

Væksthormonbehandling



Væksthormon (GH; somatropin) har med god effekt været anvendt i behandlingen af vækstretarderede børn i over 40 år. Behandlingen var indtil for få år siden forbeholdt børn med væksthæmning betinget af GH-mangel (GH-deficiens; GHD). I det sidste årti er indikationerne i Danmark udvidet til også at omfatte piger med Turners syndrom, Prader-Willis syndrom og børn med kronisk nyreinsufficiens. Det har længe været kendt, at GH er metabolisk aktivt og secerneret - om end i aftagende mængde med stigende alder og body-mass index - hos voksne. Alligevel ophørte man indtil for nylig med GH-behandling, når vækstperioden var slut, og først fra midten af 90'erne er GH-behandling blevet tilbudt til voksne med svær GHD. GH-behandling er kostbar, og udvælgelse af de patienter, der vil kunne profitere mest af behandlingen, nødvendiggør præcise diagnostiske kriterier. Især hos voksne med GHD, hvor der ikke er så klar en effektparameter som vækst, vil nøje kendskab til konsekvenser af GH-mangel og til effekter af behandling med GH styrke beslutningsgrundlaget.

GH-behandling af børn med væksthæmning*Diagnostik/klinik*

Prævalensen af GHD hos børn antages at være ca. 60 per 1 million. Diagnosen GHD hos børn har ofte været debatteret, men for nylig er der udarbejdet internationale konsensus guidelines. Ifølge disse bør

diagnosen bl.a. bygges på klinik, herunder vurdering af vækst og andre kropsproportioner samt af GH-insulin-like growth factor I (IGF-I) aksens. Diagnostik og behandling er en specialistopgave.

Mistanke om GHD fås ved lav højde, defineret som en højde > 2 standard deviationer (SD) under gennemsnittet i populationen. Væksthæmning pga. fx hypothyroidisme, kronisk systemisk sygdom, Turners syndrom eller skeletanomalier skal udelukkes, før diagnosen stilles. Diagnosen overvejes ved neonatal hypoglykæmi eller langvarig gulsot, traumatisk fødsel og hos større børn ved tilfælde i familien, hovedtraumer, infektion i CNS, kraniofaciale midtlinjedefekter og kraniel bestråling - også flere år efter bestrålingen. Mistanken om GHD bestyrkes bl.a. af udalt lav højde (>3 SD under middel) eller en lav væksthastighed over ét år (>1 SD under middel for alderen) samt ved intrakraniell læsion og multipel hypofysehormonmangel. Diagnostisk suppleres med vurdering af GH-responset under faste ved standardiserede stimulationstests med arginin, klonidin, glukagon, insulin, L-dopa eller GHRH + arginin, samt vurdering af IGF-I aksens. Traditionelt er anvendt et maksimalt GH-respons $< 10 \mu\text{g/l}$ kombineret med klinik, men standardiserede GH-assays er afgørende. Hos børn over et år udføres røntgenundersøgelse af venstre håndled og wrist med henblik på bestemmelse af knoglealder. Ved mistænkt intrakraniell pa-

DECEMBER 2000

Væksthormonbehandling 1**EACPT kongres i Odense 4**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

tologi (fx tumorer) udføres MR- eller CT scanning.

Behandling

Den vækstpromoverende effekt af GH-behandling ved svær GHD er veldokumenteret, og alle børn med GHD bør, når diagnosen er stillet, behandles med GH. Normalisering af højdevækst og sluthøjde er målet, men behandling kan overvejes til børn med GHD og normal vækst pga. GH's betydning for kropssammensætning, knoglemasse, metabolisme og vækst under puberteten. GH gives som subkutan injektion om aftenen i doser på 25-50 µg/kg/dag. Der er positiv relation mellem dosis og væksthastighed i de første 2 behandlingsår. Den normale GH-produktion på 16-20 µg/kg/døgn fordobles under puberteten, og dosisøgning ved puberteten er derfor rationelt – i det mindste til børn med vigende respons på behandlingen. Der har været bekymring for, om større GH-doser via interaktion med gonadotropiner vil accelerere puberteten med en kortere vækstperiode til følge. Langtidsstudier af effekten af øgede GH-doser peripubertalt pågår. Konfirmeres diagnosen GHD efter afsluttet længdevækst (se senere), bør GH-behandling fortsætte – dog forsigtigt ved disposition for diabetes eller malignitet.

