels fanden sich in der Literatur kontroverse Angaben. Zum einen ist bekannt, dass GH-insuffiziente Patienten zu einer diabetogenen Stoffwechsellaage neigen, wobei die Ursachen hierfür die bei diesen Patienten gehäuft auftretende Adipositas mit konsekutiver Insulinresistenz und der fehlende Einfluss von IGF 1 mit Stimulation der Glucoseaufnahme in die Zelle und Stimulation des Kohlenhydratstoffwechsels sein könnten. Zum anderen wird die Provokation eines Diabetes mellitus durch die Substitution von GH diskutiert, wobei man sich hier an Beobachtungen von Patienten mit einer Akromegalie orientiert. Eine weitere Unsicherheit besteht bezüglich gehäufte Hypoglycämien, die bei Kindern unter einer Substitutionsbehandlung beobachtet wurden.

Ein manifester Diabetes mellitus galt bei der Zulassungsstudie als Ausschlusskriterium. Initial lag also bei keinem der 102 Patienten eine diabetische Stoffwechsellage vor. Die Diagnose eines Diabetes mellitus wurde in dieser Untersuchung vermerkt, sobald diese vom behandelnden Arzt gestellt worden war. Die Werte dieser Patienten wurden nach Diagnosestellung nicht mehr in die Gesamtauswertung des HbA 1c-Wertes einbezogen, sie wurden einer Einzelauswertung (s. 5.5.2. Diabetes mellitus, Tab. 49) zugeführt. Dieser Tabelle ist u. a. zu entnehmen, dass bei einem Patienten der Gruppe A bereits zu den Zeitpunkten 0 und 1 deutlich erhöhte HbA 1c-Werte (7,8 %) zu verzeichnen waren. Beim Vergleich der HbA 1c-Werte der Patienten mit einem Diabetes mellitus fiel auf, dass der Wert in Gruppe A trotz Fortführung der Behandlung mit Wachstumshormon bei allen Patienten im Normbereich lag, was auf eine gute Führung des Glucosestoffwechsels schließen lässt. In Gruppe B fanden sich bei zwei Patienten leicht erhöhte Werte des HbA 1c, was auf einen nicht vollständig im Normbereich geführten Diabetes mellitus bei diesen Patienten hinweist.

Der Vergleich der HbA 1c-Werte der nicht mit einem Diabetes mellitus erkrankten Patienten wies zu keinem Zeitpunkt der Studie signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Interessanter Weise fand sich in Gruppe B ein kontinuierlicher Anstieg des Wertes, während es in Gruppe A nach einem Anstieg im ersten Jahr im Weiteren zum Rückgang des HbA 1c bis fast auf den Ausgangswert kam. Am Ende der Studie wiesen beide Gruppen einen fast identischen HbA 1c-Wert auf, obwohl Gruppe B zu Beginn der Studie einen deutlich niedrigeren Wert als Gruppe A gezeigt hatte.

Diese Beobachtungen bestätigen Berichte anderer Autoren, die überwiegend Werte der Nüchtern-Blutglukose, nicht des HbA 1c, verglichen oder über die Insulinsensitivität berichtet hatten. Al-Shoumer (3) erfasste einen diskreten, nicht signifikanten Anstieg des BZ während des ersten Jahres der Beobachtungen unter GH-Therapie und eine Rückkehr der Werte im Verlauf der weiteren drei Jahre zum Baseline-Profil. In einer anderen Studie (127) wird über eine unveränderte Insulinsensitivität nach 7 Jahren GH-Therapie berichtet, was einem nicht durch GH beeinflussten Glucosemetabolismus entspricht. Im Gegensatz dazu wurde aus Dänemark (109) nach 30 Monaten eine Verschlechterung der Glucosetoleranz bei Reduktion der Insulinsensitivität und von Fernholm et al. (48) nach 6, 12 und 18 Monaten der Therapie vermehrt über Hyperglycämien bis hin zum manifesten Diabetes mellitus berichtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Patienten von Fernholm et al. (48) während der Beobachtungszeit von 18 Monaten ein Alter von 60 bis 79 Jahren aufwiesen. Strasburger (124) fand einen kontinuierlichen, aber nicht signifikanten Anstieg des Nüchtern-Blutzucker, hinsichtlich des HbA 1c konnte er in seiner Studie innerhalb von

18 Monaten einen signifikanten Abfall des Wertes unter den Bedingungen der GH-Substitution nachweisen. Ebenso beschreibt er einen tendenziellen Rückgang des Nüchtern-Insulins bei zu Beginn der Studie deutlicher Nüchtern-Hyperinsulinämie, die er auf die ausgeprägte Adipositas einiger Patienten mit konsekutiver Insulinresistenz zurückführte.

Diese Ausführungen lassen die zum Teil kontroverse Diskussion der Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch eine Behandlung mit Wachstumshormon erkennen. Bei Rückgang des HbA 1c-Wertes in Gruppe A von Zeitpunkt 1 bis 2 und Zunahme in Gruppe B weist diese Untersuchung im Trend ähnliche Ergebnisse auf wie bei Al-Shoumer und Strasburger (3, 124). Auch die HbA 1c-Werte der Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus lassen auf eine schlechtere Stoffwechsellage ohne GH-Therapie schließen. Diese Beobachtungen sind jedoch nicht allein durch die Wirkprinzipien des Wachstumshormons zu erklären. GH selbst induziert die Insulinresistenz, IGF 1 wirkt dieser durch eine Verbesserung der Glucoseaufnahme in die Zelle, die Verbesserung des Kohlenhydratstoffwechsels und letztlich durch die Hemmung der Insulinsekretion entgegen. Möglicherweise überwiegt hier die Wirkung von IGF 1, es ist jedoch anzunehmen, dass der Glucosemetabolismus durch die Veränderung der Körperzusammensetzung (Zunahme der Muskelmasse, Abnahme der Fettmasse, hier auch des abdominellen Fettes, dem in besonderer Weise eine Induktion der Insulinresistenz zugeschrieben wird), eine erhöhte körperliche Aktivität und eine Verbesserung der psychischen Situation durch die GH-Therapie zusätzlich positiv beeinflusst wird.

Ein substantieller Unterschied ist bei dieser Untersuchung unseres Erachtens jedoch nicht zu erkennen. Über einen längeren Behandlungszeitraum sind offenbar bei adäquater Dosierung keine praktisch relevanten diabetogenen Effekte zu befürchten, statt dessen zeichnet sich tendenziell eine Stabilisierung des Glucosestoffwechsels ab.

#### **6.4.2.2. Serumlipide und Hyperlipidämie**

Die Beeinflussung der Parameter des Lipidstoffwechsels durch GH-Substitution findet besonderes Interesse. Ein Grund dafür ist die von mehreren Autoren beschriebene erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Wachstumshormonmangel, wobei die Ursache hier unter anderem auf eine verstärkte Angiosklerose bei Neigung zur Hyperlipoproteinämie zurück geführt werden kann (67, 102, 107, 124, 146).

Die Erfassung der Serumlipide war im Rahmen der Zulassungsstudie nicht gefordert. Aus diesem Grund waren die zu den ersten beiden Zeitpunkten retrospektiv erhobenen

Daten inkomplett. Ungeachtet dessen hielten wir die tendenzielle Entwicklung in beiden Gruppen für interessant, weshalb wir die Werte in die Arbeit einbezogen.

Unsere Ergebnisse zeigen in beiden Gruppen zu allen 3 Zeitpunkten über dem Referenzbereich liegende Mittelwerte des Gesamtcholesterins mit Abfall des Wertes in Gruppe A und minimalem Anstieg in Gruppe B (kaum verifizierbarer Abfall der Differenzen) bis zum Zeitpunkt 1 und nachfolgendem Wiederanstieg in Gruppe A mit leichtem Abfall in Gruppe B (Differenzen zeigen hier leichte Zunahme). Aufgrund der unterschiedlichen Werte beider Gruppen zu Zeitpunkt 0 und der Abnahme in Gruppe A fand sich wider Erwarten zum Zeitpunkt 1 ein mit  $p=0,01$  signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, der jedoch nicht bestehen blieb.

Auch der Mittelwert des HDL-Cholesterins lag während des gesamten Studienverlaufes in beiden Gruppen deutlich über dem oberen Referenzwert. Hier differieren die Gruppen. In Gruppe A wurde zwischen Zeitpunkt 0 und 1 eine sinkende Tendenz des Wertes mit nachfolgendem Wiederanstieg erfasst, in Gruppe B weisen die Differenzen zunächst auf einen minimalen Anstieg des Wertes und einen ebenso geringen Abfall im Verlauf der Untersuchung hin. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zu keinem der 3 Zeitpunkte.

Interessante Ergebnisse fanden sich bei den Mittelwerten des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. Hier lagen die Werte beider Gruppen zu allen 3 Zeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches. Während der ersten 12 Monate der Zulassungsstudie wurde in beiden Gruppen eine Abnahme des LDL-Cholesterins verzeichnet. In Gruppe B war die abnehmende Tendenz der LDL-Fraktion auch in den nachfolgenden Jahren zu erfassen, während es in Gruppe A zu einem diskreten Wiederanstieg der Werte kam. Aufgrund des unterschiedlichen Ausgangsniveaus beider Gruppen bei deutlicherer Regredienz der Werte in Gruppe A als in Gruppe B fand sich zum Zeitpunkt 1 mit  $p= 0,001$  ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, der wegen der entgegengesetzten Entwicklung zum Zeitpunkt 2 nicht mehr bestand.

Bei den Triglyzeriden wies Gruppe A zum Zeitpunkt 1 einen minimalen Abfall des Wertes mit Anstieg im weiteren Verlauf der Untersuchung auf. In Gruppe B zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg des Wertes. Signifikante Unterschiede fanden sich nicht.

Das Lipoprotein (a) nimmt in dieser Untersuchung eine Stellung mit eingeschränkter Aussagekraft ein. Hier konnten für die Zeitpunkte 0 und 1 besonders wenige Werte erfasst werden. Auch zum Zeitpunkt 2 liegen nicht bei allen Patienten Ergebnisse vor.

Der Mittelwert des Lp(a) lag zu allen Zeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches. Bei Gruppe A stellte sich nach einem Anstieg des Wertes während der Zulassungsstudie eine Reduktion des Mittelwertes zum Zeitpunkt 2 dar. In Gruppe B fand sich ein

kontinuierlicher Anstieg des Lp(a), wobei hier zum Zeitpunkt 0 mit 74,09 mg/l ein sehr niedriger Mittelwert auffällt. Ein signifikanter Unterschied bestand zu keinem Zeitpunkt der Studie.

Entsprechend den beschriebenen Ergebnissen fand sich bei einem großen Teil der Patienten beider Gruppen eine Hypercholesterinämie. In Gruppe A sank die Inzidenz von Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 1 und nahm anschließend wieder leicht zu. In Gruppe B war nach einer Zunahme der Erkrankungen während des ersten Jahres der Beobachtungszeit eine geringere Anzahl erkrankter Patienten zum Zeitpunkt 2 zu erfassen. Wie aufgrund der Laborwerte erwartet demarkierte sich eine geringere Inzidenz der Hypertriglyzeridämie. Erstaunlich ist jedoch bei zwar ansteigenden (in Gruppe B deutlicher als in Gruppe A), jedoch durchgängig im Referenzbereich liegenden Mittelwerten die kontinuierliche Zunahme der Inzidenz der Hypertriglyzeridämie in Gruppe A. In Gruppe B ließ sich ein Rückgang der Manifestationen verzeichnen. Eine Behandlung der Hyperlipoproteinämie mit CSE-Hemmern oder Fibraten wurde bei wenigen der erkrankten Patienten (s. 5.5.3. Hypercholesterinämie, Tab. 50/51 und 5.5.4. Hypertriglyzeridämie, Tab. 52/53) verzeichnet.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Berichte anderer Autoren mit sehr verschiedenen Beobachtungen. Insbesondere nach kürzeren Zeiten der Therapie mit Wachstumshormon werden Senkungen des Gesamtcholesterins und der LDL-Fraktion berichtet (3, 9, 32, 69, 77, 110, 136), wobei sich auch in anderen Studien zeigte, dass diese nach längerer Therapie wieder in den Bereich des Ausgangsniveaus ansteigen (32, 124). Im Gegensatz dazu fand Al-Shoumer (3) einen über 4 Jahre fortbestehenden signifikanten Abfall des Gesamt-Cholesterins und der LDL-Fraktion. Die HDL-Fraktion scheint in Zusammenfassung der Literatur sehr individuellen Einflüssen zu unterliegen. Hier fanden sich Angaben über den Abfall (30), eine Konstanz (3, 32, 75, 77, 110, 136) und einen Anstieg (9, 44, 69, 124) der Werte. Hinsichtlich der Triglyzeride beobachteten die meisten Autoren eine Konstanz der Werte (3, 32, 69, 77, 110, 124, 136, 146), eine sinkende Tendenz initial zu hoher Werte beobachteten Carroll et al. (30). Lipoprotein (a), ein von anderen Lipidparametern unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit und zerebrale Atherosklerose, wurde nicht in allen Studien berücksichtigt. Auch hier fanden sich im Schrifttum verschiedene Angaben. Teilweise blieben die Werte des Lp(a) unter Therapie unbeeinflusst (141), lediglich bei erhöhten Ausgangswerten hatte man eine Senkung des Wertes beobachtet (110). Die meisten Autoren berichteten jedoch über einen Anstieg des Wertes während der Behandlung mit Wachstumshormon (29, 44, 69, 124, 136).

Der Vergleich dieser Veröffentlichungen weist darauf hin, dass der Einfluss einer GH-Substitution auf die Serumlipide sehr spezifisch zu sein scheint. Diesen Eindruck vermitteln auch die Ergebnisse unserer Untersuchung. Besonders interessant ist dabei die differierende Entwicklung der Werte im Vergleich der Gruppen während der Zeit der Zulassungsstudie (beide Gruppen erhielten Wachstumshormon), wobei sich in Gruppe A ein Abfall der Werte des Gesamtcholesterins, der HDL-Fraktion und der Triglyzeride gezeigt hatte, während diese in Gruppe B im selben Zeitraum angestiegen waren. Hinsichtlich der LDL-Fraktion und des Lp(a) hatten sich gleichläufige Tendenzen gezeigt. Damit zeigt Gruppe B eine von bisherigen Beobachtungen abweichende Entwicklung. Während der ersten 12 Monate wäre hier eine ähnliche Tendenz wie in Gruppe A zu erwarten gewesen. Zur Ursache für diese unterschiedlichen Entwicklungen insbesondere des Cholesterins und der LDL-Fraktion sind bei nahezu identischen Ausgangssituationen der beiden Gruppen lediglich Vermutungen möglich, da auch die Verteilung der erfassten IGF 1-Werte nicht auf eine Incompliance der Patienten aus Gruppe B hinweist. Am ehesten ist bei diesen Daten die Theorie einer sehr individuellen Wirkungsweise der GH-Substitution auf das Lipidprofil anzunehmen, wobei zu vermuten ist, dass die Therapie eine Normalisierung des Lipidstoffwechsels unterstützt.

Unsere Langzeitbeobachtung ergab während der gesamten Beobachtungszeit für Gruppe A eine gleichsinnige Entwicklung der Werte mit Abfall bis zum Zeitpunkt 1 und anschließendem Wiederanstieg bis zum Zeitpunkt 2, wobei das Lp(a) eine entgegengesetzte Wertentwicklung zeigt. Ein solcher Verlauf ließ sich in der unbehandelten Gruppe nicht erfassen. Des Weiteren ist bemerkenswert, dass die Werte des Gesamtcholesterins und der HDL-Fraktion dauerhaft oberhalb des oberen Referenzwertes blieben, während die der LDL-Fraktion, der Triglyzeride und des Lp(a) diesen in beiden Gruppen nicht überschritten.

Eine erklärende Hypothese wäre die der Hochregulation der hepatischen LDL-Rezeptoraktivität (75, 77, 124, 146). Mit einer gleichzeitig erhöhten Clearance der hepatischen VLDL-Proteine (61) erklärt dies den auch in vielen anderen Studien beobachteten Abfall des LDL- und des Gesamtcholesterins unter Substitutionsbedingungen während der Zulassungsstudie. Nicht auszuschließen ist dabei ein positiver Einfluss der engmaschigen ärztlichen Kontrollen auf das psychische Wohlbefinden und eine Änderung von Gewohnheiten der Patienten (gesündere Ernährung, vermehrte körperliche Aktivität), was zur Mitbeeinflussung der Serumlipide führen könnte. Der Wiederanstieg der Werte im Langzeitverlauf ist bislang nicht sicher zu erklären, ebenso wie unsere Beobachtungen in Gruppe B. Eine Beeinflussung der

Ergebnisse des Lipidprofils durch die niedrigen Patientenzahlen zu Beginn der Untersuchung ist nicht sicher ausschließen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Betrachtung der Manifestationen einer Hypercholesterinämie oder einer Hypertriglyzeridämie. Die erfassten Laborwerte ließen eine solche Verteilung der Erkrankungen bereits vermuten. Der deutliche Anstieg der Manifestationen einer Hypertriglyzeridämie in Gruppe A bis zum Zeitpunkt 2 war nicht zu erwarten. Bei einer deutlich höheren Anzahl verwertbarer Daten in Gruppe A zu den Zeitpunkten 0 und 1 ist diese Entwicklung nicht auf eine Verfälschung der Ergebnisse zurück zu führen. Hier bleibt die These einer spezifischen Beeinflussung des Lipidprofils durch die Behandlung mit Wachstumshormon, wobei davon auszugehen ist, dass es zur Einstellung der Werte auf einem individuellen, dem körperlichen Status entsprechenden Niveau kommt. Möglicherweise ist diese Entwicklung auch auf die durch GH stimulierte Lipolyse, bei der es zu einer erhöhten Freisetzung an freien Fettsäuren kommt, die letztlich in die hepatische Triglyzeridsynthese eingehen, zu erklären (77).

