

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Dr. med. univ. Elisabeth Binder

Adhärenz von Erwachsenen unter Wachstumshormonsubstitution

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Janis Fritz Bruno Hoffmann

aus
Bielefeld

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Günter K. Stalla

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Ritter
PD Dr. med. Cornelis Stadtland

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Mareike R. Stieg
Dr. med. Matthias K. Auer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1. Wachstumshormon (GH)	6
1.1.1. Physiologie	6
1.1.2. Regulation.....	6
1.2. Wachstumshormonmangel (GHD).....	8
1.2.1. Prävalenz.....	8
1.2.2. Ätiologie	8
1.2.3. Klinik.....	9
1.2.4. Diagnostik	9
1.2.5. Therapie.....	10
1.2.6. Applikationsformen.....	12
1.3. Adhärenz	13
1.3.1. Begriffsklärung.....	13
1.3.2. Methoden zur Bestimmung der Adhärenz	13
1.3.3. Bedeutung der Adhärenz für den klinischen Alltag.....	15
1.4. Adhärenz bei Wachstumshormonsubstitution	16
1.5. Ziel der Arbeit	18

2.	Methoden.....	19
2.1.	Messmethoden.....	19
2.2.	Patienten.....	19
2.3.	Ergebnisauswertung.....	20
2.4.	Statistische Auswertung.....	23
3.	Ergebnisse	24
3.1.	Demografische Daten.....	24
3.2.	Therapievarianten	24
3.3.	Baseline IGF-1 Werte.....	24
3.4.	Ätiologie des Wachstumshormonmangels.....	25
3.5.	Adhärenzwerte	27
3.6.	Adhärenz nach Gruppen	29
3.7.	Therapieabbruch.....	35
4.	Diskussion	37
5.	Zusammenfassung.....	44
6.	Verwendete Abkürzungen.....	45
7.	Literaturverzeichnis	46
8.	Grafik- und Tabellenverzeichnis.....	54

9.	Danksagung	55
10.	Veröffentlichungen	56
11.	Eidesstattliche Versicherung	57

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der LMU München bewilligt und gemäß den ethischen Standards der Vereinbarung von Helsinki konzipiert.

1. EINLEITUNG

1.1. WACHSTUMSHORMON (GH)

1.1.1. Physiologie

Das Wachstumshormon (engl.: *growth hormone, GH*) ist ein einkettiges Polypeptid und wird primär abhängig vom wachstumshormonfreisetzenden Hormon (engl.: *Growth-Hormone-Releasing-Hormon, GHRH*) und Somatostatin pulsatil aus der Adenohypophyse ausgeschüttet³⁴. Die meisten Sekretionspeaks des Wachstumshormons erfolgen in der Nacht, während es tagsüber zu 60 bis 80% aller Zeitpunkte im Blut nicht messbar ist⁴⁰. Geschlechtsspezifisch zeigt sich, dass Frauen insgesamt eine etwas höhere mittlere GH-Konzentration aufweisen als Männer⁴⁰.

Neben verschiedenen direkten Wirkungen des Wachstumshormons, werden indirekte Effekte über den insulinähnlichen Wachstumsfaktor, auch Somatomedin C (engl.: Insulin-like growth factor 1, IGF-1) genannt, vermittelt. So scheint die Wirkung auf das Wachstum der langen Röhrenknochen beispielsweise vor allem durch IGF-1 vermittelt, während einige den Glucosestoffwechsel betreffenden Effekte direkt durch das GH bewirkt werden⁴⁰.