Turners syndrom

I Danmark fødes årligt ca. 15 piger med Turners syndrom. Pigernes næsten obligatoriske lave højde – trods bevaret endogen GH-sekretion – kan skyldes nedsat GH-bioaktivitet og forstyrrelser i IGF-aksen foreneligt med endeorganresistens. Vækstraten øges under GH-behandling kombineret med et testosteronderivat, ligesom slut-

højden bedres ved stigende GH-doser i kombination med lavdosis østrogen-substitution iværksat allerede ved 12-års alderen. Således viste en stor veldesignet undersøgelse en forbedring af sluthøjden på 12-16 cm. Risiko for udvikling af type-2 diabetes mellitus eller malignitet ved eksposition for suprafysiologiske GH-doser eller høje plasmakoncentrationer af IGF-I må dog tages i betragtning.

Kronisk nyresygdom

Trods normal endogen GH-sekretion og normale IGF-I-niveauer er væksthæmning et stort problem hos børn med kronisk nyreinsufficiens, som optræder med en prævalens omkring 6-7 per 1 million. Flertallet af nyretransplanterede børn har nedsat sluthøjde, og GH-behandling også efter transplantation øger væksten. I et placebokontrolleret studie på børn med kronisk nyreinsufficiens øgede GH-behandling væksthastigheden, og det forbedrede vækstrespons blev opnået uden forringelse af nyrefunktionen med en GH-dosis på 4 IE/m² frem for 2 IE/m². I et blindet studie sås et bedre vækstrespons efter 2 års GH-behandling sammenlignet med en kontrolgruppe uden øget forekomst af forringet graftfunktion. Manglende konsensus omkring GH-behandling efter nyretransplantation skyldes dog fortsat bekymring for induktion af graftrejektion.

Prader-Willis syndrom

Prader-Willis syndrom er netop godkendt som indikation for GH-behandling. Væksthæmningen er formentlig en følge af en form for GHD sekundært til den hypotalamiske lidelse, men samtidig obesitas besværliggør undersøgelse af

afvigelser i GH-IGF-I aksen. GH-behandling øger væksten, nedsætter fedtmassen og øger muskelvolumen. På grund af risiko for udvikling af type-2 diabetes mellitus er kontrol af glukosestofskiftet påkrævet under GH-behandling, og lave GH-doser bør anvendes til meget overvægtige patienter. Meget taler for, at også patienter med Prader-Willis syndrom vil kunne have gavn af GH-behandling efter afsluttet vækst.

Potentielle indikationer for GH-behandling af børn

Intrauterin væksthæmning

10% af børn med intrauterin væksthæmning forbliver små hele livet. GH forbedrer væksthastigheden hos disse børn sammenlignet med en kontrolgruppe og har langtids effekter på muskel-/fedtmasse. Et nyligt studie viste, at højdosis GH-behandling (66-100 µg/kg/dag) i 2 år til 38 små 2-8 årige børn med intrauterin væksthæmning inducerede udtalt »catch-up« vækst. Trods effekt af høje GH-doser givet tidligt må nøje selektion af børn, der vil kunne opnå størst effekt, kræves.

Idiopatisk lav højdevækst

Et randomiseret kontrolleret studie af vækstretererede piger uden klar GHD rapporterede for nylig, at GH-behandling forbedrede sluthøjden med 5-10 cm. Selvom der ikke er generel opbakning til GH-behandling ved denne indikation, kan det forventes, at nogle af børnene vil kunne profitere af tidligt initieret GH-behandling med individuel dosering, fx indtil puberteten.

Rheumatoid arthritis

I et longitudinelt, prospektivt, kontrolleret studie på en velbeskrevet

gruppe børn med rheumatoid arthritis (RA) behandlet med glukokortikoid, medførte GH-behandling »catch-up« vækst og fald i fedtmasse. Imidlertid forringedes glukosetolerancen, og der sås tegn på insulinresistens. Ét år efter seponering af GH var væksthastigheden faldet til niveauet fra før behandling.

GH-behandling af voksne patienter med GH-mangel

GHD antages at forekomme med en prævalens blandt voksne på 200 per 1 million. GH-behandling er velindiceret hos patienter med svær GHD, men sandsynligvis vil også udvalgte patienter med lettere grader af GHD have gavn af behandlingen.

Diagnostik

GHD hos voksne har primært været defineret ved et nedsat GH respons på en række forskellige stimulationstests. Undersøgelsernes reproducerbarhed, cut-off niveauer for anvendte GH-assays, og anvendelsen af stimuleret GH-sekretion til afspejling af spontan sekretion har været diskuteret.