Christ (33) ging 1999 von einer beträchtlichen Beeinflussung des Lipid-Profiles durch eine GH-Therapie aus. Dies lässt sich im Anschluss an unsere Untersuchung nicht uneingeschränkt nachvollziehen. Insgesamt entsteht eher der Eindruck, als würden sich die Werte der Serumlipide unter GH-Substitution auf einem individuellen patientenabhängigen Niveau stabilisieren und in ihrem Verhältnis zueinander normalisieren, wobei anzunehmen ist, dass die Patienten der behandelten Gruppe (LDL/HDL-Quotient 2,33, Lp(a) 171,59 mg/l) im Gegensatz zur nicht behandelten Gruppe (LDL/HDL-Quotient 2,67, Lp(a) 229,22 mg/l) zum Zeitpunkt 2 ein etwas geringeres Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen aufweisen.

#### **6.4.2.3. IGF 1 und IGF 1-SD-Score**

Zur Kontrolle der Injektionen wurde in regelmäßigen Abständen der IGF1-Spiegel überprüft, bei unerwünschten Ereignissen während der Behandlung wurde die Dosisreduktion empfohlen. Bei Patienten, die sich nach einem Jahr der Studie für eine Weiterbehandlung entschieden, wurde die Dosis entsprechend des für das jeweilige Alter des Patienten zutreffenden mittleren Referenzbereiches des IGF 1-Spiegels titriert. Zugrunde lagen mehrheitlich im Referenzlabor ermittelte Werte mit exakter Angabe zur Abweichung von Werten gesunder Gleichaltriger. Die Einschätzung der dezentral bestimmten IGF 1-Werte erfolgte anhand der für die einzelnen Labore bzw. Bestimmungen erarbeiteten Referenzbereiche, wie z. B. bei Brabant et al. (20).

Während der gesamten Studie fand sich ein der Erwartung entsprechender Verlauf der mittleren IGF 1-Werte. Den höheren Mittelwert der Gruppe B nach einem Jahr der Therapie führten wir auf das höhere Ausgangsniveau zurück.

Diskussionswürdig sind die unerwarteten, bzw. nicht erwünschten Minima unterhalb der 0,1. Perzentile trotz Substitution und die Maxima bis oberhalb der 95. Perzentile (hier wurde der IGF 1-Wert dem Alter des entsprechenden Patienten zum Zeitpunkt der Bestimmung gegenüber gestellt) auch ohne Substitution. So ergaben sich zum Zeitpunkt 1 deutlich zu hohe IGF 1-Werte bei einem Patienten in Gruppe A (trotz Dosiskorrektur auch zum Zeitpunkt 2 „im akromegalen Bereich“) und bei 7 Patienten der Gruppe B, bei denen nach Beendigung der Behandlung mit Wachstumshormon verschiedene Verläufe zu erfassen waren: drei Patienten zeigten den erwarteten Abfall des IGF 1-Wertes, bei zwei Patienten fand sich zum Zeitpunkt 2 ein Wert oberhalb der 50. Perzentile, bei einem Patienten oberhalb der 90. Perzentile und bei einem Patienten oberhalb der 95. Perzentile. Bei den beschriebenen Patienten der Gruppe B waren auch zum Zeitpunkt 0 IGF 1-Werte oberhalb der 50. Perzentile, bei 3 Patienten davon oberhalb der 90. Perzentile zu erfassen, so dass die Entscheidung zum Einschluss dieser Patienten in die Zulassungsstudie aus heutiger Sicht in Frage zu stellen ist.

Im Schrifttum finden sich Erklärungsversuche anhand geschlechtsabhängig unterschiedlicher Responder (9, 120, 146), Beeinflussung der Bestimmungsmethoden von IGF 1 durch Beeinflussung der Proteinkonzentrationen der Bindungsproteine bei Leberzirrhose oder oraler Behandlung mit Östrogenen oder auch eine verminderte Syntheseleistung des IGF bei Leberfunktionsstörungen oder Vorliegen einer Osteoporose (146).

In unserer Untersuchung zeigten ein Patient der beschriebenen Gruppe und eine weitere Patientin (bei ihr lag der IGF 1-Wert zum Zeitpunkt 1 im Referenzbereich) einen Anstieg des IGF 1-Wertes auch ohne Substitutionsbehandlung, so dass hier von einer Reaktivierung des somatotropen Regelkreises ausgegangen werden muss.

Eine an Osteoporose erkrankte Patientin der Gruppe A zeigte zu keinem Zeitpunkt der Studie eine wesentliche Reaktion auf die Substitution. Es kam lediglich zu einem Anstieg des IGF 1 um 30 ng/ml, so dass die Werte anhaltend unterhalb der 0,1. Perzentile der Normwerttabelle lagen. Eine ähnliche Entwicklung wurde bei 2 Patienten der Gruppe B während der Zulassungsstudie erfasst. Die Werte dieser Patienten lagen trotz adäquater Substitution knapp unterhalb der 0,1. Perzentile und fielen nach Therapiebeendigung wieder auf das Ausgangsniveau des IGF 1-Wertes (20 bzw. 23 ng/ml) zurück. Alle 3 Patienten leiden zusätzlich an einer gonadotropen Insuffizienz. Die Patientinnen erhalten Östrogene oral oder transdermal, der Patient Testosteron-

Pellets. Rückschlüsse auf die Ursache für das schlechte Ansprechen auf GH halten wir bei dieser geringen Zahl der Non-Responder für übereilt.

Zusammenfassend wurde eine erwartungsgemäße Entwicklung der IGF 1–Werte und der IGF 1–SD–Scores unter der Behandlung mit Wachstumshormon nachgewiesen. Hinsichtlich der beschriebenen nicht erwarteten Minima und Maxima sind im Rahmen dieser Studie lediglich Vermutungen bezüglich der Ursache möglich. Die Minima könnten mit der beschriebenen Substitution des gonadotropen Regelkreises im Zusammenhang stehen, aber auch eine Incompliance der Patienten wäre zu erwägen. Die bei wenigen Patienten beschriebenen Maxima sind aufgrund der Datenlage aus heutiger Sicht auf eine lediglich partielle Insuffizienz im somatotropen Regelkreis bzw. eine noch ausreichende IGF 1-Produktion zurück zu führen.

#### **6.4.3. Körperzusammensetzung**

Den Ergebnistabellen (s. 5.4. Körperzusammensetzung) ist zu entnehmen, dass die Daten zur Körperzusammensetzung zu Zeitpunkt 2 nicht von allen Patienten für die Auswertung zur Verfügung standen. Bei 3 Patienten der Gruppe B fehlen die Daten vollständig, da der betreuenden Klinik das Messgerät nicht zur Verfügung stand. Die Angaben zu Körperwasser und den Zellmassen fehlen bei 2 Patienten der Gruppe A und einem Patienten der Gruppe B. Hier waren durch die betreuende Klinik lediglich die erfassten Daten vermerkt.

Bei der langjährigen Beobachtung Erwachsener mit einem Mangel an Wachstumshormon fand man im Vergleich zu Normalpersonen gehäuft eine veränderte Körperzusammensetzung mit erhöhter Fettmasse, erniedrigter Muskelmasse und Verschiebungen des Körperwassers (30, 47, 67, 102). Verschiedene Autoren berichten über beeindruckende Effekte der Wachstumshormontherapie auf die Körperzusammensetzung. Diese werden überwiegend im Zusammenhang mit einer Kurzzeittherapie, wobei sich die ausgeprägtesten Effekte offensichtlich ca. 6 Monate nach Beginn der Behandlung verzeichnen lassen (11, 30, 48, 124), beschrieben. Fernholm (48) konnte im Anschluss an eine 18 monatige Studie einen kontinuierlichen Anstieg der LBM bei Abfall der FM unter GH-Therapie berichten. Andere Autoren relativieren diese Beobachtungen. Strasburger (124) fand bei seiner Untersuchung nach 6 Monaten der Behandlung einen Anstieg der fettfreien Masse und einen Abfall der FM, bereits nach weiteren 6 Monaten erfasste er eine entgegengesetzte Entwicklung der Werte, so dass sich letztlich keine signifikante Veränderung ergab. Ähnliche Ergebnisse sind Berichten über Langzeitstudien (32, 52) zu entnehmen, wobei ein Anstieg der LBM in beiden Gruppen (behandelt und unbehandelt), der stärkere Anstieg unter

Therapie, zu verzeichnen war. Zur Fettmasse beschreibt Crisoulidou (32) nach 7 Jahren einen Abfall mit und einen Anstieg ohne Wachstumshormontherapie, allerdings ohne Signifikanz. Gibney (52) stellte fest, dass sich die Fettmasse in beiden Gruppen während einer 10 jährigen Beobachtungszeit nicht geändert hat. Für das Körperwasser findet sich nach einer Beobachtungszeit von 7 Jahren (32) ein signifikanter Anstieg unter Substitution, ein Abfall bei GHD.

Nach unseren Ergebnissen kam es während des ersten Jahres zur Zunahme der Magermasse in beiden Gruppen, anschließend war in beiden Gruppen eine Regredienz der LBM zu verzeichnen. Diese war in der behandelten Gruppe deutlich geringer als in Gruppe B, ein signifikanter Unterschied bestand aufgrund der niedrigeren LBM zu Beginn der Untersuchung in Gruppe A zu keinem Zeitpunkt. Die Signifikanz der Veränderung (insgesamt deutlichere Zunahme der Magermasse in Gruppe A) lässt sich durch die Berechnung der prozentualen LBM (im direkten Verhältnis zum Körpergewicht) darstellen. Dieser prozentuale Anteil der Magermasse steigt in beiden Gruppen erwartungsgemäß bis zum Zeitpunkt 1 und fällt in beiden Gruppen bis zum Zeitpunkt 2. Aufgrund der etwas günstigeren Ausgangswerte in Gruppe A war bereits nach einem Jahr ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu erfassen. Im Verlauf der Untersuchung zeigt sich mit  $p=0,007$  ein deutlich signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, der die größere Zunahme der Magermasse in Gruppe A veranschaulicht.

Die Fettmasse zeigte erwartungsgemäß eine der Magermasse entgegengesetzte Entwicklung mit Abnahme bis zum Zeitpunkt 1 und Wiederzunahme bis zum Zeitpunkt 2 in beiden Gruppen. Da in Gruppe A zu Untersuchungsbeginn eine geringere Fettmasse vorlag als in Gruppe B war bei deutlicherer Abnahme in dieser Gruppe bereits nach einem Jahr der Behandlung beider Gruppen ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Dieser Unterschied trat durch die insgesamt positivere Entwicklung in Gruppe A mit geringerer Zunahme der FM bei Fortführung der Substitutionsbehandlung mit  $p=0,002$  deutlich hervor.

Nach Einsicht in die Werte der Einzelkompartimente Mager- und Fettmasse entspricht der LBM/FM-Index den Erwartungen mit Anstieg nach einem Jahr der Behandlung und Abfall bis zum Ende der Untersuchung in beiden Gruppen, wobei sich in Gruppe A während der gesamten Untersuchungszeit der günstigere Index abzeichnet, der durch eine Signifikanz von  $p=0,016$  zum Zeitpunkt 2 belegt ist.

Auch hinsichtlich des Körperwassers ließ sich die erwartete Entwicklung verzeichnen. In Anlehnung an die Magermasse kam es in beiden Gruppen während des ersten Jahres zur Zunahme des TBW, im weiteren Verlauf der Untersuchung zur Abnahme, wobei in

Gruppe A zunächst der deutlichere Anstieg, später der geringere Abfall zu verzeichnen war. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht abgrenzen. Dieser war wie bei der Magermasse erst durch die Ermittlung des prozentualen Anteils des Körperwassers nachzuweisen. Auch hier führte der deutlichere Anstieg des TBW in Gruppe A bei günstigeren Ausgangswerten bereits nach einem Jahr zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, der sich bei geringerer Wiederabnahme des Körperwassers in Gruppe A mit einer Signifikanz von  $p=0,007$  verdeutlichte.

Die Körperzellmasse (BCM) und die Extrazellulärmasse (ECM), ebenso der ECM/BCM-Index wiesen keinerlei signifikante Unterschiede auf. Auch Trends lassen sich hier kaum abgrenzen. Der die Einzelwerte charakterisierende ECM/BCM-Index wies nach einem Jahr der Behandlung in Gruppe A einen etwas geringeren Wert auf als zu Beginn der Untersuchung, während sich in Gruppe B eine kaum verifizierbare Tendenz zum Anstieg des Wertes verzeichnen lies. Bis zum Ende der Beobachtungszeit kam es in Gruppe A zu einem leichten Wiederanstieg des Wertes, in Gruppe B stieg dieser deutlicher. Dies lässt darauf schließen, dass die Extrazellulärmasse (einem Maß der extrazellulären Flüssigkeit beim Erwachsenen) entgegen der Erwartung durch eine Behandlung mit Wachstumshormon nicht oder geringer ansteigt als ohne Behandlung.

Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen anderer Autoren, wobei die ausgeprägtesten Effekte einer Wachstumshormontherapie auf die Körperzusammensetzung im ersten Jahr zu verifizieren sind (11, 30, 48, 124). Wachstumshormon beeinflusst die Körperzusammensetzung durch drei wesentliche Wirkungen:

- anaboler Effekt (30, 68, 93) mit Stimulation der Stickstoffretention und Steigerung der körpereigenen Proteinsynthese, was die Zunahme der Muskelmasse unterstützt
- lipolytischer Effekt (30, 68) mit erhöhter Fettmobilisation durch Hydrolyse von Triglyzeriden zu Glycerol und freien Fettsäuren, die aus dem Fettgewebe zur weiteren Verstoffwechslung zur Leber transportiert werden
- antinatriuretischer Effekt (30, 68, 93, 124, 146) durch GH- und IGF 1– Rezeptoren an den renalen Tubuli mit erhöhter renaler Natrium-Reabsorption.

Neben diesen Effekten ist davon auszugehen, dass sich die Parameter untereinander beeinflussen. So ist der Anstieg des TBW nicht allein dem direkten Einfluss des Hormons auf das tubuläre System zuzuschreiben, sondern auch der Zunahme der Muskelmasse mit Anstieg des intrazellulären Volumens, was den Anstieg des TBW bei geringerem Anstieg der ECM in der behandelten Gruppe in unserer Untersuchung erklären könnte. Ebenso ist davon auszugehen, dass über die Muskelmasse der

Energiehaushalt beeinflusst wird und dass so die Abnahme der Fettmasse zusätzlich unterstützt wird. Das Wirkungsprofil des Somatotropin und die Beeinflussung der Kompartimente untereinander erklären die ausgeprägten Veränderungen während der ersten 12 Monate und auch das insgesamt bessere Ergebnis der behandelten Gruppe im Rahmen der Langzeittherapie, wobei bislang nicht sicher zu klären ist, warum es trotz Fortführung der Substitution zu einer Regredienz der Werte kam. Erklärungsansätze wären hier die Veränderung des Lebensstils durch engmaschige ärztliche Kontrollen oder eine Stabilisierung der psychischen Komponente, durch die sich die Patienten während des ersten Jahres besonders motiviert fühlten und körperlich aktiv waren oder die im Rahmen der Zulassungsstudie deutlich höhere Dosierung des Medikamentes (s. 6.3.5. GH-Therapie - Dosis). Zusätzlich wäre die Normalisierung der Körperzusammensetzung durch eine Behandlung mit Wachstumshormon zu diskutieren, so dass die Kurzzeiteffekte im Sinne des Verlustausgleiches und die Langzeiteffekte im Sinne der Normalisierung mit Einstellung eines körperlichen Gleichgewichtes zu verstehen sind.

Dabei ist ein empirischer Fehler, der sich auf die Messergebnisse von Zeitpunkt 2 ausgewirkt haben könnte, nicht sicher auszuschließen. Die Methode der Bioelektrischen Impedanzanalyse, die bei dieser Studie genutzt wurde, basiert auf der Messung des Gesamtkörperwiderstandes, der überwiegend durch Wasser und Ionen bestimmt wird, mit nachfolgender Berechnung der Werte mittels Faktoren und Konstanten, die durch empirische Erhebungen an gesunden Probanden ermittelt wurden (124). Patienten mit einem Mangel an Wachstumshormon weisen ein geringeres Gesamtkörperwasser auf als die Normalbevölkerung. Da zu Zeitpunkt 0 bei allen Patienten ein Wachstumshormonmangel bestand und zu Zeitpunkt 1 alle Patienten substituiert waren, sind die Werte untereinander gut zu vergleichen. Dabei könnten die ausgeprägten Veränderungen während des ersten Jahres der Behandlung auch auf die Veränderung der Messbedingungen nach Rehydratation der Patienten zurückzuführen sein. Kritisch zu betrachten sind in jedem Fall die Werte zu Zeitpunkt 2 unter der Bedingung der Behandlung der einen und Nichtbehandlung der anderen Patientengruppe. Dies war vor Beginn unserer Untersuchung absehbar. Da jedoch alle Vorbefunde der Zulassungsstudie auf der Methode der Bioelektrischen Impedanzanalyse beruhten, wurde mit dem Ziel der Vergleichbarkeit durch uns keine andere Methode erwogen. Es wäre wünschenswert, dass bei möglichen späteren Untersuchungen die Vor- und Nachteile verschiedener Methoden der Bestimmung der Körperzusammensetzung abgewogen werden.

Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen anderer Autoren mit ausgeprägter Veränderung der Magermasse, der Fettmasse und des Totalkörperwassers besonders während der ersten Monate der Therapie, wobei weder die erhöhte Dosierung zu Beginn der Beobachtungszeit noch die Möglichkeit einer Fehlbestimmung der Werte durch die Methode der BIA außer Acht gelassen werden darf. Insgesamt ist von einem positiven Einfluss der Behandlung mit Wachstumshormon auf die Entwicklung der Magermasse, der Fettmasse und des Gesamtkörperwassers zu berichten, wobei sich erst nach Berechnung der prozentualen Werte der LBM und des TBW signifikante Unterschiede ergaben. Diese Entwicklung spricht für eine Normalisierung der Körperzusammensetzung durch eine Langzeittherapie mit Wachstumshormon. Der entsprechend des Schrifttums (30, 124, 146) zu erwartende Anstieg des Extrazellulärvolumens war nicht nachzuweisen. Ein Bezug auf das Körpergewicht durch die Berechnung des prozentualen Anteils der Körpermassen wäre insbesondere bei Langzeituntersuchungen, in denen Veränderungen des Körpergewichtes naheliegend sind, wünschenswert und zu überdenken. Sie würden die Angaben körperlicher Parameter besser veranschaulichen.

#### **6.4.4. Begleiterkrankungen**

##### **6.4.4.1. Arterielle Hypertonie**

Eine arterielle Hypertonie bestand bei mehreren Patienten bereits zu Beginn der Zulassungsstudie. Im Studienverlauf zeigte sich eine Zunahme der Patienten mit zu hohen Blutdruckwerten (s. 5.5.1. Arterielle Hypertonie, Tab. 48) in beiden Gruppen, wobei diese bis zum Zeitpunkt 1 in Gruppe A überwog. Bis zum Ende der Studie kam es ohne die Substitution von Wachstumshormon deutlich häufiger zur Manifestation einer arteriellen Hypertonie.

Patienten mit GHD neigen zur arteriellen Hypertonie (14, 18, 68, 107) Dabei diskutieren G. Johannsson und J.-O. Johannsson (68) als Grundlage der erhöhten Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Erwachsenen mit GHD eine erhöhte Sympatikusaktivität bei niedriger Konzentration von Nitrid Oxid. Sie verweisen auf die Erhöhung des Stickoxid durch die Behandlung mit GH, wodurch der periphere Widerstand und somit der diastolische Blutdruck sinkt. Bengtsson und Rosen (14, 107) führen diesen Effekt auf einen möglichen direkten oder indirekten Einfluss des IGF 1 auf die Steigerung der endothelialen Produktion von Stickoxid mit konsekutiver Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstandes und Senkung des Blutdruckes zurück. Dieser Effekt erklärt, dass durch die Behandlung mit Wachstumshormon überwiegend der diastolische Blutdruck beeinflusst wird. Im Schrifttum fanden sich jedoch auch

Berichte über eine fehlende Beeinflussung des Blutdruckes durch die Behandlung mit Wachstumshormon (134).

Zusammenfassend wird eine positive Beeinflussung des Blutdruckes durch die Behandlung mit Wachstumshormon verzeichnet. Dabei weist die deutlichere Zunahme der manifesten Erkrankung in der nicht behandelten Gruppe darauf hin, dass Patienten von einer Substitutionsbehandlung profitieren und in geringerem Maße zur arteriellen Hypertonie neigen als wachstumshormoninsuffiziente Patienten. Dieser Effekt der Substitutionsbehandlung trägt neben der Normalisierung anderer metabolischer Parameter zur Normalisierung des kardio- und zerebrovaskulären Risikoprofils bei.

#### **6.4.4.2. Knochendichte und Frakturen**

Dem Wachstumshormon kommt neben anderen Hormonen wie z. B. Schilddrüsenhormon, Parathormon und gonadalen Steroiden eine wichtige Bedeutung beim Wachstum und beim Knochenstoffwechsel zu. Zum einen entfaltet Wachstumshormon seine Wirkung auf den Knochen über IGF 1, dessen Bildung in der Leber durch Wachstumshormon stimuliert wird, zum anderen wirkt Wachstumshormon direkt auf den Knochen. Zusätzlich sind auch Knochenzellen selbst in der Lage, die Wachstumsfaktoren IGF 1 und IGF 2 zu bilden. Die Wirkung von Wachstumshormon und den Wachstumsfaktoren auf den Knochen besteht in einer Wirkung auf osteoblastische und osteoklastische Funktionen, wodurch Wachstumshormon den Knochenauf- und -abbau positiv beeinflusst. (58, 146)

Die Beobachtung von Kindern mit einem Mangel an STH hat gezeigt, dass diese nicht nur ein vermindertes Längenwachstum, sondern auch eine im Verhältnis zu ihrer Altersgruppe geringere Knochenmasse aufweisen (146). Bei Patienten, die erst im Erwachsenenalter eine Wachstumshormoninsuffizienz entwickelten, kann man davon ausgehen, dass diese in ihrer Jugend bei normalem Längenwachstum einen stabilen Knochen ausbilden konnten. Trotz dieser Tatsache beschreiben mehrere Autoren (15, 76, 92, 105, 106, 146) eine erniedrigte Knochenmineraldichte bei Erwachsenen mit GHD, zum Teil mit Hinweisen auf ein erhöhtes Frakturrisiko. Neben dieser eher allgemeinen Aussage berichten Bouillon et al (19), dass hinsichtlich der Knochendichte kein Unterschied zwischen Patienten mit isoliertem GHD oder multiplen hypophysären Ausfällen und GHD besteht. Außerdem berichten sie von einem Zusammenhang zwischen Knochendichte und dem Alter, in dem die hypophysäre Insuffizienz auftritt. Dabei fanden sie heraus, dass die Minderung der Knochendichte im Altersvergleich bei einem Beginn des Wachstumshormonmangels nach dem 50. Lebensjahr nicht mehr so deutlich hervor tritt. Wüster (146) konnte zeigen, dass die Minderung des

Mineralsalzgehaltes bei GHD zuerst den trabekulären Knochen und somit den distalen Unterarm und die Wirbelsäule betrifft. All diese Beobachtungen waren Anlass, die Knochenstruktur unter den Bedingungen der Wachstumshormontherapie genauer zu betrachten, weshalb nach Zulassung des Wachstumshormons zur Behandlung Erwachsener mit GHD eine Vielzahl von Studien die Beobachtungen zu Veränderungen im Bereich des Knochens während der Therapie einschlossen. Hier fanden sich fast überall ähnliche Ergebnisse. Durch die Substitutionsbehandlung kommt es zu einem Anstieg der Marker für Knochenresorption und Knochenbildung (6, 16, 17, 92, 142, 146), wobei in der ersten Zeit der Ersatztherapie für ca. 6 Monate der Knochenkatabolismus überwiegt, so dass nach dieser Zeit niedrigere Knochendichten verzeichnet wurden als zu Beginn der Therapie. Im Verlauf, schon nach 1,5 Jahren, besonders jedoch bei Langzeittherapie über 4 Jahre, kam es zu einem Überwiegen des Knochenanabolismus mit Zunahme des Knochenmineralsalzgehaltes und der Knochendichte (6, 28, 48, 53, 71, 76, 104, 137, 142, 146). Dieser Therapieeffekt kommt besonders unter dem Gesichtspunkt eines erhöhten Risikos für Frakturen bei Patienten mit einem Wachstumshormondefizit zum Tragen. Rosen fand bei diesen Patienten eine dreifach erhöhte Frakturfrequenz (106), auf einem Workshop berichtete er darüber, dass Frauen mit einem IGF 1 im untersten altersentsprechenden Quartil ein ca. 60% höheres Risiko haben, mit Oberschenkel- und Vertebrafrakturen zu erkranken als Frauen mit einem höheren IGF 1-Spiegel. In diesem Zusammenhang wird auch wiederholt Wüster (146) zitiert, der ebenso eine erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Patienten mit GHD beschrieb. Aufgrund dieser Datenlage ist die Erwartung, dass die Substitution von Wachstumshormon zu einer Reduktion der Frakturhäufigkeit bei initial wachstumshormoninsuffizienten Patienten führt, naheliegend. Diesbezüglich fand sich in der Literatur gelegentlich die These, genauere Langzeitstudien lagen nicht vor.

Im Rahmen der Zulassungsstudie und im weiteren Verlauf galt die Bestimmung der Knochendichte nicht als Beobachtungskriterium, so dass die Werte retrospektiv nur zum Teil erfasst wurden.

Die Werte unserer Untersuchung sind unvollständig (s. 6.3.3. Zu den Parametern), wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Etwas aufschlussreicher ist die prozentuale Verteilung der vorliegenden Daten gemäß WHO-Kriterien. Sie lässt Tendenzen in der Entwicklung der Knochendichte erkennen. Eine Bewertung der Daten erfolgte anhand der T-Werte.

Während der gesamten Beobachtungszeit wurde in der behandelten Gruppe eine Zunahme des prozentualen Anteils der Patienten mit einer normalen Knochendichte bei Abnahme der Patienten mit einer Osteoporose verzeichnet. Der prozentuale Anteil der

mit einer Osteopenie erkrankten Patienten sank unter Substitutionsbedingungen bis zum Zeitpunkt 1 und stieg bis zum Ende der Studie wieder fast auf das Ausgangsniveau. Diese Entwicklung lässt darauf schließen, dass es durch die Behandlung mit Wachstumshormon bei mehreren Patienten zu einer Zunahme der Knochendichte kam.

In Gruppe B stellt sich die Situation anders dar. Hier kam es während des ersten Jahres unter Substitutionsbedingungen zu einem Anstieg des Anteils der Patienten mit einer normalen Knochendichte, einem Abfall der an einer Osteopenie erkrankten und einer geringen Zunahme der Patienten mit einer Osteoporose. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine tendenziell schlechtere Entwicklung nach Beendigung der Therapie mit Verminderung der Patientenzahl mit normaler Knochendichte unter das Ausgangsniveau sowie einer leichten Zunahme der Patienten mit einer Osteopenie bei deutlicher Zunahme der Osteoporose (s. 5.5.5. Knochendichte, Tab. 55).

Aufgrund der geringen Patientenzahl insbesondere in Gruppe B bei deutlichem Missverhältnis der Patientenzahlen zwischen den Gruppen müssen diese Werte hinsichtlich der Repräsentativität zurückhaltend betrachtet werden. Dennoch bestätigen die Tendenzen den im Schrifttum vielfach beschriebenen positiven Effekt einer Wachstumshormontherapie auf die Veränderung des Knochenstoffwechsels mit Dominanz der knochenanabolen Abläufe unter Langzeittherapie.

Frakturen traten in Gruppe A häufiger auf, als in Gruppe B (s. 5.5.6. Frakturen, Tab. 59).

Interessant ist hier, dass in Gruppe A während der Behandlung mit Wachstumshormon bei einem Patienten atraumatische Frakturen (BWS und LWS) aufgetreten waren.

Da keine Statistiken zur Häufung von Frakturen in der Normalbevölkerung vorliegen, lässt sich nach diesen Erfassungen schwer eine Zuordnung zu Risikoverteilungen vornehmen.

Unerwartet ist jedoch die Häufung der traumatischen Frakturen in Gruppe A. Auch die Genese der atraumatischen Frakturen in Gruppe A ist nicht sicher zu klären, da der Anteil der Patienten mit einer Osteoporose in Gruppe B deutlich höher lag als in Gruppe A. Bei dem geringeren Vorkommen der Osteoporose in Gruppe A kommt eine zufällige Häufung der atraumatischen Frakturen in dieser Gruppe genauso in Betracht wie etwa eine höhere körperliche Aktivität bei besserem psychischen Wohlbefinden oder auch die kontinuierliche ärztliche Beobachtung, worauf schon die Anzahl der Knochendichtemessungen hinweist.

Zusammenfassend ist im Trend ein positiver Effekt der Wachstumshormontherapie auf den Knochenstoffwechsel bei Langzeitbehandlung zu erkennen. Durch die Substitutionsbehandlung war eine Zunahme der Knochendichte bei Patienten mit GHD

zu erfassen, was auf die Mitwirkung des Hormons beim Knochenremodeling mit Steigerung des Knochenmineralgehaltes und der Knochenmineraldichte zurückzuführen ist. Ein sicherer Einfluß auf die Frakturhäufigkeit lässt sich nicht erkennen.

#### **6.4.4.3. Zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Vielen Veröffentlichungen ist eine Beeinträchtigung der Herzleistung und –funktion auf der Basis von Veränderungen der Herzwand– und Septumdicke, der Kontraktilität und des peripheren Widerstandes bei Patienten mit GHD zu entnehmen (36, 112, 143). Zusätzlich finden sich Angaben zu einer generell erhöhten Mortalität bei Patienten mit Wachstumshormonmangel (12, 75), wobei diese von verschiedenen Autoren (14, 18, 24, 31, 34, 45, 46, 63, 72, 107, 108) in der Hauptsache kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben wird. Dabei berufen sich fast alle Autoren auf retrospektive Langzeitstudien aus Schweden, bei denen die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Patienten mit GHD fast doppelt so hoch war wie die der allgemeinen Bevölkerung. In einer Zusammenfassung verschiedener Studien berichtet Rosen über zwei Untersuchungen aus den USA, in denen sich eine reduzierte Sterblichkeit wachstumshormoninsuffizienter Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen fand (108). Bei der einen dieser Studien wird jedoch die fehlende statistische Signifikanz, bei der anderen werden eine inadäquate Zielstellung der Untersuchung (Lebenszeit nach Operation von Hypophysentumoren und nicht Effekt einer hypophysären Insuffizienz auf die Lebenszeit) und die fehlende Überprüfung der hypophysären Funktion bei Einschluss von Patienten mit einem seit der Kindheit bestehenden Wachstumshormonmangel nach der Operation von Hypophysentumoren bemängelt, so dass die Ergebnisse dieser Untersuchungen sehr differenziert zu bewerten sind.

Eine neuere Studie beschreibt den Vergleich zwischen 1411 Patienten mit einer hypophysären Insuffizienz und einer Kontrollgruppe aus der normalen Bevölkerung. Zusätzlich erfolgte bei dieser Untersuchung ein Vergleich mit 289 Patienten, die Wachstumshormon substituierten. Bei diesen Untersuchungen fanden Svensson et al. (126) keine erhöhte Sterblichkeit für die substituierte Gruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung. Hier beobachteten sie eine reduzierte Rate von Myokardinfarkten, jedoch eine Tendenz zur Steigerung zerebrovaskulärer Ereignisse. Der Vergleich hypophysär insuffizienter Patienten mit Wachstumshormon- und ohne Wachstumshormonsubstitution wies auf eine erhöhte Sterblichkeit der nicht behandelten Gruppe mit einer erhöhten Rate von Herzinfarkten hin.

Weitgehende Übereinstimmung findet sich bei der Auswertung kardiovaskulärer Probleme unter den Bedingungen der hypophysären Insuffizienz, wobei davon

ausgegangen wird, dass alle Patienten in konventioneller Weise substituiert sind. Beshyah (18) fasst die häufigsten von vielen Autoren beschriebenen Veränderungen bei Wachstumshormonmangel komprimiert in einer Tabelle zusammen:

- Veränderung der kardialen Struktur und Funktion: reduzierte Septumdicke, reduzierte links ventrikuläre posteriore Wanddicke, erniedrigte links ventrikuläre Masse, reduzierter links ventrikulärer Durchmesser, erniedrigte Ejektionsfraktion in Ruhe, erniedrigte Belastungstoleranz
- abnormale belastungsinduzierte echokardiografische Veränderungen
- abnormale systolische Funktion bei Belastung
- abnormale diastolische Ruhefunktion
- Beeinträchtigung peripherer Arterien: erhöhte Intima-Media-Dicke der Carotiden, erhöhte Häufigkeit von Plaques im Bereich der Carotiden und der Femoralarterien, erhöhte Wandsteifigkeit der Carotiden, erniedrigte thorakoabdominale aortale Elastizität.

Hinsichtlich der kausalen Zusammenhänge zur Angiosklerose wurde auf die negativen Einflüsse durch den erhöhten Tonus des autonomen Nervensystems, eine erhöhte Aktivität des Fibrinogen und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (63, 72) sowie verminderte Produktion von Stickoxid (13, 107) hingewiesen. Auf eine myokardiale Ischämie neigung bei Patienten mit GHD weisen ST-Streckensenkungen bis zu 1 mV unter Belastung hin, die von Bengtsson (13) beschrieben wurden.

Diese Veränderungen der Herzstruktur, –funktion und –leistung sowie der Gefäße erklären die Häufung kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen. Die kardialen Auffälligkeiten sollen sich unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Wachstumshormonmangels und geschlechtsunabhängig manifestieren, während das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Frauen höher als bei Männern und vom Zeitpunkt des Auftretens des GH-Mangels abhängig zu sein scheint (je früher die hypophysäre Insuffizienz, desto höher das Risiko) (25).

Eine adäquate Substitution von Wachstumshormon verbessert die Vor- und Nachlast, die Kontraktilität, die systolische und diastolische Funktion, die Gewebeperfusion, die linksventrikuläre Masse und somit die Herzleistung insgesamt (31, 38, 55, 112, 134).