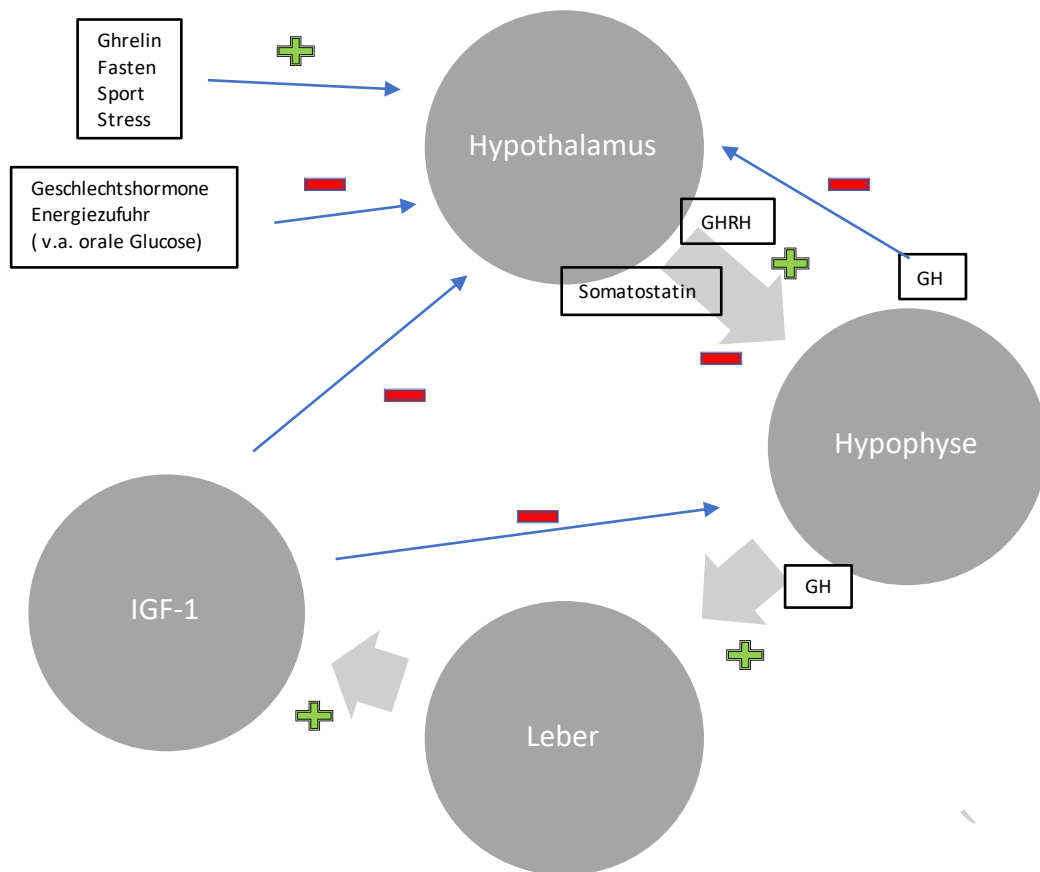
1.1.2. Regulation

Die Ausschüttung des Wachstumshormons unterliegt eines multimodalen Feedbackmechanismus. So wird es zum Beispiel vermehrt ausgeschüttet, wenn aus dem Hypothalamus vermehrt GHRH freigesetzt wird, während Somatostatin einen hemmenden Einfluss auf die Freisetzung hat. Der negative Feedbackmechanismus wird sowohl durch GH als auch durch IGF-1 vermittelt.

Es spielen aber auch noch weitere sowohl pro-sekretorische Substanzen, wie zum Beispiel Ghrelin, als auch hemmende Substanzen, wie beispielsweise die Geschlechtshormone, eine Rolle bei der Wachstumshormonausschüttung³⁴.

Körperliche Zustände sind ebenfalls ein wichtiger Faktor zur Steuerung der GH-Konzentration. Körperliche Belastung, Stress und längeres Fasten stimulieren die GH-Sekretion, während die Nahrungsaufnahme und insbesondere orale Glukosezufuhr der Ausschüttung entgegenwirken⁴⁰.

Grafik 1: Regelkreis der somatotropen Hypophysenachse



1.2. WACHSTUMSHORMONMANGEL (GHD)

1.2.1. Prävalenz

Auch wenn der Wachstumshormonmangel (engl.: *Growth Hormone Deficiency*, GHD) verglichen mit anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie, eine relativ seltene Erkrankung darstellt, gehört er doch zu den häufigsten Störungen der Hypophyse⁴⁶.

In den USA wurde bei ca. 50 000 Erwachsenen die Diagnose eines Wachstumshormonmangels (engl.: *Adulthood onset Growth Hormone Deficiency*, AoGHD) gestellt, mit 6000 neuen Fällen pro Jahr⁵⁴, während die Angaben bezüglich Prävalenz und Inzidenz in den europäischen Ländern voneinander abweichen. Im deutschsprachigen Raum wird die Prävalenz mit 0,5 Fällen auf 1000⁴⁵, bzw. auf 20.000 Betroffene⁴⁸ geschätzt. Eine Studie aus Spanien, die Einzug in die aktuellen *Clinical Practice Guidelines* der *Endocrine Society* gehalten hat⁴², gibt die Prävalenz mit 45,5 Fällen auf 100.000 an, mit einer Inzidenz von 4,2 neuen Fällen pro Jahr⁴⁷. Eine Studie aus Dänemark gibt nationale Inzidenzraten bei Kindern mit Wachstumshormonmangel (englisch: *Childhood onset Growth Hormone Deficiency*, CoGHD) von 1 zu 30.000 und für AoGHD von 1.2 zu 100.000 an³⁹. Untersucht wurde der Zeitraum von 1980 bis 1999 in Dänemark.