I Europa defineres svær GHD som et stimuleret GH-respons $< 3 \mu\text{g/l}$ målt med et monoklonalt GH-assay efter insulininduceret hypoglykæmi. Hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller epilepsi kan alternativt anvendes arginin + GHRH. Partiel GHD eksisterer også, men er vanskeligere at adskille fra fysiologiske årsager til nedsat GH-sekretion så som stigende alder og obesitas. Én test er tilstrækkeligt ved sygdom i hypofyse eller hypothalamus og mangel på mindst ét andet hypofysehormon. Ved GHD med debut i barnealderen bør diagnosen konfirmeres med stimulationstest efter 1-3 mdr.

uden GH-behandling inden evt. fortsat behandling, idet GHD ikke genfindes hos 30-60% med isoleret GHD i barnealderen. Ved svær organisk GHD, kronisk panhypopituitarismus eller genetisk defekt kan GH-retest undlades.

Klinik

En del symptomer ved GHD kan være relateret til nedsat sekretion af andre hypofysehormoner eller sekvelae til neurokirurgiske indgreb eller stråleterapi ved cerebrale tumorer, men en række symptomer er relateret til GH-mangel og bedres af GH-behandling.

Psykosociale symptomer som nedtrykthed, søvnforstyrrelser, træthed, nedsat energi og hukommelse er mest udtalt ved GHD siden barnealderen. Fedtmængden er øget især abdominalt, og muskelfedt ratio, muskelstyrke samt maksimal iltoptagelse under arbejde er nedsat. Termoregulationen er defekt, vist ved øget temperatur og nedsat evaporation under arbejde, hvilket sammen med et nedsat minutvolumen kan bidrage til den nedsatte arbejdskapacitet. Knoglemineralindholdet er nedsat, og forekomsten af osteoporose og frakturer er øget.

Trods tilsyneladende sufficient hormonel substitutionsbehandling, undtagen med GH, har retrospektive studier med ca. 800 hypofyseinsufficiente patienter vist øget total og kardiovaskulær mortalitet. Ved ubehandlet GHD ses under anstrengelse diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel, EKG-forandringer forenelige med iskæmi og øget forekomst af arteriosklerose.

Behandlingsrespons

Relativt få studier har dokumenteret langtidseffekterne af GH-be-

handling hos voksne med GHD. To blindede placebokontrollerede studier har dokumenteret forbedret kropssammensætning og muskelkraft efter 4-6 mdr.'s GH-behandling. Således reducerer GH-behandling fedtmassen, især abdominalt og visceralt, og øger den fedtfri masse og arbejdskapaciteten. GHD og obesitas kombineret med hyperinsulinæmi er associeret med øget insulinresistens. GH kan selv inducere hyperinsulinæmi og insulinresistens, men der ses ikke øget forekomst af diabetes under GH-behandling, formentlig fordi kropssammensætningen forbedres samtidig. Placebokontrollerede studier har fundet nedsat total- og LDL-kolesterol efter GH-behandling. I et andet kontrolleret studie steg HDL-kolesterol mest, og total- og LDL-kolesterol faldt mest efter GH-behandling af GHD, der først er opstået i voksenalderen. Kontrollerede studier har vist øget knoglemineralindhold. Dette prædikerer dog ikke nødvendigvis en øget knoglestyrke, og kontrollerede langstrakte follow-up studier – med fx frakturfrekvens som endemål – afventes. Livskvaliteten øges under GH-behandling i kontrollerede studier, men bedst resultat ses her ved GHD opstået i voksenlivet. Fundet af øget energiniveau må sammenholdes med fx forbedret kropssammensætning. Bivirkninger ved GH-behandling er dosisafhængige og oftest milde. I tidlige kontrollerede studier rapporteredes arthralgier, muskelsmerter og paræstesier, og i et dosis-respons studie sås væskeretention ved høje GH-doser (4 IE/m^2). I et kontrolleret studie sås bivirkninger hyppigst ved GHD med debut i voksenlivet. Der er ikke fundet øget tumorrecidiv efter GH-substitution. Efter at

fikseret GH-dosering er forladt, og behandlingen i stedet styres individuelt vejledt af bl.a. klinik og serum-IGF I, er bivirkninger et sjældent problem. Kønsforskelle i form af større endogen GH-sekretion, mere udtalte symptomer ved ubehandlet GHD og nedsat respons på GH-behandling hos kvinder kan nødvendiggøre anvendelse af større GH-doser til enkelte kvinder.