Erklärt werden diese Wachstumshormoneffekte durch:

- Anstieg des Kalzium-Spiegels intrazellulär und an kontraktilen Filamenten mit Senkung des peripheren Widerstandes und somit effektiverer Herzarbeit (64)
- Veränderung der Fibrinogen und der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor –Aktivität (63, 72)

- direkte Wirkung von GH und IGF 1 auf das Herzgewebe durch Ausbildung von Rezeptoren durch kardiale Volumenbelastung und Produktion von IGF 1 im Herzgewebe (64)
- Steigerung Erythropoese durch GH und somit Steigerung der Sauerstoffkapazität und des Plasmavolumens (31)
- unspezifische Einflüsse des Wachstumshormons die eine Reduktion kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren (Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, veränderte Körperzusammensetzung und psychisches Wohlbefinden) bewirken können (14, 18, 22, 46, 107, 127).

Unsere Auswertung stützt sich auf gesicherte Angaben zu definierten vaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt. Eine Patientin der Gruppe A hatte bereits vor Beginn der Zulassungsstudie einen Hirninfarkt erlitten (Sheehan-Syndrom mit kompletter Hypophysenvorderlappeninsuffizienz seit 24. Lebensjahr, unbehandelte Hyperlipidämie, BMI bei Studienbeginn 38,01, Hirninfarkt im 36. Lebensjahr, fast keine neurologischen Defizite), im Verlauf der Studie bekam diese Patientin eine Mehrgefäß-KHK mit PTCA und Stentimplantation. Ein weiterer Patient dieser Gruppe hatte noch vor Beginn der Hormonsubstitution einen Myokardinfarkt (im 30. Lebensjahr transsphenoidale OP wegen eines Cushing-Syndroms mit nachfolgender kompletter Hypophyseninsuffizienz, unbehandelte Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt im 33. Lebensjahr).

Eine nicht in die Vergleichsstudie einbezogene Patientin (kein „Matched“-Partner) erlitt nach Beendigung der Zulassungsstudie unter den Bedingungen der Wachstumshormoninsuffizienz einen Hirninfarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri posterior (26. Lebensjahr transcranielle OP an einem Chordom mit kompletter Hypophyseninsuffizienz, unbehandelte Hyperlipidämie, 55. Lebensjahr Hirninfarkt mit Einblutung nach einem Jahr und symptomatischer Epilepsie). Andere definierte Ereignisse waren während der Studie bei keinem Patienten zu verzeichnen.

In der beobachteten Patientengruppe war von Zeitpunkt 0 bis 2 keines der definierten Ereignisse zu erfassen, so dass entsprechend unserer Kriterien kein Einfluss einer Substitution oder Nichtsubstitution auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität besteht. Wegen des für eine derartige Einschätzung wohl noch zu kurzen Beobachtungszeitraumes, der noch zu geringen Patientenzahl und des nicht so hohen Alters ist dieses Ergebnis allerdings nicht grundsätzlich verallgemeinerungsfähig und endgültig.

Bei Betrachtung aller erfassten Ereignisse der ITT-Gruppe auch vor Beginn der Zulassungsstudie incl. der KHK ergibt sich der Hinweis auf eine leicht erhöhte Inzidenz

für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Wachstumshormonmangel. Hier ist bemerkenswert, dass die Substitutionsbehandlung bei keinem Patienten zur Manifestation eines Schlaganfalles oder eines Herzinfarktes geführt hat und dass bei den beschriebenen Patienten der Gruppe A kein Rezidiv aufgetreten ist. Auffällig ist ebenso das für vaskuläre Erkrankungen niedrige Alter der Patienten (33, 36 und 55 Jahre), was die These der frühzeitigen Angiosklerose bei Wachstumshormonmangel unterstützt. Aufgrund des bei allen beschriebenen Patienten in verschiedener Ausprägung bestehenden Risikoprofils (Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie) ist am ehesten davon auszugehen, dass die Manifestation von Schlaganfällen oder Herzinfarkten auf eine Kombination aus GHD und der im Rahmen des Defizits negativ beeinflussten metabolischen Parameter zurückzuführen ist, was die Beobachtungen anderer Autoren (14, 18, 22, 46, 107, 127) bestätigt.

Insgesamt lassen die Ergebnisse unserer Untersuchung ohne definierte Ereignisse in der „gematchten“ Patientengruppe während der Beobachtungszeit bei erfassten Ereignissen im Vorfeld der Studie bzw. in der ITT-Gruppe lediglich einen positiven Effekt der Wachstumshormonsubstitution vermuten, der möglicherweise auf die positive Beeinflussung metabolischer Parameter sowie der körperlichen und psychischen Konstitution durch die Substitutionsbehandlung zurückzuführen ist. Eine genauere Stellungnahme lässt der Rahmen dieser Untersuchung (Patientenzahl, Beobachtungszeit, Altersverteilung) nicht zu.

Für eine reale Beurteilung einer Beeinflussung kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen durch Wachstumshormon wären größer angelegte Vergleichsstudien über einen deutlich längeren Zeitraum mit regelmäßigen Kontrollen von BMI, Körperzusammensetzung, Laborparametern, EKG, Echokardiografie, Doppler der Carotiden und neurologischem Status notwendig.

#### **6.4.4.4. Psychische Erkrankungen und Epilepsie**

Aus den Erhebungen zum psychischen Wohlbefinden durch psychometrische Skalen ist bekannt, dass sich Patienten mit GHD psychisch und körperlich häufiger beeinträchtigt fühlen als die allgemeine Bevölkerung (73). Die zu diesen Erhebungen genutzten standardisierten Fragebögen berücksichtigen keine psychischen Erkrankungen. Erkrankungen wie Neurosen oder Psychosen sind Begleiterkrankungen, die unter Umständen durch den Wachstumshormonmangel ausgelöst oder negativ beeinflusst werden könnten. Ebenso ist von einer Beeinflussung der Lebensqualität und der Lebenssituation durch psychische Erkrankungen oder eine Epilepsie auszugehen.

In Gruppe A waren schon zu Beginn der Wachstumshormontherapie 1 Patient an einer Depression und 1 Patient an einer bipolaren Psychose erkrankt und medikamentös behandelt. Weitere psychische Erkrankungen traten in der behandelten Gruppe während des Beobachtungszeitraumes nicht auf. In Gruppe B standen zu Beginn der Studie zwei Patienten unter antidepressiver Therapie, eine weitere depressive Erkrankung manifestierte sich, bis zum Zeitpunkt 1 (unter Behandlung mit GH) und zwei weitere im weiteren Beobachtungszeitraum.

Diese Beobachtungen könnten darauf hinweisen, dass Wachstumshormon einen protektiven Einfluss bezüglich psychischer Erkrankungen hat. Diese These wird durch Ergebnisse anderer Autoren unterstützt. Bereits 1994 berichtete Jarrett über eine signifikant niedrigere nächtliche Sekretion von Wachstumshormon bei Patientinnen mit Depressionen (65). In anderen Untersuchungen fanden sich niedrigere IGF 1-Spiegel bei Patienten mit Depressionen (56, 123). Möglicherweise ist dieser protektive Effekt von GH im Zusammenhang mit einer zerebralen Wirkung des Hormons insbesondere auf Teile des limbischen Systems, durch das emotionale Vorgänge beeinflusst werden, vereinbar (73). Dieser Zusammenhang könnte den beobachteten Trend einer Zunahme von depressiven Erkrankungen unter den Bedingungen des GH-Mangels erklären.

Weitere Erklärungsansätze wären die von Patienten mit GH-Defizit häufiger berichteten Schlafstörungen oder die bessere physische Verfassung durch die Substitution, die sich wie später beschrieben, ähnlich wie in vergleichbaren Studien (68, 73, 87) auch in unserer Untersuchung bei den Patienten der Gruppe A zeigte. Im Schrifttum wird auch auf die zusätzliche Beeinflussung depressiver Erkrankungen durch das noradrenerge System hingewiesen (27), nur Zenker (147) sah keine Zusammenhänge. Insgesamt scheint die Substitution von Wachstumshormon psychische Prozesse jedoch positiv zu beeinflussen.

An einer Epilepsie waren zu Beginn der Untersuchung in Gruppe A zwei Patienten und in Gruppe B vier Patienten erkrankt. Neuerkrankungen traten im Beobachtungszeitraum in beiden Patientengruppen nicht auf. Angaben zur Genese und Art der Epilepsie liegen nicht vor. Im Schrifttum fanden sich keinerlei Veröffentlichungen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Epilepsie und GH-Defizit bzw. GH-Substitution.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen eine positive Beeinflussung psychischer Prozesse durch die Behandlung mit Wachstumshormon erkennen, für eine gesicherte Interpretation wären jedoch größere Studien mit dem Hintergrund der Klärung des Einflusses von Wachstumshormon auf psychische Faktoren und Abläufe nötig. Für eine direkte Beeinflussung der Epilepsie durch Wachstumshormon ergab sich kein Hinweis.

#### 6.4.4.5. Neoplasien

GH und IGF 1 sind proliferationsfördernde und mitogene Substanzen, während IGF-BP 3 die Apoptose fördert (66, 82, 115, 130). Von Untersuchungen akromegaler Patienten weiß man, dass diese eine Neigung zu gutartigen Schilddrüsenknoten sowie zu Polypen und Karzinomen des Kolons aufweisen (66). Auch eine erhöhte Inzidenz der benignen Prostatahyperplasie wurde beobachtet (54). Des Weiteren konnten bei Patienten mit Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinom erhöhte IGF 1-Spiegel nachgewiesen werden (35, 66, 115). Aufgrund der mitogenen Wirkung war zu Beginn der Behandlung Erwachsener mit GH die Provokation tumorösen Wachstums oder von Malignomen nicht sicher auszuschließen.

In dieser Untersuchung wurde die GH-Therapie bei einem Patienten nach 4 Jahren beendet, weil ein malignes Melanom aufgetreten war. Dieser Patient konnte wegen der Spritzzeit unter 5 Jahren nicht in die Auswertung einfließen. Bei der Beobachtung des Patienten während der folgenden Jahre ergaben sich Hinweise auf mehrere Naevuszellnaevi unklarer Dignität, die entfernt wurden. Die histologischen Untersuchungen erbrachten jeweils den Befund eines prämaligen Naevus.

Weitere maligne Erkrankungen wurden bei keinem der 51 ausgewerteten „matched-pairs“ oder der ITT-Gruppe verzeichnet. Aus unserer Sicht ist allerdings auch für solche Beurteilungen ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig. Die vielfältigen Ergebnisse anderer Veröffentlichungen und Erhebungen, auch bei Kindern, bei denen sehr viel längere Erfahrungen mit bis zu 31 Jahren (131) der Hormonsubstitution (zum Teil noch mit aus Leichenhypophysen gewonnenem Hormon) bestehen, weisen jedoch darauf hin, dass die Behandlung mit GH bei adäquater Dosierung nicht zur Erhöhung des Risikos für bösartige Neubildungen führt (35, 54, 62, 66, 81, 82, 86, 88, 115, 118, 130, 148). Dies wird überwiegend auf ein ausgewogenes Verhältnis von IGF 1 als mitosefördernd und IGF-BP 3 als apoptosefördernd zurückgeführt, wobei eine Erhöhung des Karzinomrisikos bei hohen IGF 1-Spiegeln und niedrigen IGF-BP 3-Spiegeln vermutet wird (7, 35, 82, 115). Die Häufung von Komplikationen bei Patienten mit Akromegalie, zu denen auch eine erhöhte Inzidenz von Colonpolypen und -karzinomen zählt, wurden im Zusammenhang mit der oft jahrelangen IGF 1-Exposition gesehen (50). Hinsichtlich eines Endometriumkarzinoms wurde ein erhöhtes Risiko bei Frauen mit hohen IGF 2-Spiegeln und niedrigem IGF-BP 3 beschrieben (98). In ähnlicher Weise fand sich ein Bericht über ein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinom bei erhöhten IGF 2-Spiegeln (62). Lin et al. fanden, dass das Risiko, an einem Pankreas-Karzinom zu versterben, bei IGF 1 und IGF-BP-3-Spiegeln im Bereich der

altersentsprechenden obersten Quartil steigt (83). Prostatakarzinome traten häufiger bei hohen IGF 1-Spiegeln und niedrigem IGF-BP 3-Spiegel auf (82).

Zusammenfassend waren bei dieser Untersuchung keine Hinweise für ein höheres Risiko der Manifestation von bösartigen Neubildungen unter den Bedingungen einer adäquaten Wachstumshormonsubstitution (IGF 1-Wert orientiert am altersentsprechenden 50. Perzentil-Wert) zu erfassen.

#### **6.4.5. Resttumoren und Rezidive von Hypophysentumoren unter Therapie**

Bei dieser Untersuchung wurden Resttumoren als solche verzeichnet, wenn diese in Befunden der bildgebenden Diagnostik beschrieben waren, als Rezidiv wurden Angaben zur Vergrößerung des Tumors, zu einer erneuten Raumforderung im Bereich der Hypophyse oder eine erneute Operation/Bestrahlung im Bereich der Hypophyse gewertet. Dabei war die Datenerfassung eingeschränkt möglich, weil die bildgebende Diagnostik nicht zur Routinediagnostik gehörte und somit nicht bei allen Patienten Befunde vorlagen. Befunde der bildgebenden Diagnostik fehlen zu allen 3 Zeitpunkten bei 26 Patienten der Gruppe A und 15 Patienten der Gruppe B.

Bei einem großen Teil der Erwachsenen mit einer Wachstumshormoninsuffizienz ist die Ursache der Erkrankung ein Hypophysentumor selbst und/oder dessen Therapie (Operation/Bestrahlung) oder ein sellanaher Tumor. Dies trifft auch für die Patienten unserer Untersuchung zu (s. 4.1.4. Patientenbeschreibung, Tab. 4 – Ursache GH-Mangel/Resttumor). Bis zum Zeitpunkt 1 ergaben sich keine Veränderungen. Im weiteren Verlauf zeigte sich die Anzahl der Resttumoren unter spezifischen Therapiemaßnahmen in beiden Gruppen rückläufig (s. 5.5.10. Resttumor, Tab. 62).

In Gruppe A wurden bei 4 Patienten (7,8 %) in der Zeit zwischen 36 und 71 Monaten nach Therapiebeginn Tumorrezidive erfasst. Dabei waren bei 3 dieser Patienten bereits vor Beginn der Therapie Resttumoren bekannt, die entsprechend den Befunden der bildgebenden Diagnostik bis Zeitpunkt 1 konstant waren. Drei der Patienten wurden erneut operiert. Bei einem Patienten war der Befund nach konventioneller Strahlentherapie bis zum Ende der Studie konstant. Für die therapeutische Intervention wurde die Behandlung mit GH jeweils für kurze Zeit unterbrochen und anschließend meist in niedrigerer Dosierung fortgeführt, bei einer Patientin war der Tumor nach 71 Monaten der Behandlung mit Wachstumshormon aufgetreten, sie beendete die Therapie.

In Gruppe B traten nach Beendigung der Therapie mit Wachstumshormon bei 10 Patienten (19,6%) Rezidivtumoren auf. Bei 8 dieser Patienten waren zu den Zeitpunkten 0 und 1 Resttumoren bekannt. Die Rezidive waren 21 bis 101 Monate nach Beginn der

Behandlung mit Wachstumshormon aufgetreten. 6 Patienten wurden einer operativen Intervention zugeführt, davon wurde 1 Patient 2 mal operiert und einer dieser Patienten erhielt nach der OP eine Strahlentherapie. Bei einem der 10 Patienten erfolgte eine konventionelle Strahlentherapie, bei einem weiteren die Punktion einer raumfordernden Zyste, ein Patient wurde mit Dopamin-Agonisten behandelt, bei einem der Patienten verhielt man sich abwartend, im Beobachtungszeitraum erfolgte keine therapeutische Intervention.

Zusätzlich wurde bei 2 Patienten, die wegen fehlender „matched“-Partner nicht in die Auswertung eingeschlossen waren, ein Rezidivtumor verzeichnet. Ein Patient der behandelten Gruppe erkrankte nach 89 Monaten der Therapie, ein Patient der nicht behandelten Gruppe nach 27 Monaten, somit 15 Monate nach Beendigung der Zulassungsstudie. Bei beiden Patienten war zu allen 3 Zeitpunkten ein Resttumor zu verzeichnen. Der Patient der Gruppe A erhielt nach einer OP des Rezidives eine Strahlentherapie, der Patient der Gruppe B wurde nur bestrahlt.

Die Beobachtung, dass unter der Behandlung von Wachstumshormon nicht mehr Rezidivtumoren oder Tumorneubildungen im Bereich der hypophysären Region auftreten, findet sich auch im Schrifttum bestätigt. Einer Aufarbeitung der KIMS-Datenbank, der auch unsere Patienten entstammen, war bezüglich der Rezidive von nicht sezernierenden Adenomen und Kraniopharyngeomen zu entnehmen, dass es auch in dieser großen Patientengruppe von 8000 Patienten aus 27 Ländern nicht zu einer Zunahme von Tumorrezidiven unter den Bedingungen der Substitution gekommen ist (90). In ähnlicher Weise berichteten Arslanian et al. 1985 (4) und Hatrick et al. 2002 (57), dass die Behandlung mit Wachstumshormon nicht mit einer erhöhten Rezidivrate von Hypophysentumoren assoziiert ist. Ebenso fand sich bei der Beobachtung von Kindern mit zerebralen Tumoren kein Hinweis auf die Provokation von Rezidivtumoren durch die GH-Substitution (96, 97, 100, 117, 131). Auch eine erhöhte Häufung von Rezidiven einer akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern (96) oder gastrointestinaler Tumoren (132) wurde nicht erfasst. Jedoch fand sich eine Fallbeschreibung, bei der eine 16 jährige Patientin wegen eines intrakraniellen Germinoms bestrahlt und anschließend wegen eines Wachstumshormonmangels substituiert worden war. Bei dieser Patientin wurde unter Substitution nach 23 Jahren ein Rezidiv des Germinoms festgestellt (79). Der kausale Zusammenhang bleibt offen, aufgrund der allgemeinen Daten liegt der Rückschluss auf eine direkte Wirkung des Hormons nicht sehr nahe.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass diese Hormontherapie in Europa noch nicht sehr lange zugelassen ist und dass selbst die aktuellsten Daten aus Deutschland maximal 16

Jahre der Beobachtung bei Erwachsenen beinhalten können. Lediglich bei Kindern sind Schlussfolgerungen über einen längeren Zeitraum möglich, weil hier schon länger eine Behandlung mit Wachstumshormon erfolgte. Swerdlow (131) beobachtete in der Zeit von 1965 bis 1996 1071 Kinder mit einer Wachstumshormoninsuffizienz nach Radiotherapie wegen eines Hirntumors. 180 dieser Kinder wurden im Zeitraum von 1965 bis 1996 mit Wachstumshormon behandelt (genaue Angaben zur Dauer der Therapie liegen nicht vor) und mit 891 wachstumshormoninsuffizienten Kindern verglichen.