1.2.2. Ätiologie

Die am häufigsten auftretende Ursache für eine Insuffizienz der Wachstumshormonachse sind hypophysär lokalisierte Adenome und/oder die Folgen ihrer Behandlung⁴⁶.

Aktuell wird diskutiert, ob Schädel-Hirn-Traumata ebenfalls einen hohen Anteil an den Ursachen der Hypophyseninsuffizienzen ausmachen. Das Sheehan-Syndrom, welches allgemein als seltene Ursache von Hypophysenstörungen angesehen wurde, scheint auch eine häufigere Ursache zu sein als ursprünglich angenommen⁴⁶.

Neben weiteren hypophysär lokalisierten Ursachen wie zum Beispiel Metastasen und Infektionen kommen hypothalamische Erkrankungen in Frage. Beispielsweise kommen hier die Radiatio, Kraniopharyngeome sowie granulomatöse Entzündungen oder Traumata in Betracht^{37,40}.

1.2.3. Klinik

Ein Wachstumshormonmangel kann sich auf verschiedene Arten klinisch manifestieren.

Zu berücksichtigen ist, dass die somatotrope Hypophysenachse zwar am häufigsten als erstes ausfällt⁴⁶, sich neben einem isolierten GHD (nur die somatotrope Achse ausgefallen) aber auch eine kombinierte GHD (zusätzlich eine oder mehrere weitere Hormonachsen ausgefallen) entwickeln kann, was die klinische Abgrenzung zusätzlich erschwert. Andererseits ist zu unterscheiden, in welchem Alter der Wachstumshormonmangel auftritt. Nach dem *Infant Childhood Puberty* (ICP)-Modell werden die Wachstumsphasen bei Kindern unterteilt in Säugling, Kleinkind und Pubertät³⁵. Hier steht vor allem in der Pubertät das Längenwachstum im Fokus.

Im Erwachsenenalter kommt eine Vielzahl an eher langfristigen Auswirkungen zum Tragen. Neben einer Abnahme der Muskelmasse, einer vermehrten Einlagerung von abdominellem Fettgewebe und verringerter Leistungsfähigkeit mit einhergehender Einschränkung der Lebensqualität, wird ein Wachstumshormonmangel mit Osteoporose und einer vermehrten Arteriosklerose und damit verbundener erhöhter kardiovaskulärer Mortalität in Verbindung gebracht^{37, 42}.

1.2.4. Diagnostik

Um einen Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter zu diagnostizieren, haben sich im Laufe der letzten Jahre die Empfehlungen kaum geändert. Es werden vor allem der

Insulin-Toleranztest (Insulin-Hypoglykämie-Test) und der GHRH-Arginin-Test empfohlen^{42,45}. Vorteilhaft am GHRH-Arginin-Test sind die fehlenden absoluten Kontraindikationen und die bessere Reproduzierbarkeit, allerdings können Übelkeit und Blutdruckabfälle vorkommen⁴⁵. Grundsätzlich wird die dynamische Testung des somatotropen Achse empfohlen, da GH pulsatil sezerniert wird und zwischen den Pulsen unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze liegen kann⁴⁵, wodurch einmalige Messwerte nicht diagnostisch zielführend sind⁴².

Als Goldstandard in der Diagnostik der GHD gilt der Insulin-Hypoglykämie-Test. Da hier der physiologische Reiz einer niedrigen Serum-Glukose-Konzentration, der zur Ausschüttung des GH führt, nutzbar gemacht wird. Unter medizinischer Überwachung wird den Patienten Insulin verabreicht, um eine Hypoglykämie herbeizuführen und den induzierten GH-Anstieg im Serum zu messen.

Bei dem GHRH-Arginin-Test wird Somatostatin, also der Gegenspieler des GHRHs, durch die Gabe von Arginin supprimiert, wodurch das zusätzlich applizierte GHRH eine ausgeprägte Sekretion des GH bewirken kann. Der dynamische Verlauf des GH-Anstiegs wird dann über aufeinanderfolgende Blutuntersuchungen verfolgt.