Potentielle indikationer for GH-behandling af voksne

Ved stillingtagen til GH-behandling af væksthæmmede børn og substitutionsbehandling ved svær GHD hos voksne må ikke kun etiske overvejelser, men også udgifter ved at undlade behandling veje tungt. Risikoen for mulige langsigtede bivirkninger og økonomiske aspekter får derimod stigende betydning ved en evt. udvidelse af indikationsområdet for GH-behandling.

Katabole tilstande

Behandling med GH postoperativt, ved forbrændinger, amyotrof lateralsklerose, fibromyalgi, kardiomyopati, AIDS m.v. afventer større kontrollerede undersøgelser. I randomiserede blindede undersøgelser af GH-behandling til børn med svære forbrændinger fandtes nedsat indlæggelsestid og bedret sårheling. Et randomiseret blindet studie af patienter behandlet med GH eller placebo og hypokalorisk ernæring i forbindelse med elektiv gastrektomi eller kolektomi fandt nedsat nitrogen tab, øget optagelse af aminosyre-nitrogen og øget proteinsyntese under GH-behandling. Den katabole tilstand, der ledsager AIDS, er en godkendt indikation for GH-behandling i USA. Forventningerne til GH-behandling af katabole tilstande er dog aftaget efter

en nylig rapport om øget mortalitet hos kritisk syge patienter behandlet med høje doser GH.

Selvom et studie af obese mænd uden GHD viste, at 9 mdr.'s GH-terapi reducerede totalt og visceralt fedt, serumkolesterol, triglycerid og diastolisk blodtryk og øgede insulinfølsomheden, er der efter afvejning af ønskede og uønskede effekter af GH ingen holdepunkter for denne behandling til gruppen af aldrende, overvægtige og utrænede individer.

Doping

Interview af bodybuildere har vist, at GH bruges af 12% af steroidbrugere, og blandt high school studenter i USA angav 5% brug af GH. De få eksisterende kontrollerede studier har ikke vist signifikant effekt af GH som doping. Derimod vil brug af suprafysiologiske GH-doser kunne give bivirkninger på kort og lang sigt. Cancerrisiko, akromegale symptomer og den øgede mortalitet hos GH-behandlede kritisk syge patienter kan nævnes. Misbrug af GH vil formentlig snart kunne afsløres i blodprøver taget under træning.

Priser og præparatvalg

Gennemsnitsprisen er ca. 140 kr. per enhed GH eller 420 kr. per mg. Prisen for 1 års behandling med 25 µg/kg/dag af et barn på 40 kg bliver altså ca. 150.000 kr. Fem forskellige produkter er markedsført i Danmark. Præparaterne må kun udleveres til sygehuse, og der gives ikke generelt tilskud. Ved valg af præparat er prisforskel mellem produkterne kun én af mange variable. Enkle pensystemer, der muliggør præcis dosering, korte nåle, automatisk injektion og simple blandingsprocedurer, har stor betydning for compliance – ikke mindst hos børn – og forenkler plejepersonalets instruktion. Anvendelse af pH og buffere, der medfører minimal smerte ved injektion har også betydning. Opløste præparater mindsker spildet under blanding, og dannelse af skum undgås. Endelig kan præparatets holdbarhed spille en rolle.

Torben Laursen
Center for klinisk Farmakologi
Aarhus Universitet og Universitetshospital

Litteratur
Referenceliste fås ved henvendelse til Institut eller via hjemmesiden www.irf.dk.

5. EACPT kongres i Odense 12.-15. september 2001

I forbindelse med kongressen afholder Institut for Rationel Farmakoterapi en videnskabelig session med følgende program:

National and international interventions for implementation of rational pharmacotherapy

1. Definition of rational pharmacotherapy (JP Kampmann, DK)
2. Overview of ongoing interventions
 - Do they work?
 - What is the role of clinical pharmacologists, and are they visible?

Initiatives in: France, Bulgaria, Denmark, Sweden and Turkey

Kongressen henvender sig til læger, farmaceuter og andre med interesse i basal og klinisk farmakologi, rationel farmakoterapi, lægemiddelvurdering og regulatoriske forhold.

Deadline for abstracts er 15. marts 2001

Yderligere information, program og tilmelding kan ske på www.sdu.dk/med/homepages/eacpt/eacpt5.html