

## Zur Frage der Unbedenklichkeit einer Anwendung von Somatotropin beim Erwachsenen – Stellungnahme anhand der wissenschaftlichen Literatur

Im Folgenden bezeichnet der Begriff <Wachstumshormon> das körpereigene Wachstumshormon, der Begriff <Somatotropin> das durch Injektion verabreichte Wachstumshormon.

1. "Aktivität" (oder "Wirkung") des Wachstumshormons ist ein Maß für die körpereigene Produktion von Wachstumshormon ebenso wie für die durch Injektion zugeführte Dosis von Somatotropin und dieses Maß ist aussagekräftiger als Angaben zur Hormonkonzentration (Wachstumshormonspiegel) im Blut. Die Aktivität wird im Blutplasma gemessen mittels Bestimmung des Eiweißstoffs IGF-1. Durch Injektion von Somatotropin nimmt die Aktivität und dadurch IGF-1 zu.
2. Die Aktivität des körpereigenen Wachstumshormons hat eine **beträchtliche Schwankungsbreite**. Dazu trägt bei, dass mit den Jahren die Aktivität zurückgeht. So kann es sein, dass im Alter von 50 Jahren die Aktivität des Wachstumshormons deutlich unter dem Niveau einer durchschnittlichen dreißigjährigen Person liegen - oder aber ähnlich hoch sein kann.

Die Schwankungsbreite begründet einen weiten Norm- oder Referenzbereich: Wenn ein Wert beispielsweise nur die Hälfte des altersentsprechenden Durchschnitts beträgt oder auch doppelt so hoch ist, liegt er in beiden Fällen innerhalb des Normbereichs. Wenn als weiteres Beispiel die Aktivität des Wachstumshormons bei einer Person fünfmal so hoch sein sollte wie bei einer anderen Person, können sich beide Werte im Referenzbereich wiederfinden, bei Frauen wie bei Männern. Eine große Schwankungsbreite gibt es in allen Altersklassen.

3. Der Grund für die Unterschiede zwischen den Menschen ist unbekannt – ist aber kein Ausdruck der individuellen Tagesverfassung. Bei ein und derselben Person weichen Werte, die an verschiedenen Tagen gemessen wurden, nur um etwa 10% voneinander ab. Die große **Schwankungsbreite** hat **keinen medizinisch erkennbaren Grund**, Werte innerhalb dieser Schwankungsbreite gelten als normal, auch ein relativer Mangel an Wachstumshormon ist ein gewöhnlicher Befund ohne Krankheitswert.

Eine medizinische Verabreichung von Somatotropin dient dazu, einen Mangel an Wachstumshormon auszugleichen. Wenn mit einer Injektion eine Dosis von 0,3 bis 0,5 Milligramm Somatotropin verabreicht werden, steigt die Aktivität vorhersagbar um einen Betrag an (etwa 100 ng/ml IGF-1), der innerhalb des Normbereichs liegt und nicht darüber hinaus geht. Durch **Injektion von Somatotropin** ist ein Aktivitätszuwachs somit nur **innerhalb der Grenzen des Normbereichs** zu erwarten. Ein Folgewert jenseits der Grenzen des Normbereichs bleibt aller Voraussicht nach auch dann aus, wenn der Ausgangswert hochnormal ist, also kein Mangel besteht. **Der Körper vermeidet eine überschießende Aktivität** durch Drosselung der Eigenproduktion von Wachstumshormon oder Dämpfung der Hormonwirkung.



4. Der **Gebrauchsinformation** der Somatotropinpräparate sind Beschreibungen von **unerwünschten Wirkungen** zu entnehmen, **die durch Dosisanpassung von selbst zurückgehen**. Darüber hinaus gibt es bei der Anwendung von Hormonpräparaten regelmäßig **Bedenken zur Frage nach Spätfolgen** einer Behandlung, insbesondere nach einer Bedeutung für das Auftreten einer Krebserkrankung. Derartige Bedenken hat es auch für die Anwendung von Somatotropin gegeben und die Fach- und Gebrauchsinformationen der verfügbaren Somatotropinpräparate raten zu Verzicht, wenn man an einer Krebserkrankung (oder Anzeichen einer anderen Tumorerkrankung) leidet. Im Einklang mit den Fach- und Gebrauchsinformationen ist zu betonen, dass die wissenschaftliche Evidenz **keinen Hinweis auf einen krebsfördernden Effekt bei Erwachsenen durch eine zeitlich beschränkte Behandlung mit Somatotropininjektionen** liefert.