Die meisten der anderen Anwendungsbeobachtungen beziehen sich auf kürzere Zeiträume zwischen 12 Monaten und 6, im Maximum 13 Jahren und kleinere Patientengruppen mit 34 bis 545 Patienten (4, 57, 94, 96, 100, 117, 132). Zur Beobachtung gelangten bei diesen Untersuchungen Patienten mit zum Teil malignen Hirntumoren, Hypophysentumoren, Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes und malignen Tumoren anderer Genese. Aus all diesen Untersuchungen, auch der über 31 Jahre geführten Studie geht hervor, dass eine Behandlung mit Wachstumshormon nicht mit einer erhöhten Tumorrezidivrate assoziiert ist.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage und unserer Ergebnisse ist nicht von einem höheren Risiko für Rezidivtumoren im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus während der kontrollierten Wachstumshormonsubstitution auszugehen. Untersuchungen, die längere Beobachtungszeiträume und größere Patientenzahlen einschließen, bleiben abzuwarten.

#### **6.4.6. Lebensqualität anhand psychometrischer Skalen und Lebenssituation**

Wie alle Hormone ist auch Wachstumshormon ein Hormon, das die verschiedensten Auswirkungen auf den Organismus hat. Neben den bereits beschriebenen somatischen Effekten, die sich über klinische Messungen bestimmen lassen, besteht auch eine Beeinflussung der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens. Von J.-O. Johansson et al. und G. Johannsson et al. (68, 73) werden Studien zitiert, bei denen nachgewiesen wurde, dass Patienten mit Wachstumshormonmangel eine schlechtere Lebensqualität als die Normalbevölkerung aufweisen. Sie leben öfter in sozialer Isolation, was auch in der geringeren Anzahl der verheirateten Patienten und der Führerscheinbesitzer bei GH-insuffizienten Patienten Ausdruck findet, sie sind körperlich weniger mobil, leiden an Schlafstörungen und verstärkter Müdigkeit, auch sind sie emotional instabil, unkonzentrierter und im Verhältnis häufiger krank als die Normalbevölkerung. In ähnlicher Weise berichten Preinfalk et al. (102) über eine Verminderung des subjektiven Wohlbefindens bei Patienten mit GHD. Des Weiteren

geben die Autoren an, dass Wachstumshormon insuffiziente Patienten häufiger alleinstehend und arbeitslos sind als gesunde Menschen.

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurden bei dieser Untersuchung die Fragebögen des Nottingham Health Profile (NHP), des „Quality of Life Assessment of GHD in Adults“ (QoL-AGHDA) und zur Erfassung der Lebenssituation genutzt (s. 4.2.1.1. Basisdiagnostik, C). Die Auswertung des NHP ergab bis zum Zeitpunkt 1 in beiden Gruppen ein deutliches Absinken des Summations-Scores, was die positiven Effekte der GH-Therapie signalisiert. Im Verlauf zeigte Gruppe A unter Fortführung der Therapie eine weiterhin sinkende Tendenz, während es in Gruppe B nach Beendigung der Therapie zu einem Anstieg des Scores bis knapp unter den Ausgangswert zu Zeitpunkt 0 kam. Zum Ende der Studie wiesen die Gruppen einen mit  $p=0,004$  hoch signifikanten Unterschied der Scores auf (s. 5.7.1. NHP, Tab. 65). Somit konnte in Gruppe A zum Zeitpunkt 2 ein signifikant besseres Befinden verzeichnet werden als in Gruppe B. Dieses Ergebnis wird durch den Score des zu Zeitpunkt 2 vorliegenden QoL-AGHDA bestätigt (s. 5.7.2. QoL-AGHDA, Tab. 67).

Im Schrifttum wurde über ähnliche Ergebnisse berichtet. Dabei werteten Pavel et al. (101) 3 Monate, Bengtsson et al. (9) 12 Monate, Strasburger (124) 18 Monate und lediglich Gibney (52) einen längeren Zeitraum von 10 Jahren aus. Strasburger (124) zeigte, dass die generelle Verbesserung der Lebensqualität auf allen Subskalen des NHP beruht, wobei die ausgeprägtesten Veränderungen im Bereich der emotionalen Stabilität und des Energieniveaus gefunden wurden. J. Johansson et al. (73) und G. Jahannsson et al. (68) heben die Stabilisierung in den Subskalen Energie, Emotion, Sozialleben, Kognition und Merkfähigkeit hervor. Diese interessanten Effekte werden zum einen im Zusammenhang mit der Normalisierung der Körperzusammensetzung, die wahrscheinlich einen Anteil an der Stabilisierung der Lebensqualität hat, zum anderen im Zusammenhang mit direkten zerebralen Faktoren diskutiert. Dabei ist naheliegend, dass eine höhere Muskelmasse bei gesunkener Fettmasse über eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit zur Verbesserung der Lebensqualität führt. Bei diesem Aspekt ist auch die bessere Zufriedenheit mit dem eigenen körperlichen Aussehen, die bei Beobachtungen von Patienten mit GHD unter Substitutionsbedingungen gefunden wurde, nicht zu vernachlässigen. Zusätzlich spielt hier die von mehreren Autoren beschriebene, mit der körperlichen Leistungsfähigkeit im Zusammenhang stehende Arbeitsfähigkeit eine große Rolle. Hier ist durch die Verbesserung der Arbeitskraft und die Möglichkeit der täglichen Arbeit ein erweitertes Spektrum der Sozialisation gegeben und natürlich liegt die Wahrscheinlichkeit eines erholsamen Schlafes nach einem

erfüllten Arbeitstag höher als nach einem Tag der körperlichen und geistigen Immobilität.

Ein weiterer, eventuell sogar wesentlicherer Faktor als die Normalisierung der „Body composition“ mit gegenseitiger Beeinflussung der Parameter der Lebensqualität untereinander ist offenbar ein direkter zerebraler Effekt von Wachstumshormon. GH überwindet die Blut-Hirnschranke ca. 15 Minuten nach Injektion (73), was zu einer Erhöhung der Konzentration von GH im Liquor führt. Zusätzlich konnten an verschiedenen Stellen des Gehirns GH-Rezeptoren nachgewiesen werden, die sich vor allem im Plexus choroideus, dem Hippocampus, dem Corpus amygdaloideum, dem Hypothalamus und der Hypophyse befinden. Hypothalamus, Corpus amygdaloideum und Hippocampus sind Teile des limbischen Systems, durch das unter anderem emotionale Vorgänge wie Wut, Motivation, Freude, Sexualität, Schlaf, Hunger, Durst, Angst, Aggression und Glück gesteuert werden. Diese Steuerung ist eng mit Kognition und Gedächtnis verknüpft. Dabei kommt den Mandelkernen (Corpora amygdaloidea) die Schlüsselposition des emotionalen Gedächtnisses zu. Damit finden sich alle Parameter der Beeinflussung der Lebensqualität, auch einige Parameter der Beeinflussung der Körperzusammensetzung in der Region mit der größten Häufung der GH-Rezeptoren, so dass der direkte Einfluss von GH auf die Lebensqualität über zerebrale Funktionen und Faktoren anzunehmen ist.

Aufgrund der Verbesserung der Lebensqualität und des körperlichen Wohlbefindens durch die Behandlung mit Wachstumshormon sind Veränderungen im Bereich der Lebenssituation naheliegend. Bei der Erfassung dieser Daten ist das bei dieser Studie zugrunde liegende Alter der Patienten mit einer Spanne zwischen 18 und 65 Jahren zu berücksichtigen. Die Möglichkeit des Vergleiches der Gruppen ist durch das Matching auch nach Alter der Patienten gewährleistet. Hinsichtlich der familiären Entwicklung (Familienstand, Zusammenleben und Kinder) ist jedoch neben dem Alter auch die berufliche Entwicklung zu berücksichtigen (z. B. Trend zur späteren Heirat bei Akademikern). Bezüglich der Lebenssituation fand sich in beiden Gruppen eine ähnliche Entwicklung mit Zunahme der Zahl der verheirateten und geschiedenen Patienten bei Verringerung der Zahl der ledig lebenden Patienten.

Unter der Fragestellung des Zusammenlebens stellte sich in Gruppe A bei Verminderung der mit Partner oder Eltern lebenden Patienten bis zum Zeitpunkt 2 eine Verschiebung zugunsten des Alleinlebens heraus. Auch in Gruppe B lebten zu Zeitpunkt 2 weniger Patienten mit ihren Eltern zusammen und 1 Patient mehr als zu Beginn der Studie allein, jedoch hatten sich im Verlauf der Jahre auch 2 Patienten mehr für ein Leben mit einem Partner entschieden.

Die Gesamtzahl der Kinder stieg bis zum Zeitpunkt 2 in Gruppe A um 8, in Gruppe B um 9 Kinder. Die Beobachtung, dass Patienten mit GHD seltener verheiratet waren (124), lässt sich hier nicht nachvollziehen. Die Veränderungen im Bereich des Familienstandes, des Zusammenlebens und der Anzahl der Kinder sind am ehesten mit dem Alter der Patienten und einer individuellen Entwicklung vereinbar, Einflüsse der Substitutionsbehandlung waren nicht zu erkennen.

Auch die Angabe einer häufigeren Vollzeitbeschäftigung unter Substitutionsbedingungen (73) ist mit den hier erhobenen Daten nicht nachvollziehbar. Die Anzahl der nicht beschäftigten Patienten hatte im Verlauf der Studie in beiden Gruppen abgenommen, ebenso die Anzahl der Vollzeitbeschäftigten. Diese Veränderungen sind überwiegend auf die Zunahme der Anzahl der Altersrentner und der vorzeitig berenteten Patienten zurück zu führen. Die Teilzeitbeschäftigungen nahmen in Gruppe A im Vergleich zu Zeitpunkt 1 bis zum Ende der Studie um einen Patienten zu, in Gruppe B sanken sie um einen Patienten, hinsichtlich der Studenten ergab sich bis zum Ende der Studie wie erwartet eine rückläufige Tendenz.

Aufgrund des Anstieges der Muskelmasse und des im NHP erfassten erhöhten Niveaus der Energie bei Regredienz der allgemeinen Beschwerden durch die GH-Behandlung lag die Annahme einer Steigerung der körperlichen Aktivität unter Substitutionsbedingungen nahe. Hier zeichnen sich in beiden Gruppen bis zum Zeitpunkt 1 positive Effekte ab. Auch im weiteren Verlauf ließen sich in beiden Gruppen ähnliche Tendenzen mit Zunahme der sitzenden Beschäftigungen, Abnahme der Spaziergänge und sportlichen Aktivität 2-5 mal pro Woche bei deutlicher Zunahme sportlichen Betätigung 2-3 mal pro Monat verzeichnen (s. 5.7.3.5. Körperliche Aktivität in der Freizeit, Tab. 72). Sichere Einflüsse der Substitutionsbehandlung sind also nicht zu erkennen.

Interessant ist jedoch die Erfassung der Zufriedenheit mit der Aktivität in der Freizeit. Bereits zu Beginn der Studie sind die Patienten der Gruppe A deutlich zufriedener mit ihrer Aktivität. Bis zum Zeitpunkt 1 nimmt diese Zufriedenheit in beiden Gruppen zu, wobei der Anstieg in Gruppe B etwas deutlicher ist. Im Verlauf der Beobachtung sank die Zufriedenheit in beiden Gruppen unter das Ausgangsniveau zu Zeitpunkt 0. Dabei demarkiert sich die Unzufriedenheit in Gruppe B klarer als in Gruppe A (s. 5.7.3.6. Zufriedenheit mit der Aktivität in der Freizeit, Tab. 73). Diese Werte entsprechen der Entwicklung der körperlichen Aktivität, jedoch nicht der aufgrund der realen Aktivität gemachten Beobachtungen, nach denen Gruppe B mindestens genau so aktiv ist wie Gruppe A. Hypothetische Erklärung wäre ein kritischerer Umgang der Patienten der Gruppe B mit sich selbst. Eine andere Betrachtungsweise scheint aufgrund der

Datenlage nicht möglich. Auch ein Zusammenhang mit der GH-Therapie kommt wohl nicht in Betracht, da zu Zeitpunkt 0 und 1 alle Patienten dieselben Grundvoraussetzungen hatten und diese Unterschiede bereits zu den genannten Zeitpunkten bestanden.

Somit ließ sich in keinem Bereich der Lebenssituation ein sicherer Einfluss der Substitutionsbehandlung verzeichnen. Die Lebensumstände scheinen bei den Patienten dieser Studie einen eher untergeordneten Einfluss auf das Befinden und die Lebensqualität zu haben.

Zusammenfassend fand sich eine beeindruckende Verbesserung der Lebensqualität während der Behandlung mit Wachstumshormon, die wahrscheinlich zu einem sehr großen Teil auf eine direkte zerebrale Wirkung des Hormons zurück zu führen ist und durch die Veränderungen der Körperzusammensetzung unterstützt wird. Im Bereich der Lebenssituation fanden sich keine sicher auf die Behandlung zurück zu führenden Veränderungen. Die Entwicklungen in diesem Bereich sind eher der individuellen Entwicklung und dem Alter der Patienten zuzuschreiben.

#### **6.4.7. Unerwünschte Ereignisse während der Substitutionsbehandlung**

Während der Zulassungsstudie für GH erfolgte eine genaue Aufzeichnung der beobachteten unerwünschten Ereignisse der Substitutionsbehandlung. Dabei wurden häufig Ödembildungen, Arthralgien, Myalgien, Parästhesien, Karpaltunnelsyndrom, Kopfschmerzen, Schwindel, Rückenschmerzen, Depressionen und Müdigkeit berichtet. Zusätzlich finden sich Angaben zu Diarrhoen, Übelkeit und Infektionen der oberen Atemwege. (91, 135, 143) In ähnlichem Umfang wurden unerwünschte Ereignisse bei den hier vorgestellten Patienten beobachtet (s. 5.8.1. Unerwünschte Ereignisse „PP-Gruppe“, Tab. 74). Häufiger wurden Ödeme, Arthralgien, Parästhesien angeführt. Bei einem Patienten kam es zur Hypakusis bei Ödem der Tuba Eustachii. Bei einigen Patienten waren mehrere der unerwünschten Ereignisse (bis zu 6) zu verzeichnen. Nach Beendigung der Zulassungsstudie wurden diese Probleme nicht mehr verzeichnet. Während der weiteren Beobachtungszeit wurden lediglich bei 2 Patienten Ödeme und bei 1 Patienten Gelenkschmerzen beobachtet. Diese sind am ehesten durch die vermehrte Flüssigkeitsrestriktion besonders zu Beginn der Therapie aufgrund eines überschießenden antinatriuretischen Effektes von STH (10, 135, 143) bei Patienten mit Wachstumshormonmangel zu erklären. Von einigen Autoren (66, 124) wurde beobachtet, dass Ödeme und in diesem Zusammenhang auftretende Gelenksbeschwerden überwiegend in den ersten Wochen der Behandlung auftraten und sich spontan oder

durch eine vorübergehende Dosisreduktion (meist 4 – 6 Wochen) besserten. Diese Beobachtung findet durch die eindrucksvolle Reduktion der unerwünschten Ereignisse nach Ablauf der Zulassungsstudie ihre Bestätigung. Ab Zeitpunkt 1 waren die Probleme des Behandlungsbeginnes nicht mehr zu fürchten, da die Patienten der Gruppe A die Therapie fortführten, zum anderen erfolgte eine Dosisoptimierung (in teils deutlich niedrigeren Dosen) mit dem Ziel eines IGF 1-Wertes im altersentsprechenden mittleren Referenzbereich.

Ein Patient der Gruppe A erkrankte im Beobachtungszeitraum mit einer interventionspflichtigen KHK. Ein Zusammenhang mit der Substitutionsbehandlung im Sinne eines unerwünschten Ereignisses der Therapie ist nicht anzunehmen. Andere „Adverse Events“ wurden für die beobachtete Gruppe nicht erfasst.

Neben der Auswertung der unerwünschten Ereignisse der 51 „matched pairs“ erfolgte die Auswertung der Ereignisse bei allen für die Untersuchung erfassten Patienten (s. 5.8.3. Unerwünschte Ereignisse „Safety-Gruppe“, Tab. 75). Hier war uns besonders wichtig, die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe A vs. Gruppe B) hinsichtlich der Häufung von unerwünschten Effekten der Therapie zu betrachten. Zu Beginn unserer Untersuchung war nicht auszuschließen, dass sich Patienten mit besonders vielen oder schweren unerwünschten Ereignissen gegen die Fortführung der Therapie entschieden und dass über diesen Weg eine Beeinflussung unserer Studienergebnisse erfolgt. Die Auszählung der unerwünschten Ereignisse ergab im Zeitraum der Zulassungsstudie eine Häufung der Beschwerden bei den Patienten, die sich für eine Fortführung der Therapie entschieden hatten. Ob die Häufung der Beschwerden der behandelten Patienten der „Safety-Gruppe“ auf die Dosierung, ein sensibleres Ansprechen auf Wachstumshormon oder etwa einen graduell schwereren STH-Mangel dieser Patienten zurück zu führen ist, bleibt zu diskutieren. Die Häufung von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte ausgeschlossen werden.