Neben den oben genannten diagnostischen Testverfahren gibt es noch weitere; unter anderem den Arginininfusions- oder den Clonidintest. Diese kommen zum Beispiel im Kindesalter und bei etwaigen Kontraindikationen zur Anwendung.

Grundsätzlich werden zwei Testungen gefordert, um einen Mangel an GH im Erwachsenenalter zu bestätigen⁴⁵. Sollte bereits der Nachweis von mehr als einer weiteren defizienten Hormonachse der Hypophyse vorliegen, kann von dieser Vorgabe abgewichen werden⁴⁵.

1.2.5. Therapie

Die Therapie der Hypophyseninsuffizienz, unabhängig von der betroffenen Hormonachse, beruht in der Regel auf der Substitution des fehlenden Hormons. Die für unsere Beobachtungen entscheidende somatotrope Hormonachse wird entsprechend mit Wachstumshormon substituiert.

Während bei Kindern die Wachstumshormonsubstitution vor allem eingesetzt wird, um ein

normwertiges Längenwachstum zu erreichen, werden sich bei Erwachsenen überwiegend die Auswirkungen auf die Körperkonstitution (insbesondere die Körperfettverteilung), körperliche sowie geistige Leistungsfähigkeit, den Knochenstoffwechsel, den Fettstoffwechsel und die damit verbundene gesteigerte Lebensqualität zu Nutze gemacht³⁶. Die positiven Effekte einer GH-Substitution auf die Körperkomposition wie zum Beispiel das Verringern des viszeralen Fettgewebes und die Verbesserung der Lebensqualität konnten in einer randomisierten placebo-kontrollierten⁵⁰ sowie in einer prospektiven Studie⁵¹ gezeigt werden. Zudem wurde eine Verbesserung des Lipidprofils der Probanden festgestellt⁵¹. Um den Erfolg der Therapie zu messen, gibt es keinen standardisierten Wert, den man heranziehen könnte. Anhand von niedrigen Normwerten des IGF-1 wird versucht, die Höhe der GH Dosis zu titrieren⁴² und mit spezialisierten Fragebögen zur Beurteilung von Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (englisch: *adult growth hormone deficiency assessment*, AGHDA) und Fragen zur Lebenszufriedenheit bei Hypophyseninsuffizienz (englisch: *questions on life satisfaction-hypopituitarism*, QLS-H) kann man die Veränderung der Lebensqualität erfassen⁴⁹. Eine Verbesserung des Lipidprofils kann labordiagnostisch überwacht werden und die Veränderung der Körperkomposition wäre anhand des BMI oder durch Messungen zum Beispiel des Bauchumfangs feststellbar.

Die Nebenwirkungen der Therapie mit Wachstumshormonen sind bei niedrigen Dosierungen gering, bekommen aber bei steigender Dosierung mehr Gewicht. Etwa 20% der Patienten geben Nebenwirkungen unter einer empfohlenen Therapiedosis an, welche in der Regel durch Reduzieren der Dosis reversibel sind⁴². Häufige Nebenwirkungen sind Arthralgien, eine gesteigerte Ödemneigung, Bluthochdruck und die Ausbildung eines Karpaltunnel-Syndroms³⁷.

Für die Einleitung der Wachstumshormonsubstitution bei Erwachsenen wird, neben der vorherigen Sicherstellung des GH-Mangels durch dynamische Testung, empfohlen, sich langsam an die benötigte GH-Menge heranzutitrieren⁴². Bei Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind, werden Anfangsdosen von 0,2 bis 0,4 mg pro Tag empfohlen⁴². Patienten, die älter als 60 Jahre alt sind, sollten mit anfänglichen Dosen von 0,1 bis 0,2 mg pro Tag substituiert werden⁴². Die Einstellung wird anhand des IGF-1 Wertes und eventuell

auftretenden Nebenwirkungen vorgenommen⁴². Appliziert wird das rekombinante Wachstumshormon in Form von subkutanen Spritzen einmal täglich.

1.2.6. Applikationsformen

Da Wachstumshormon ein Proteohormon ist, besteht nicht die Möglichkeit der oralen Einnahmen, weil es sonst im Gastrointestinaltrakt, besonders von der Magensäure, zersetzt würde, bevor es vom Körper aufgenommen werden kann. Daher bedient man sich überwiegend der subkutanen Applikationsform. Zur Injektion stehen sowohl Einmalspritzen als auch Injektionsgeräte für den Mehrfachgebrauch zur Verfügung.