Das Auftreten von Krebserkrankungen wurde im Zusammenhang mit der gemessenen Wachstumshormonaktivität bei einer großen Zahl von Personen untersucht. Personen mit hoher Aktivität hatten demnach eine knapp doppelt so hohe statistische Wahrscheinlichkeit an Dickdarmkrebs und Prostatakrebs zu erkranken wie Menschen mit niedriger Aktivität. Bei Frauen in und nach den Wechseljahren war das Risiko für Brustkrebs nicht erhöht und somit unabhängig vom Aktivitätsgrad des körpereigenen Wachstumshormons. Die Brustkrebsrate war nur bei Frauen vor dem Wechsel erhöht, das Lungenkrebsrisiko war nicht erhöht.

5. Wenn der Fall eintritt, dass bei einer Person die Injektion von Somatotropin eine gesundheitsfördernde Wirkung entfaltet, besteht ein persönlicher relativer Mangel an körpereigenem Wachstumshormon, dessen Aktivität ist offensichtlich gering. (Ist die körpereigene Aktivität dagegen hoch, wird die Injektion zu keinem merkbar günstigen Effekt führen). Daher ist von folgender Annahme auszugehen: **Personen, die einen günstigen Effekt erfahren, gehören nicht zu jener Personengruppe mit einem Risiko** für bestimmte Krebsarten, die mit der Aktivität des Wachstumshormons in Zusammenhang stehen könnten (Prostatakrebs bei Männern, Brustkrebs bei Frauen vor dem Wechsel, Dickdarmkrebs).

Ungeachtet dieser Überlegungen ist zu betonen, dass die wissenschaftliche Erkenntnislage **keinen ursächlichen Zusammenhang** der messbaren Wachstumshormonaktivität mit Krebserkrankungen begründet. Die verfügbaren Befunde lassen genauso wenig den Schluss zu, dass Wachstumshormon selbst - wenn seine Aktivität im Referenzbereich liegt - eine eigenständige krebsfördernde Wirkung hat. Dementsprechend waren therapeutische Maßnahmen zur Hemmung der Wachstumshormonaktivität durchwegs wirkungslos im Eindämmen von Krebserkrankungen. Wissenschaftlich lässt sich einer Wachstumshormonaktivität im Normbereich keine Rolle bei der Entstehung von Krankheitszuständen - wie Krebs - zuschreiben.

Unabhängig von einer Behandlung mit Somatotropin gilt die Empfehlung zur Vorsorgeuntersuchung. Es ist auch möglich, die Aktivität des körpereigenen Wachstumshormons - vor Beginn einer Behandlung mit Somatotropin - in einem Facharztlabor durch Blutabnahme messen zu lassen.

#### Literaturverzeichnis

Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, Ketelslegers JM, Wilhelmssen L, Hulthén 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 multicentre study. *Horm Res.* 2003 60: 53-60.

Bayram F, Gedik VT, Demir Ö, Kaya A, Gündoğan K, Emral R, Öztürk A, Uysal AR, Çorapçıoğlu D. Epidemiologic survey: reference ranges of serum insulin-like growth factor 1 levels in Caucasian adult population with immunoradiometric assay. *Endocrine.* 2011 40: 304-309.

Lange KH, Larsson B, Flyvbjerg A, Dall R, Bennekou M, Rasmussen MH, Ørskov H, Kjaer M. Acute growth hormone administration causes exaggerated increases in plasma lactate and glycerol during moderate to high intensity bicycling in trained young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 87: 4966-4975.

Perry JK, Liu DX, Wu ZS, Zhu T, Lobie PE. Growth hormone and cancer: an update on progress. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 20: 307-313.

Pincelli AI, Bragato R, Scacchi M, Branzi G, Osculati G, Viarengo R, Leonetti G, Cavagnini F. Three weekly injections (TWI) of low-dose growth hormone (GH) restore low normal circulating IGF-I concentrations and reverse cardiac abnormalities associated with adult onset GH deficiency (GHD). *J Endocrinol Invest.* 2003 26: 420-428.

Rasmussen MH, Janukonyté J, Klose M, Marina D, Tanvig M, Nielsen LF, Höybye C, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS. Reversible Albumin-Binding GH Possesses a Potential Once-Weekly Treatment Profile in Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 101: 988-998.

Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004 363:1346-1453.

Waters MJ, Barclay JL. Does growth hormone drive breast and other cancers? *Endocrinology.* 2007 148:4533-4535.

Dr. Ch. Nanoff

Wien, am 17. Mai 2016