In der „Safety-Gruppe“ traten bei 3 Patienten andere Erkrankungen auf:

- Ein Patient erlitt nach Beendigung der Therapie einen Schlaganfall (beim „Matching“ keinen Partner gefunden).
- Ein Patient beendete die Wachstumshormontherapie nach 4 Jahren wegen eines malignen Melanoms (Patient wegen zu kurzer Spritzzeit nicht berücksichtigt) (s. a. 6.4.4.5. Neoplasien).
- Ein Patient, der die Therapie nicht fortgeführt hatte, verstarb 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung an einer nekrotisierenden Pankreatitis mit daraus folgender Peritonitis und Sepsis. (Patient wegen zu kurzer Beobachtungszeit von Studie ausgeschlossen).

Bei dieser Untersuchung mussten 4 Patienten wegen einer zu kurzen Spritzzeit (s. 5.1. Patienten) unberücksichtigt bleiben, sie erfüllten mit einer Gesamtspritzzeit zwischen 27 und 48 Monaten die für diese Studie geforderten Kriterien (s. 4.1.2. „Matching“) nicht. Wie beschrieben war einer der Patienten mit einem malignen Melanom erkrankt und hatte die Behandlung aus diesem Grund abgebrochen. Die anderen Patienten gaben an, die Behandlung als unwirksam zu empfinden, oder sich durch die täglichen Injektionen zu sehr belastet zu fühlen. Die Einzelaufarbeitung der unerwünschten Ereignisse ergab, dass einer dieser Patienten im Verlauf der Zulassungsstudie Ödeme beklagt hatte, weitere Ereignisse oder komplizierende Erkrankungen waren bei keinem der Patienten zu verzeichnen. Somit ist davon auszugehen, dass auch diese Therapieabbrüche nicht auf eine Häufung unerwünschter Ereignisse zurückzuführen sind.

Zusammenfassend kann die Verfälschung der Studienergebnisse durch gehäufte Therapieabbrüche in Gruppe B durch überdurchschnittlich viele unerwünschte Ereignisse ausgeschlossen werden. Es ist festzustellen, dass die unerwünschten Ereignisse der Behandlung während der ersten Monate der Therapie auftreten. Sie sind zum einen auf die initial überschießende antinatriuretische Wirkung des Wachstumshormons, zum anderen auf die Dosierung der STH-Therapie zurückzuführen. Die Gewöhnung der Patienten an die Therapie, unterstützt durch die Dosisanpassung an den altersentsprechenden mittleren IGF 1-Wert führten zur drastischen Reduktion der unerwünschten Ereignisse.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Patientenbeobachtung im Rahmen der Zulassungsstudie für Wachstumshormon erweckten die Hoffnung auf anhaltende Effekte und eine weitere Verbesserung der metabolischen und körperlichen Situation durch eine Substitutionsbehandlung bei Patienten mit Wachstumshormonmangel. Allerdings waren die Beobachtungszeiträume zu kurz (6-12 Monate) und die am kindlichen Bedarf orientierte Dosierung zu hoch. Die Anpassung der Behandlungsdosis an den altersentsprechenden mittleren IGF 1-Spiegel und die längerfristige Beobachtungszeit (in dieser Untersuchung im Mittel 6,8 Jahre) wiesen weiter auf eine insgesamt positive Wirkung des Wachstumshormons hin.

Diese Untersuchung beruht auf der Erfassung verschiedenster Parameter, deren Auswertung in einem Gesamtkontext zu sehen ist. Auch wenn sich einige Werte im Vergleich zu Zeitpunkt 1 wieder regredient zeigten, sind diese bei insgesamt vorteilhafterer Entwicklung in Gruppe A im Sinne positiver Ergebnisse zu werten. Signifikant bessere Ergebnisse wies Gruppe A hinsichtlich des Taille/Hüft-Quotienten, der Körperfettmasse, des LBM/FM-Quotienten, des prozentualen Anteils der Magermasse, des prozentualen Anteils des Körperwassers, des NHP und des QoL-AGHDA-Fragebogens auf. Aber auch andere Ergebnisse, die das Signifikanzniveau nicht erreichten (etwa wegen des unterschiedlichen Ausgangsniveaus der Gruppen) lassen auf einen positiven Einfluss der Wachstumshormontherapie schließen. Dies betrifft die Zunahme von Körpergewicht und BMI, was auf eine erhöhte Flüssigkeitsretention zurückzuführen ist, die rückläufige Tendenz des HbA 1c, was möglicherweise durch eine geringere Insulinresistenz oder eine Stabilisierung des Glucosemetabolismus bei erhöhter Muskelmasse zu erklären ist, die Zunahme der Magermasse und des Gesamtkörperwassers. Ebenso weisen die deutlichere Abnahme der manifesten Hypercholesterinämie, die geringere Inzidenz der Manifestation einer arteriellen Hypertonie, weniger Rezidive von Hypophysen- oder sellanahen Tumoren sowie Tendenzen zur Normalisierung der Knochendichte und zu einer geringeren Inzidenz psychischer Erkrankungen in Gruppe A auf die vorteilhafte Wirkung der Substitutionsbehandlung hin.

Auch wenn der etwas günstigere LDL/HDL-Quotient in Gruppe A und die Regredienz der manifesten Hypercholesterinämie in der behandelten Gruppe ein geringeres Risikoprofil für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen andeuten, ließ sich im

Bereich der Serumlipide kein sicherer Einfluss der Substitution nachweisen. Im Gegensatz zur Hypercholesterinämie kam es in Gruppe A zu einem drastischen Anstieg der manifesten Hypertriglyzeridämie. Möglicherweise führt die Substitution von Wachstumshormon zu einer Umverteilung im Lipidstoffwechsel mit negativer Beeinflussung der Triglyzeride.

Ebenso ließ sich im Bereich der Körperzellmasse und der Extrazellulärmasse kein sicherer Einfluß der Substitutionsbehandlung verzeichnen. Diese Werte zeigten in beiden Gruppen eine ähnliche Entwicklung, wobei die BCM in Gruppe A etwas mehr zunahm, die ECM in Gruppe B, was sich auch im ECM/BCM-Index ausdrückt. Hier wäre zu erwarten gewesen, dass die ECM in der behandelten Gruppe ansteigt, während diese ohne Therapie konstant bleibt oder sinkt. Ein Erklärungsansatz wäre die Normalisierung der Körperzell- und der Extrazellulärmasse in den ersten Monaten der GH-Therapie mit anschließender Konstanz bei individueller Entwicklung ohne Behandlung.

Auch hinsichtlich der Lebenssituation war der Einfluss von Wachstumshormon nicht zu verifizieren.

Letztlich fand sich eine positive Beeinflussung der Körperfettverteilung mit Reduktion des abdominellen Fettes, der Körperzusammensetzung mit Anstieg der Muskelmasse und des Gesamtkörperwassers bei Abnahme der Fettmasse sowie des psychischen Wohlbefindens und der Knochendichte. Auch metabolische Parameter (HbA 1c, Hypercholesterinämie, LDL/HDL-Quotient) und andere kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie) wurden günstig beeinflusst. Hinweise für die Provokation eines Tumorwachstums oder für eine erhöhte Rezidivrate nach hypophysären oder sellanahen Tumoren ergaben sich nicht.

Die Langzeitbehandlung mit Wachstumshormon führte zur Verbesserung der Körperzusammensetzung mit Reduktion des viszeralen Fettes, zur Stabilisierung des Glucosestoffwechsels, zur Verbesserung des psychischen Wohlbefindens und zur Normalisierung der Knochendichte. Negative Einflüsse auf kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse, die Neigung zu Neoplasien oder Rezidiv-Hypophysentumoren wurden nicht verzeichnet. Eine sichere Beeinflussung des Lipidstoffwechsels oder der Lebenssituation war nicht nachzuweisen. Die unerwünschten Ereignisse, die während der Zulassungsstudie fast bei jedem der Patienten aufgefallen waren, traten bei Fortführung der Behandlung mit einer an die 50. Perzentile des altersentsprechenden IGF 1-Wertes orientierten Dosierung des

Medikamentes nur noch sehr vereinzelt auf. Die Lebenssituation scheint eher individuellen als den Einflüssen der Wachstumshormontherapie zu unterliegen. Für eine sichere Differenzierung wären hier genauer abgestimmte Fragebögen mit zeitlicher Eingrenzung und der Möglichkeit zur Verlaufsbeurteilung (allein - verheiratet – geschieden/verwitwet – wieder allein/verheiratet) wünschenswert.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch unsere Beobachtungszeit von 5,2 bis 7,8 Jahren für die genaue Beurteilung einiger wesentlicher Parameter noch zu kurz und die Patientenzahl für die Auswertung in Subgruppen (Alter >50/<20 Jahre oder Wachstumshormonmangel seit der Kindheit/-dem Erwachsenenalter) zu gering war.

Ebenso wäre für die verschiedenen Parameter ein spezifisches Studiendesign wünschenswert. Hinsichtlich des Lipidstatus würde sich eine Untersuchung mit Blick auf Essverhalten, körperliche Aktivität und Laborparameter anbieten. Zur Beurteilung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität wären ebenso wie zur Einschätzung des Malignomrisikos oder zur Erfassung einer möglichen Häufung von Rezidiv-Hypophysentumoren unter GH-Behandlung deutlich größer angelegte Untersuchungen (1000 Patienten, 20 Jahre?) sinnvoll. Auch wäre eine Untersuchung der Frage nach der Abhängigkeit vom Beginn des Wachstumshormonmangels und Beginn der metabolischen und körperlichen Veränderungen sowie der Beeinträchtigung des Wohlbefindens interessant.

Durch diese Untersuchung konnte anhand vielfältiger Parameter auf der Basis eines Vergleiches von nach fünf verschiedenen Kriterien „gematchten“ Partnern (51 Paare) der positive Langzeiteffekt (durchschnittlich 6,8 Jahre) einer Substitution von Wachstumshormon im Erwachsenenalter nachgewiesen werden. Wesentliche zu befürchtende nachteilige Wirkungen zeigten sich nicht. Gegenüber anderen Arbeiten konnte damit erstmals eine Untersuchung von einer in wesentlichen Kriterien „gematchten“ Stichprobe von Patienten mit GHDA schlüssig mit allen Informationen von laborchemischen Surrogatparametern bis hin zu klinisch definierten Endpunkten bezüglich der Effizienz einer Wachstumshormonsubstitution vorgestellt werden. Die Ausführungen dieser Arbeit weisen auf das weiterhin bestehende große Potential der Substitutionsbehandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter hin.

## 8. Abkürzungen

### Verwendete Abkürzungen in alphabetischer Ordnung

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Ad	Adrenalektomie
ADH	Antidiuretisches Hormon
b.	bei
BCM	Body cell mass / Körperzellmasse
BF	Body fat mass / Körperfettmasse
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body mass index
bzw	beziehungsweise
ca.	circa
CCT	Computertomografie des Kopfes
Ch	Chemotherapie
cmm	Kubikmillimeter
CSE-Hemmer	Cholesterol-Synthese-Enzym-Hemmer
DA	Dopaminagonist
d. h.	das heißt
D.i.C.	Diabetes insipidus centralis
DNA	Deoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
ECM	Extrazellulärmasse
EKG	Elektrokardiogramm
E/kg	Einheiten pro Kilogramm
E/kg Kg*Tag	Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht und Tag
E/Tag	Einheiten pro Tag
evtl.	Eventuell
Fat	Fettmasse
FM	Fettmasse
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FT 3	Freies Triiodthyronin
FT 4	Freies Tetraiodthronin / Thyroxin
Fx	Fraktur
g	Gramm
GF	Gesichtsfeld
ggf.	gegebenenfalls
GH	Growth hormone
GHD	Growth hormone deficiency/Defizit
GHDA	Growth hormone deficiency in adult /GH-Defizit bei Erwachsenen
GHRH	Growth hormone releasing hormone
HbA 1c	Glykosiliertes Hämoglobin (Fraktion 1c)
HDL	high density lipoproteins
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF	Insulin-like growth factor
IGF-BP	Insulin-like growth factor-Bindungsprotein
IGF 1-SD	Insulin-like growth factor 1-Standardabweichung
incl.	inclusive
ITT-Gruppe	Intention to treat
kg	Kilogramm
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Meter <sup>2</sup>
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LBM	Lean body mass / Muskelmasse
LBM%	prozentualer Anteil LBM
LDL	Low density lipoproteins
L-Dopa	Levodopa
Lean	Muskelmasse
LH	Luteinisierendes Hormon
Lp(a)	Lipoprotein (a)
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/l	Milligramm pro Liter
Mittl.	Mittlere
mmol/l	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomografie
mV	Millivolt
n	Zahl der Patienten
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NHP	Nottingham Health Profile
OP	Operation
p	Signifikanz
PP-Gruppe / Kollektiv	Per protocol
QoL-AGHDA	Quality of Life Assessment of GHD in Adults
R	Resistance
RNA	Ribonucleic acid / Ribonukleinsäure
RR	Blutdruck
s.	siehe
s. a.	siehe auch
SRIF	Somatostatin
STH	Somatotropes Hormon
Str	Strahlentherapie
Tab.	Tabelle
TBW	Total body water / Gesamtkörperwasser
TBW%	Prozentualer Anteil TBW
TG	Triglyzerid
TSH	Thyreostimulierendes Hormon
TSH-om	Thyreostimulierendes Hormon produzierender Tumor der Hypophyse
T-Wert	Knochendichte im Vergleich zur 30-jährigen gesunden Bevölkerung
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
VLDL	very low density lipoproteins
vs.	Versus
Xc	Reactance
Z	Impedanz
z. B.	Zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

## 9. Literatur

- 1 Abrahamsen B., Nielsen T.L., Hangaard J., Gregersen G., Vahl N., Korsholm L., Hansen T.B., Andersen M., Hagen C.  
Dose-, IGF-I- and sex-dependent changes in lipid profile and body composition during GH replacement therapy in adult onset GH deficiency.  
*Eur J Endocrinol.* (2004) 150 (5): 671-679
- 2 Alford F.P., Hew F.L., Christopher M.C., Rantza C.  
Insulin sensitivity in growth hormone (GH) -deficient adults and the effect of replacement therapy.  
*J Endocrinol Invest.* (1999) 22 (5): 28-32
- 3 Al-Shoumer K.A., Gray R., Anyaoku V., Hughes C., Beshyah S., Richmond W., Johnston D.G.  
Effects of four years' treatment with biosynthetic human Growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults.  
*Clin Endocrinol (Oxf).* (1998) 48 (6): 795-802
- 4 Arslanian S.A., Becker D.J., Lee P.A., Drash A.L., Foley Jr.T.P.  
Growth hormone therapy and tumour recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism.  
*Am J Child.* (1985) 139 (4): 347-350
- 5 Baars J., Van den Broeck J., le Cessie S., Massa G., Wit J.M.  
Body mass index in growth hormone deficient children before and during growth hormone treatment.  
*Horm Res.* (1998) 49 (1): 39-45
- 6 Baum H.B.A., Kilibanski A.  
Growth Hormone and Osteoporosis  
Human Growth Hormone Research and Clinical Practice  
Smith R.G., Thorner M.O.  
Humana Press Inc. (2000): 233-240
- 7 Beentjes J.A., van Gorkom B.A., Sluiter W.J., de Vries E.G., Kleibeuker J.H., Dullaart R.P.  
One year growth hormone replacement therapy does not alter colonic epithelial cell proliferation in growth hormone deficient adults.  
*Clin Endocrinol (Oxf).* (2000) 52 (4): 457-462
- 8 Benedini S., Dalle Carbonare L., Albiger N., Scanarini M., Bilora F., Petrobelli F., Giannini S., Mantero F., Scaroni C.  
Effect of short-term therapy with recombinant human growth hormone (GH) on metabolic parameters and preclinical atherosclerotic markers in hypopituitary patients with growth hormone deficiency.  
*Horm Metab Res.* (2006) 38 (1): 16-21
- 9 Bengtsson B.-A., Abs R., Bennmarker H., Monson J.P., Feldt-Rasmussen U., Hernberg-Stahl E., Westberg B., Wilton P., Wüster C.  
The effect of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (1999) 84 (11): 3929-3935
- 10 Bengtsson B.A., Brummer R.J., Bosaeus I.  
Growth hormone and body composition.  
*Horm Res.* (1990) 33 (4): 19-24
- 11 Bengtsson B.-A., Eden S., Lönn L., Kvist H., Stokeland A., Lindstedt G., Bosaeus I., Tölli J., Sjöström L., Isaksson O.G.  
Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (1993) 76 (2): 309-317
- 12 Bengtsson B.-A., Koppeschaar H.P.F., Abs R., Bennmarker H., Hernberg-Stahl E., Westberg B., Wilton P., Monson J.P., Feldt-Rasmussen U., Wüster C.  
Growth hormone replacement therapy is not associated with any increase in mortality. KIMS Study Group.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (1999) 84 (11): 4291-4292