1.3. ADHÄRENZ

1.3.1. Begriffsklärung

Die Compliance von Patienten im Zusammenhang mit medizinischen Behandlungen bezieht sich normalerweise auf die Bereitschaft und die Fähigkeiten der Patienten, den Anweisungen des Arztes, bezogen auf das empfohlene Behandlungsschema, Folge zu leisten¹. Bei dieser Definition fällt auf, dass der Patient nicht aktiv mit in die Entscheidungsfindung einbezogen wird und es weder darauf ankommt den Patienten umfassend über die Konsequenzen einer niedrigen Compliance aufzuklären noch genau über die verschiedenen Aspekte der jeweiligen Behandlung zu informieren. Der Arzt legt die Behandlung fest und der Patient sollte die Anweisungen des Arztes möglichst exakt umsetzen. Um den Patienten in diese Entscheidungsfindung zu integrieren und möglichst die beste Behandlungsstrategie zu finden, bedient man sich mittlerweile immer häufiger der sogenannten Adhärenz.

Der Begriff Adhärenz wird heutzutage bevorzugt, weil er die Fähigkeiten des Patienten betont, den Rat zur Behandlung auf einer informierten Zustimmungsbasis zu befolgen, was ebenfalls das Verständnis von potentiellen Auswirkungen einer schlechten Compliance beinhaltet¹.

Ein weiteres Problem stellt die individuell festzulegende Definition von mangelhafter bis nicht vorhandener Adhärenz, der sogenannten „Non-Adhärenz“, dar. „Non-Adhärenz“ wird in der Literatur nicht einheitlich definiert. Es kann sich sowohl um die einmaligen Nichteinnahme einer Dosis oder ein gelegentliches Vergessen als auch um die dauerhafte Nichteinnahme der Medikamente handeln.

1.3.2. Methoden zur Bestimmung der Adhärenz

Subjektive Methoden beinhalten die Auskünfte des Patienten oder der entsprechenden Angehörigen.

Vor-/Nachteile subjektiver Methoden:

Um die Adhärenz von Patienten zu bewerten, werden verschiedene Techniken verwendet. Als subjektive Methode ist zum Beispiel das Patientengespräch zu nennen, bei dem das subjektive Erleben des Gespräches des Patienten und des Arztes berücksichtigt werden muss. Bei näherer Betrachtung fallen automatisch mögliche Störfaktoren auf, wie z.B. verbale und nonverbale Kommunikation und die Interpretation des jeweiligen Gesprächspartners. Andererseits ist es auf diese Weise möglich, fehlende Informationen zur Behandlung zu bekommen.

Techniken der Adhärenzbewertung, wie beispielsweise Patientengespräche, sind vor allem eingeschränkt, wenn man die Arzt-Patientenbeziehung auf beiden Seiten berücksichtigt. So haben Studien ergeben, dass Ärzte dazu neigen, den Grad der Adhärenz bei ihren eigenen Patienten zu überschätzen¹⁴. Darüber hinaus, hat sich gezeigt, dass Patienten ebenfalls dazu neigen, den eigenen Grad ihrer Adhärenz zu überschätzen¹³. Während in kontrollierten klinischen Studien von einer Adhärenz von 80 bis 95% berichtet wird (in erster Linie nach Tabletten-Zählprotokollen geschätzt), wird in der täglichen klinischen Praxis die Adhärenz unter 50% geschätzt, abhängig von der hier angeführten Definition².

Objektive Methoden (Erfassen der ausgegebenen Medikamentenmenge, Medikamententest, Blutuntersuchungen)

Vor-/Nachteile objektiver Methoden:

Die Bemühungen, Adhärenz von Patienten unter Wachstumshormonsubstitution möglichst unabhängig von individuellen Faktoren zu bewerten, führen einen zu dem Problem, dass es keinen standardisierten Messwert gibt, den man zur Bewertung heranziehen kann. In der vorliegenden Arbeit ist die Adhärenz anhand von ausgehändigten Rezepten bewertet worden. Dies ist möglich, da jedes ausgestellte Rezept bei der Erstellung automatisch erfasst wird.

1.3.3. Bedeutung der Adhärenz für den klinischen Alltag

Da es sich bei der Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon um eine vergleichsweise hochpreisige Therapie handelt ^{38,41}, ist es allein aus ökonomischer Sicht sinnvoll, ein Werkzeug zu identifizieren, um den therapeutischen Nutzen vorab einigermaßen abschätzen zu können. Eine schlechte Adhärenz wird mit niedrigem Behandlungserfolg und erhöhten Gesundheitskosten assoziiert². Aus diesen Gründen haben wir versucht, anhand des IGF-1 als objektivem Marker, die Beurteilbarkeit der Adhärenz bei Patienten mit GHD zu untersuchen und die gezielte Therapieentscheidung zu vereinfachen.