- 13 Bengtsson B.-A.  
The consequences of growth hormone deficiency in adults.  
*Acta Endocrinol (Copenh)*. (1993) 128 (2): 2-5
- 14 Bengtsson B.-A.  
Untreated growth hormone deficiency explains premature mortality in patients with hypopituitarism.  
*Growth Horm IGF Res*. (1998) 8 (A): 77-80
- 15 Beshyah S. A., Freemantle C., Thomas E., Rutherford O., Page B., Murphy M., Johnston D. G.  
Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults.  
*Clin Endocrinol (Oxf)*. (1995) 42 (2): 179-189
- 16 Beshyah S. A., Kyd P., Thomas E., Fairney A., Johnston D. G.  
The effects of prolonged growth hormone replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults.  
*Clin Endocrinol (Oxf)*. (1995) 42 (3): 249-254
- 17 Beshyah S. A., Thomas E., Kyd P., Sharp P., Fairney A., Johnston D.G.  
The effect of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on calcium and bone metabolism.  
*Clin Endocrinol (Oxf)*. (1994) 40 (3): 383-391
- 18 Beshyah S.A.  
Is cardiovascular mortality increased in hypopituitary adults?  
Growth hormone therapy  
Monson J.P.  
Blackwell Science Ltd (1999): 93-103
- 19 Bouillon R., Daci E., Garmeliet G., Bex M.  
Pituitary tumours and bone  
Pituitary Tumours: Epidemiology, Pathogenesis and Management  
Webb S.M.  
BioScientifica Ltd (1998): 191-208
- 20 Brabant G., von zur Mühlen A., Wüster C., Ranke M. B., Kratzsch J., Kiess W., Ketelslegers J. M., Wilhelmsen L., Hulthen L., Saller B., Mattsson A., Wilde J., Schemer R., Kann P., German KIMS Board.  
Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study.  
*Horm Res*. (2003) 60 (2): 53-60
- 21 Bravenboer N., Holzmass P. J., ter Maaten J.C., Stuurman L. M., Roos J. C., Lips P.  
Effect of long-term growth hormone treatment on bone mass and bone metabolism in growth hormone-deficient men.  
*J Bone Miner Res*. (2005) 20 (10): 1778-1784
- 22 Brickman W.J., Silverman B.L.  
Cardiovascular effects of Growth Hormone.  
*Endocrine*. (2000) 12 (2): 153-161
- 23 Brummer R.J.  
Effect of growth hormone treatment on visceral adipose tissue.  
*Growth Horm IGF Res*. (1998) 8 (B): 19-23
- 24 Bülow B., Hagmar L., Eskilsson J., Erfurth E. M.  
Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and increased prevalence of cardiovascular risk factors.  
*J Clin Endocrinol Metab*. (2000) 85 (2): 574-584
- 25 Bülow B., Hagmar L., Mikoczy Z., Nordström C. H., Erfurth E. M.  
Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism.  
*Clin Endocrinol (Oxf)* . (1997) 46 (1): 75-81
- 26 Burman P., Johansson A.G., Siegbahn A., Vessby B., Karlsson F.A.  
Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women.  
*J Clin Endocrinol Metab*. (1997) 82 (10): 3514-3515

- 27 Cameron O.G., Abelson J.L., Young E.A.  
Anxious and depressive disorders and their comorbidity: effect on central nervous system noradrenergic function.  
*Biol Psychiatry.* (2004) 1; 56 (11): 875-883
- 28 Carrel A.L., Allen D.B.  
Effects of Growth Hormone on Body Composition and Bone Metabolism.  
*Endocrine* (2000) 12 (2): 163-172
- 29 Carrilho A.J., Cunha-Neto M.B., Nunes V.S., Lottenberg A.M., Medina W.L., Nakandakare E.R., Musolino N.R., Bronstein M.D., Quintao E.C.  
Plasma cholesteryl ester transfer protein and lipoprotein levels during treatment of growth hormone-deficient adult humans.  
*Lipids.* (2001) 36 (6): 549-554
- 30 Carroll P.V., Christ E.R., Bengtsson B.-A., Carlsson L., Christiansen J.S., Clemmons D., Hintz R., Ho K., Laron Z., Sizonenko P., Sönksen P.H., Tanaka T., Thorne M.  
Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effect of Growth Hormone Replacement: A Review.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (1998) 83 (2): 382-395
- 31 Carroll P.V., Christ E.R., Sönksen P.H.  
Growth Hormone Deficiency in Adults: The Rationale for Growth Hormone Replacement  
Human Growth Hormone Research and Clinical Practice  
Smith R. G., Thorner O. Humana Press Inc. (2000): 221-232
- 32 Chrisoulidou A., Beshyah S.A., Rutherford O., Spinks T.J., Mayet J., Kyd P., Anyaoku V., Haida A., Ariff B., Murphy M., Thomas E., Robinson S., Foale R., Johnston D.G.  
Effects of 7 Years of Growth Hormone Replacement Therapy in Hypopituitary Adults.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (2000) 85 (10): 3762-3769
- 33 Christ E.R., Wierzbicki A.S., Cummings M.H., Umpleby A.M., Russell-Jones D.L.  
Dynamics of lipoprotein metabolism in adult growth hormone deficiency.  
*J Endocrinol Invest.* (1999) 22 (5): 16-21
- 34 Clayton R.N.  
Mortality, cardiovascular events and risk factors in hypopituitarism.  
*Growth Horm IGF Res.* (1998) 8 (A): 69-76
- 35 Cohen P., Clemmons D. R., Rosenfeld R. G.  
Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis?  
*Growth Horm IGF Res.* (2000) 10 (6): 297-305
- 36 Colao A., Cuocolo A., Di Somma C., Cerbone G., Della Morte A.M., Nicolai E., Lucci R., Slavatore M., Lombardi G.  
Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (1999) 84 (11): 3950-3955
- 37 Colao A., Di Somma C., Pivonello R., Loche S., Aimaretti G., Cerbone G., Faggiano A., Corneli G., Ghigo E., Lombardi G.  
Bone loss is correlated to severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (1999) 84 (6): 1919-1924
- 38 Colao A., di Somma C., Pivonello R., Cuocolo A., Spinelli L., Bonaduce D., Salvatore M., Lombardi G.  
The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12-month prospective study.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (2002) 87 (3): 1088-1093.
- 39 Colao A.  
Cardiovascular effects of growth hormone treatment: potential risk and benefits.  
*Horm Res.* (2004) 62 (3): 42-50
- 40 Cummings D.E., Merriam G.R.  
Growth hormone therapy in adults.  
*Annu Rev Med.* (2003) 54: 513-533

- 41 De Boer H., Blok G.J., Voerman B., Derriks P., van der Veen E.  
Changes in subcutaneous and visceral fat mass during growth hormone replacement therapy in adult men.  
*Int J Relat Metab Disord.* (1996) 20 (6): (580-587)
- 42 Dörhöfer R., Pirlich M.  
Das BIA-Kompendium  
Data Input The B.I.A. Company 10/2005 2. Ausgabe
- 43 Eden Engstrom B., Burman P., Johansson A.G., Wide L., Karlsson F.A.  
Effects of short-term administration of growth hormone in healthy young men, woman taking oral contraceptives.  
*J Intern Med.* (2000) 247 (5): 570-578
- 44 Eden S., Wiklund O., Oscarsson J., Rosen T., Bengtsson B.A.  
Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp (a) and HDL cholesterol concentrations.  
*Arterioscler Thromb.* (1993) 13 (2): 296-301
- 45 Erfurth E.M., Bülow B., Eskilsson J., Hagmar L.  
High incidence of cardiovascular disease and increased prevalence of cardiovascular risk factors in women with hypopituitarism not receiving growth hormone treatment: preliminary results.  
*Growth Horm IGF Res.* (1999) 9 (A): 21-24
- 46 Fazio S., Biondi B., Cittadini A., Calmieri E.A., Sabatini D., Sacca L.  
Impact of pituitary adenomas on the heart.  
*Pituitary Tumours: Epidemiology, Pathogenesis and Management*  
Webb S. M. BioScientifica Ltd 1998: 211-223
- 47 Feldt-Rasmussen U., Wilton P., Jonsson P.; KIMS Study Group; KIMS International Board  
Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults.  
*Growth Horm IGF Res.* (2004) 14 (A): 51-58
- 48 Fernholm R., Bramnert M., Hagg E., Hilding A., Baylink D.J., Mohan S., Thoren M.  
Growth Hormone Replacement Therapy Improves Body Composition and Increases Bone Metabolism in Elderly Patients with Pituitary Disease.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (2000) 85 (11): 4104-4112
- 49 Florkowski C. M., Stevens I., Joyce P., Espiner E. A. Donald R. A.  
Growth hormone replacement does not improve psychological well-being in adult hypopituitarism: a randomised crossover trial.  
*Psychoneuroendocrinology.* (1998) 23 (1): 57-63
- 50 Fukuda I., Hizuka N., Murakami Y., Itoh E., Yasumoto K., Sata A., Takano K.  
Clinical features and therapeutic outcomes 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University.  
*Intern Med.* (2001) 40 (10): 987-992
- 51 Ghigo, E., Aimaretti, G., Corneli, G., Bellone, J., Arvat, E., Maccario, M., Camanni, F.  
Diagnosis of GH deficiency in adults.  
*Growth Horm IGF Res.* (1998) 8 (A): 55-58
- 52 Gibney J., Wallace J.D., Spinks T., Schnorr L., Ranicar A., Cuneo R.C., Lockhart S., Burnand K.G., Salomon F., Sönksen P.H., Russell-Jones D.L.  
The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84 (8): 2596-2602
- 53 Götherström G., Svensson J., Koranyi J., Alpsten M., Bosaeus I., Bengtsson B., Johannsson G.  
A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices.  
*L Clin. Endocrinol Metab.* (2001) 86 (10): 4657-4665
- 54 Grimberg A., Cohen P.  
Growth hormone and prostata cancer: guilty by association?  
*J Endocrinol Invest.* (1999) 22 (5): 64-73

- 55 Hana V., Prazny M., Marek J., Skraha J., Justova V.  
Reduced microvascular perfusion and reactivity in adult GH deficient patients is restored by GH-replacement.  
Eur J Endocrinol. (2002) 147 (3): 333-337
- 56 Harro J., Rimm H., Harro M., Grauberg M., Karelson K., Viru A.M.  
Association of depressiveness with blunted growth hormone response to maximal physical exercise in young healthy men.  
Psychoneuroendocrinology. (1999) 24 (5): 505-517
- 57 Hatrick A.G., Boghalo P., Bingham J.B., Ayres A.B., Sönksen P.H., Russell-Jones D.L.  
Does GH replacement therapy in adult GH-deficient patients result in recurrence or increase in size of pituitary tumours?  
Eur J Endocrinol. (2002) 146 (6): 807-811
- 58 Hesse V.  
Wachstum und Reifung  
Endokrinologie Grundlagen, Klinik, Praxis  
Meng W., Ziegler R.  
Gustav Fischer Verlag Jena (1997): 105-131
- 59 Hesse, V.  
Diagnostik und klinische Zeichen von GH.Mangel im Kindesalter (GHD-CO)  
Wachstumshormon (hGH) - Pathophysiologie und therapeutisches Potential  
Wüster C. UNI-MED Verlag AG Bremen (2001): 36-43
- 60 Ho K.K.Y.  
Replacement needs of pituitary mass  
Pituitary Tumours: Epidemiology, Pathogenesis and Management  
Webb S. M. BioScientifica Ltd (1998): 165-174
- 61 Hoffman A. R., Strasburger C. J., Zagar A., Blum W. F., Kehely A., Hartmann M.L.; T002 Study Group  
Efficacy and tolerability of an individualized dosing regimen for adult growth hormone replacement therapy in comparison with fixed body weight-based dosing.  
J Clin Endocrin Metab. (2004) 89 (7): 3224-3233
- 62 Hunt K.J., Toniolo P., Akhmedkhanov A., Lukanova A., Dechaud H., Rinaldi S., Zeleniuch-Jaquotte A., Shore R.E., Riboldi E., Kaaks R.  
Insulin-like growth factor II and colorectal cancer risk in woman.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. (2002) 11 (9): 901-905
- 63 Isgaard J.  
Cardiovascular disease and risk factors: a role of growth hormone.  
Horm Res. (2004) 62 (4): 31-38
- 64 Isgaard J.  
Does GH therapy have a role in the management of cardiac failure?  
Growth hormone therapy  
John P. Monson Blackwell Science Ltd (1999): 282-290
- 65 Jarrett D.B., Kupfer D.J., Miewald J.M., Grochocinski V.J., Franz B.  
Sleep-related growth hormone secretion is persistently suppressed in women with recurrent depression: a preliminary longitudinal analysis.  
J Psychiatr Res (1994) 28 (3): 211-223
- 66 Jockenhövel F.  
Nebenwirkungsprofil von GH  
Wachstumshormon (hGH) – Pathophysiologie und therapeutisches Potential, 1. Auflage  
Wüster, C. UNI-MED Verlag AG Bremen (2001): 142-148
- 67 Johannsson G, Bengtsson B.-A.  
Growth hormone and the metabolic syndrome.  
J Endocrinol Invest. (1999) 22 (5): 41-46
- 68 Johannsson G., Johansson J.-O.  
Effects of growth hormone replacement in adults  
GH Replacement in Adults The first 5 years of KIMS  
Bengtsson B.-A., Monson J. P. Oxford PharmaGenesis-TM Ltd (2000): 115-132

- 69 Johannsson G., Oscarsson J., Rosen T., Wiklund O., Olsson G., Wilhelmssen L., Bengtsson B.A. Effects of 1 year of growth hormone therapy on serum lipoprotein levels in growth hormone-deficient adults. Influence of gender and Apo (a) and ApoE phenotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (1995) 15 (12) 2142-2150
- 70 Johannsson G., Rosen T., Bengtsson B.A. Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* (1997) 47 (5): 571-581
- 71 Johannsson G., Rosen T., Bosaeus I., Sjoström L., Bengtsson B. A. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* (1997) 82 (4): 1304-1306
- 72 Johannsson J. O., Landin K., Johannsson G., Tengborn L., Bengtsson B. A. Long-term treatment with growth hormone decreases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator in growth hormone-deficient adults. *Thromb Haemost.* (1996) 76 (3): 422-428
- 73 Johannsson J.-O., Wiren L., Bengtsson B.-A. Growth hormone replacement therapy in growth hormone deficient adults- Psychosocial and central nervous effects  
Growth hormone in adults Physiological and clinical aspects  
Juul A., Jörgensen J. O. L. 1996 Cambridge University Press: 307-319
- 74 Jörgensen J.O., Vahl N., Hansen T.B., Thuesen L., Hagen C., Christiansen J.S. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clin Endocrinol (Oxf).* (1996) 45 (6): 681-688
- 75 Jörgensen J.O.I. Hard end-points for GH replacement therapy: Report from an interactive discussion of bone status and cardiovascular function in GH-deficient adults. *Growth Horm IGF Res.* (1998) 8 (A): 63-67
- 76 Kann P., Piepkorn B., Schehler B., Andreas J., Lotz J., Prellwitz W., Beyer J. Effect of Long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* (1998) 48 (5): 561-568
- 77 Kann P. Langzeitergebnisse zum Fett- und Knochenstoffwechsel  
Wachstumshormontherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel 4 Jahre KIMS  
Wüster C., Kann P., J & J Palatium Verlag Mannheim (2000): 36-42
- 78 Kiess, W., Klammt, J., Raile, K., Schmidt, A., Kratzsch, J. Physiologische Wirkungen von GH/IGF-1  
Wachstumshormon (hGH) - Pathophysiologie und therapeutisches Potential  
Wüster C. UNI-MED Verlag AG Bremen (2001): 21-28
- 79 Kilte A.E., Collins C.D., Gattamaneni H.R., Shalet S.M. Relapse of intracranial germinoma 23 years postirradiation in a patient given growth hormone replacement. *Med Pediatr Oncol.* (1997) 29 (1): 41-44
- 80 Koranyi J., Bosaeus I., Alpstén M., Bengtsson B.A., Johannsson G. Body composition during GH replacement in adults - methodological variations with respect to gender. *Eur J Endocrinol.* (2006) 154 (4): 545-553
- 81 le Roux C.W., Jenkins P.J., Chew S.L., Camacho-Hubner C., Grossman A.B., Besser G.M., Monson J.P. Growth hormone replacement does not increase serum prostatic-specific antigen in hypopituitary men over 50 years. *Eur J Endocrinol.* (2002) 147 (1): 59-63

- 82 Li L., Yu H., Schumacher F., Casey G., Witte J.S.  
Relation of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 to risk of prostate cancer (United states).  
*Cancer Causes Control.* (2003) 14 (8): 721-726
- 83 Lin Y., Tamakoshi A., Kikuchi S., Yagyu K., Obata Y., Ishibashi T., Kawamura T., Inaba Y., Kurosawa M., Motohashi Y., Ohno Y.  
Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death.  
*Int J Cancer.* (2004) 110 (4): 584-5888
- 84 Lobo P.M., Conceicao F.L., Soares D.V., Spina L.D., Brasil R.R., Silva E.M., Vaisman M.  
Lipid profile and alteration of body composition in growth hormone deficient adults.  
*Rev Assoc Med Bras.* (2005) 51 (5): 265-269
- 85 Mardh G., Lundin K., Borg G. Jonsson B., Lindeberg A.  
Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: Combined data from 12 european placebo controlled clinical trials.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (1994) 1 (A): 43-49
- 86 Matsuoka H., Shibata E., Ikezaki A., Kim H.S., Yamazaki K., Murata M.  
Ganglioneuroma of left adrenal gland in a patient Turner syndrome during growth hormone therapy.  
*Acta paediatrica Jpn* (1997) 39 (5): 628-630
- 87 McMillan C.V., Bradley C., Gibney J., Healy M.L., Russell-Jones D.L., Sönksen P.H.  
Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults with growth hormone deficiency.  
*Clin Endocrinol (Oxf).* (2003) 59 (4): 467-475
- 88 Monson J.P.  
Growth hormone (GH) replacement therapy: cancer in adults treated with GH.  
*Growth Horm IGF Res.* (2000) 10 (A): 50-51
- 89 Monson J.P.  
Lebensqualität GH-substituierter Patienten – Erfassung mittels eines erkrankungsspezifischen Fragebogens  
Wachstumshormontherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel 4 Jahre KIMS  
Wüster C., Kann P., J & J Palatinum Verlag Mannheim (2000): 26-35
- 90 Monson J.P.  
Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety.  
*Eur J Endocrinol.* (2003) 148 (2): 9-14
- 91 Mühlen A.v.z., Wüster C.  
Spezifisches Nebenwirkungsprofil einer GH-Substitutionstherapie in KIMS  
Wachstumshormontherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel 4 Jahre KIMS  
Wüster C., Kann P., J & J Palatinum Verlag Mannheim (2000): 43-48
- 92 Mukherjee A., Murray R. D., Shalet S. M.  
Impact of growth status on body composition and skeleton.  
*Horm Res.* (2004) 62 (3): 35-41
- 93 Murray R. D., Shalet S.M.  
Growth hormone: current and future therapeutic applications.  
*Expert Opin Pharmacother.* (2000) 1 (5): 975-990
- 94 Murray R.D., Darzy K.H., Gleeson H.K., Chalet S.M.  
GH-deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life.  
*J Clin Endocrinol Metab.* (2002) 87 (1): 129-35
- 95 No authors listed  
Invited Report of a Workshop  
Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency.  
*J Clin Endocrinol Metab.*(1998) 83 (2): 379-381

- 96 Ogilvy-Stuart A.L., Ryder W.D., Gattamaneni H.R., Clayton P.E., Shalet S.M.  
Growth hormone and tumour recurrence.  
BMJ. (1992) 20; 304 (6842): 1601-1605
- 97 Ogilvy-Stuart A.L.  
Safety of growth hormone after treatment of a childhood malignancy.  
Horm Res. (1995) 44 (3): 73-79
- 98 Oh J.C., Wu W., Tortolero-Luna G., Broaddus R., Gershenson D.M., Burke T.W., Schmandt R., Lu K.H.  
Increased plasma levels of insuline like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 are associated with endometrial cancer risk.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. (2004) 13 (5): 748-752
- 99 Oyarzabal M., Aliaga M., Chueca M., Echarte G., Ulied A.  
Mulicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved?  
Acta Paediatr. (1998) 87 (4): 387-391
- 100 Packer R.J., Boyett J.M., Janss A.J., Stavrou T., Kun L., Wisoff J., Russo C., Geyer R., Phillips P., Kieran M., Greenberg M., Goldman S., Hyder D., Heideman R., Jones-Wallace D., August G.P., Smith S.H., Moshang T.  
Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumour control.  
J Clin Oncol. (2001) 15; 19 (2): 480-487
- 101 Pavel M. E., Lohmann T., Hahn E. G., Hoffmann M.  
Impact of growth hormone on central nervous activity, vigilance, and tiredness after short-term therapy in growth hormone-deficient adults.  
Horm Metab Res. (2003) 35 (2): 114-119
- 102 Preinfalk, J., v.z. Mühlen, A., Brabant, G.  
Diagnostik und klinische Zeichen von GH-Mangel im Erwachsenenalter (GHD-A)  
Wachstumshormon (hGH) - Pathophysiologie und therapeutisches Potential  
Wüster C. UNI-MED Verlag AG Bremen (2001): 43-48
- 103 Raben M. S.  
Growth hormone. 2. Clinical use of human growth hormone.  
N Engl J Med. (1962) 11; 266: 82-86
- 104 Rahim A., Holmes S. J., Adam J. E., Shalet S. M.  
Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy.  
Clin endocrinol (Oxf). (1998) 48 (4): 463-469
- 105 Rosen T., Hansson T., Granhed H., Szucs J., Bengtsson B. A.  
Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency.  
Acta Endocrinol (copenh). (1993) 129 (3): 188-194
- 106 Rosen T., Wilhelmsen L., Landin-Wilhelmsen K., Lappas G., Bengtsson B. A.  
Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency.  
Eur J. Endocrinol. (1997) 137 (3): 240-245
- 107 Rosen T.  
Effects on cardiovascular risk factors  
Growth hormone in adults Physiological and clinical aspects  
Juul A., Jørgensen J. O. L. Cambridge University Press (1996): 283-294
- 108 Rosen T.  
Mortality in hypopituitary patients  
GH Replacement in Adults The first 5 years of KIMS  
Bengtsson B. A., Monson J. P. Oxford PharmaGenesis-TM Ltd (2000): 65-74
- 109 Rosenfalck A. M., Maghsoudi S., Fisker S., Jørgensen J. O., Christiansen J. S., Volund A. A., Madsbad S.  
The effect of 30 month of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults.  
J. Clin Endocrinol Metab. (2000) 85 (11): 4173-4181

- 110 Russell-Jones D.L., Watts G.F., Weisberger A., Naoumova R., Myers J., Thompson G.R., Sönksen P.H.  
The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients.  
*Clin Endocrinol (Oxf)*. (1994) 41 (3): 345-350
- 111 Salomon F., Cuneo R.C., Sönksen P.H.  
Effects of growth hormone on glucose and lipid metabolism  
Growth hormone in adults Physiological and clinical aspects  
Juul A., Jörgensen J. O. L. Cambridge University Press (1996): 201-212
- 112 Sartorio A., Ferrero S., Conti A., Bragato R., Malfatto G., Leonetti G., Faglia G.  
Adults with childhood-onset growth hormone deficiency: effects of growth hormone treatment on cardiac structure.  
*J Intern Med*. (1997) 241 (6): 515-520
- 113 Schütz, F.  
Diagnostische Tests bei V. a. GH-Mangel  
Wachstumshormon (hGH) - Pathophysiologie und therapeutisches Potential  
Wüster C. UNI-MED Verlag AG Bremen (2001): 29-35
- 114 Shalet, S. M., Toogood, A., Rahim, A., Brennan B. M. D.  
The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults.  
*Endocr Rev*. (1998) 19 (2): 203-223
- 115 Shim M., Cohen P.  
IGFs and human cancer: implications regarding the risk of growth hormone therapy.  
*Horm Res*. (1999) 51 (3): 42-51
- 116 Sippell W.G., Mönig H., Partsch C.-J.  
Endokrinologische Funktionsdiagnostik  
Schmidt & Klaunig, Druckerei und Verlag, Kiel (1999): 16-28
- 117 Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P., Occhiogrosso G., Quin J., Heller G., Yasui Y., Robinson L.L.  
Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.  
*J Clin Endocrinol Metab*. (2002) 87 (7): 3136-3141
- 118 Sklar C.A.  
Growth hormone treatment: cancer risk.  
*Horm Res*. (2004) 62 (3): 30-34
- 119 Snel Y.E., Doerga M.E., Brummer R.M., Zelissen P.M., Koppeschaar H.P.F.  
Magnetic resonance imaging-assessed adipose tissue and serum lipid and insulin concentrations in growth hormone-deficient adults. Effect of growth hormone replacement.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (1995) 15 (10): 1543-1548
- 120 Soares D.V., Conceicao F.L., Brasil R.R., Spina L.D., Lobo P.M., Silva E.M., Buescu A., Vaisman M.  
Insulin-like growth factor I levels during growth hormone (GH) replacement in GH-deficient adults: a gender difference.  
*Growth Horm IGF Res*. (2004) 14 (6): 436-441
- 121 Spina L.D., Soares D.V., Brasil R. R., Lobo P.M., Lucia Conceicao F., Vaisman M.  
Glucose metabolism and visceral fat in GH deficient adults: two years of GH-replacement.  
*Pituitary*. (2004) 7 (3): 123-129
- 122 Stahl-Hernberg E., Schmeil H.  
Struktur und Organisation von KIMS - Wachstumshormontherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel 4 Jahre KIMS  
Wüster C., Kann P., J & J Palatium Verlag Mannheim (2000): 01-08
- 123 Stouthart P.J., Deijen J.B., Roffel M., Delemarre-van de Waal H.A.  
Quality of life of growth hormone (GH) deficient young adults during discontinuation and restart of GH therapy.  
*Psychoneuroendocrinology*. (2003) 28 (5): 612-626

- 124 Strasburger Chr.J.  
Effekte von Wachstumshormon im Erwachsenenalter  
Manfred Henn GmbH, Mainz (1999)
- 125 Studienprotokoll TRN 91-104: Effect of Genotropin in growth hormone deficient adults.  
(1992): 7
- 126 Svensson J., Bengtsson B.-A., Rosen T., Oden A., Johannsson G.  
Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy.  
J Clin Endocrinol Metab. (2004) 89 (7): 3306-3312
- 127 Svensson J., Fowelin J., Landin K., Bengtsson B.-A., Johannsson J.-O.  
Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults.  
J Clin Endocrinol Metab. (2002) 87 (5): 2121-2127
- 128 Svensson J., Johannsson G.  
Long-term efficacy and safety of somatropin for adult growth hormone deficiency.  
Treat Endocrinol. (2003) 2 (2): 109-120
- 129 Svensson J., Mattsson A., Rosen T., Wiren L., Johannsson G., Bengtsson B.A., Koltowska Haggstrom M., Swedish KIMS National Board.  
Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption.  
Growth Horm IGF Res. (2004) 14 (3): 207-215
- 130 Swerdlow A.J., Higgins C.D., Adlard P., Preece M.A.  
Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study.  
Lancet. (2002) 27; 360 (9329): 273-277
- 131 Swerdlow A.J., Reddingius R.E., Higgins C.D., Spoudeas H.A., Phipps K., Oiao Z., Ryder W.D., Brada M., Brook C.G., Hindmarsh P.C., Shalet S.M.  
Growth hormone treatment of children with brain tumours and risk of tumour recurrence.  
J Clin Endocrinol Metab. (2000) 85 (12): 4444-4449
- 132 Tacke J., Bolder U., Herrmann A., Berger G., Jauch K.W.  
Long term risk of gastrointestinal tumour recurrence after postoperative treatment with recombinant human growth hormone.  
J Parenter Enteral Nutr. (2000) 24 (3): 140-144
- 133 Thomas L.  
Kohlenhydrat-Stoffwechsel 145-151  
Riesen W. F.  
Fettstoffwechsel 171-179  
L. Thomas Labor und Diagnose  
5. Auflage 1998, TH-Books-Verl.-Ges. MbH
- 134 Thuesen L., Jorgensen J. O., Muller J. R., Kristensen B. O., Skakkebaek N. E., Vahl N., Christiansen J. S.  
Short and long-term cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults.  
Clin Endocrinol (Oxf). (1994) 41 (5): 615-620
- 135 Toogood A.A., Holmes S.J., Shalet S.M.  
Monitoring growth hormone replacement therapy  
Growth hormone in adults Physiological and clinical aspects  
Juul A., Jørgensen J. O. L. Cambridge University Press (1996): 186-198
- 136 Vahl N., Jorgensen J. O., Hansen T. B., Klausen I. B., Jurik A. G., Hagen C., Christiansen J. S.  
The favourable effects of growth hormone (GH) substitution on hypercholesterinaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study.  
Int J Obes Relat Metab Disord. (1998) 22 (6): 529-536
- 137 Vandeweghe M., Taelman P., Kaufmann J.-M.  
Short and long-term Effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males.  
Clin Endocrinol (Oxf). (1993) 39 (4): 409-415

- 138 Verhelst J., Abs R., Vandeweghe M., Mockel J., Legros J.J., Copinschi G., Mahler C., Velkeniers B., Vanhaelst L., Van Aelst A., De Rijdt D., Stevenaert A., Beckers A.  
Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency.  
*Clin Endocrinol (Oxf)*. (1997) 47 (4): 485-494
- 139 von Werder K.  
Historische Aspekte  
Klinische Neuroendokrinologie  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1998): 1-32, 67-77
- 140 von Werder K.  
Hypothalamus und Hypophyse - Physiologie  
Meng W., Ziegler R  
Endokrinologie Grundlagen, Klinik, Praxis  
Gustav Fischer Verlag Jena (1997): 25-47
- 141 Webster J.M., Stewart M., al-Maskari M., Osman I., Kendall-Taylor P., Mitcheson J., Laker M.F.  
The effect of growth hormone replacement therapy for up to 12 month on lipoprotein composition and lipoprotein (a) in growth hormone-deficient adults.  
*Atherosclerosis*. (1997) 133 (1): 115-121
- 142 Wilhelm B, Kann P.  
Long term effects of 7-year growth hormone substitution on bone metabolism, bone density, and bone quality in growth hormone-deficient adults.  
*Med Klin (Munich)*. (2004) 15; 99 (10): 569-577
- 143 Wilton P., Koppeschaar H.P.F.  
Safety of growth hormone replacement in adults  
GH Replacement in Adults The first 5 years of KIMS  
Bengtsson B.A., Monson J.P. Oxford PharmaGenesis-TM Ltd (2000): 182-189
- 144 Wiren L., Bengtsson B.A., Johannsson G.  
Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency.  
*Clin Endocrinol (Oxf)*. (1998) 48 (5): 613-620
- 145 Wüster C., Melchinger U., Eversmann T., Hensen J., Kann P., Mühlen A.v.z., Ranke M.B., Schmeil H., Steinkamp H., Tuschy U.  
Reduced incidence of side-effects of growth hormone substitution in 404 patients with hypophyseal insufficiency. Results of a multicenter indications study.  
*Med Klin (Munich)*. (1998) 15;93 (10): 585-591
- 146 Wüster C.  
Wirkung einer GH-Therapie bei GH-Mangel im Erwachsenenalter  
Wachstumshormon (hGH) – Pathophysiologie und therapeutisches Potential  
Wüster C. 1. Auflage UNI-MED Verlag AG Bremen (2001): 95-109
- 147 Zenker S., Haverkamp F., Klingmüller D.  
Growth hormone deficiency in pituitary disease: relationship to depression, apathy and somatic complaints.  
*Eur J Endocrinol*. (2002) 147 (2): 165-71
- 148 Zvulunov A., Wyatt D.T., Laud P.W., Esterly N.B.  
Lack of effect of growth hormone therapy on the count and density of melanocytic naevi in children.  
*Br J Dermatol*. (1997) 137 (4): 545-548

## 10. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren:

In Marburg	Kann	Prof. Dr. med.
In Erfurt	Kölmel	Prof. Dr. med.
	Tuschy	Prof. Dr. med.
In Berlin	Abraham	Prof. Dr. med.
	Bachmann	Prof. Dr. med.
	Begun	Dr. med.
	Buchholz	Dr. med.
	Conrad	Prof. Dr. med.
	Einhäupl	Prof. Dr. med.
	Fink	Prof. Dr. med.
	Fischer-Lampsatis	Dr. med.
	Flemming	Dr. med.
	Frömmel	Dr. med.
	Gaedicke	Prof. Dr. med.
	Halle	PD Dr. med.
	Huhn	Prof. Dr. med.
	Knapp	Prof. Dr. med.
	Kulicke	Dr. med.
	Marz	Dr. med.
	Metze	Dr. med.
	Nitsch	Prof. Dr. med.
	Noack	Dr. med.
	Petzold	Dr. Dipl.-Psych.
Prehn	Dr. med.	
Randow	Prof. Dr. med.	
Riehler	Dr. med.	
Schaller	Dr. med.	
Scherer	Prof. Dr. med.	
Schönberger	Prof. Dr. med.	

Scholze	Prof. Dr. med.
Schwarz	PD Dr. med.
Sommer	Dr. med.
Staudt	Prof. Dr. med.
Thul	Dr. med.
Watt	Dr. med.
Willich	Prof. Dr. med.
Winkler	Dr. med.
Ziegler	Dr. med.

## **11. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die durch ihre Hilfe zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich:

Herrn Prof. Dr. Kann und Herrn Prof. Dr. Tuschy für die Idee und Vergabe des Themas sowie ihr großes persönliches Engagement bei der Betreuung der Arbeit. Insbesondere danke ich ihnen für ihre motivierenden Ratschläge und Anmerkungen, die die Fertigstellung der Arbeit begleitet haben.

Den Mitarbeitern der Firmen Pharmacia & Upjohn und Pfizer Pharma GmbH, hier insbesondere Frau Dr. Heidrun Metzeler, die sich persönlich für die Bereitstellung aller für die Arbeit notwendigen Grundlagen einsetzte und mich bei der Erfassung der Basisdaten unterstützte.

Den Mitarbeitern des KIMS-Board, die die Arbeit durch wertvolle Anregungen und ihre Unterstützung beeinflussten.

Den Leitern und betreuenden Kollegen aller Zentren, deren Patienten in dieser Untersuchung in irgendeiner Weise berücksichtigt waren, auch wenn einige der Patienten nicht in die Auswertung einfließen konnten, für die Bereitstellung der Akten, die Erfassung der Daten und die Unterstützung bei der Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse.

Den Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung und Ambulanz des Klinikums Erfurt, die mir bei Fragen und besonderen Anforderungen hilfreich zur Seite standen.

Meinem Bruder, Herrn Thomas Bergner, der mir die Arbeit durch die Erarbeitung verschiedener Datenbanken sehr erleichterte und den Beginn der Datenerfassung mit Erstellung der „Matching“-Datenbank überhaupt erst ermöglichte.

Meinen Eltern, die während der gesamten Zeit bis zur Fertigstellung dieser Arbeit stets eine Unterstützung waren.