Bei akuten Erkrankungen, insbesondere bei akuten Schmerzen, ist die Adhärenz normalerweise besser als bei chronischen und stummen Störungen, wie zum Beispiel bei der arteriellen Hypertonie, bei Diabetes mellitus oder Dyslipoproteinämie^{3,4}. Obwohl diese Krankheiten auf lange Sicht gesehen mit schweren Gesundheitsproblemen assoziiert werden, führt es dennoch nicht zu einer Steigerung der Compliance, insbesondere wenn der Patient unter diesen Bedingungen seit Jahren lebt.

Da die GHD zumeist einen schleichenden Beginn hat und keine kausale Therapie besteht, wird sie zu den chronischen Erkrankungen gezählt. Akute Schmerzen oder fulminante Verläufe kommen so gut wie nicht vor, so dass die Patienten zumeist nur vereinzelt eine Veränderung wahrnehmen. Aus den genannten Gründen ist es ersichtlich, dass Probleme mit der Adhärenz bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung, wie bei der GHD, gehäuft auftreten können.

1.4. ADHÄRENZ BEI WACHSTUMSHORMONSUBSTITUTION

Obwohl es eine Vielzahl an Studien gibt, die das Problem der Wachstumshormonsubstitution bei Kindern und Heranwachsenden erfasst^{5,6}, gibt es kaum Studien mit dem Fokus auf Adhärenz bei erwachsenen Patienten unter Wachstumshormonsubstitution außerhalb des Rahmens einer klinischen Studie^{7,8}.

Bei anderen chronischen Erkrankungen scheint es keine große Diskrepanz in den Adhärenzraten zwischen Kindern und Erwachsenen zu geben, was sich durchaus dadurch erklären lässt, dass sich Eltern im Regelfall um die Behandlung ihrer Kinder kümmern¹¹. Eine kritische Phase ist das Heranwachsen und die Pubertät, in der junge Individuen nach Unabhängigkeit streben und sich in der Regel in Gesellschaft gesunder Gleichaltriger befinden, wobei häufig eine Verringerung der Adhärenz zu beobachten ist^{12,13}.

Bei Kindern und Heranwachsenden weisen die Werte für die Adhärenz eine große Spannweite auf⁶. Es wurde von unterschiedlichen Messverfahren berichtet, die zu diesen unterschiedlichen Werten beigetragen haben könnten. Während eine durch „Eltern-Bericht“ erfasste „Non-Adhärenz“ von 34% angegeben wurde, zeigte sich, beispielsweise bei der Kontrolle der verbrauchten Medikation, eine „Non-Adhärenz“ von 66%. Vermutet wurde zudem, dass schwache Adhärenz in Verbindung steht mit niedrigem Bildungsniveau, sozialen, emotionalen oder psychischen Problemen sowie Schwierigkeiten bei der Handhabung des Injektionsgerätes.

Um den Therapieverlauf zu überprüfen, kann der IGF-1 Wert als Biomarker dienen, allerdings ist er nicht sensitiv für die GHD. Daher präsentieren sich einige Patienten, die eine diagnostizierte GHD aufweisen, mit normalen IGF-1 Werten vor der Therapieaufnahme, obwohl sie normalerweise im unteren Bereich zu erwarten wären¹⁶.

Viele Faktoren haben einen Einfluss auf den IGF-1. Insbesondere Lebererkrankungen, eine Hypothyreose und Hungerperioden sowie Östrogentherapie beeinflussen den IGF-1 Wert^{17,45}, aber auch der Prolaktinspiegel, das Geschlecht und das Alter spielen eine wichtige Rolle¹⁷. Es scheint sogar einen Unterschied zu machen, ob die

Wachstumshormoninsuffizienz erworben oder nicht erworben ist. So zeigt eine Studie, dass die Patienten mit erworbener GHD ein signifikant höheres IGF-1 SDS Level aufweisen, als solche mit nicht erworbenem GHD⁴⁴.

Außerdem können zusätzliche, kurzfristige GH-Injektionen an einigen Tagen vor dem geplanten Kontrolltermin ausreichen, um den IGF-1 Wert auf ein normales Level zu heben¹⁷. Abgesehen von der fehlenden Wirksamkeit der Behandlung, wird dieses Verhalten dazu führen, dass die empfohlene Dosis erhöht wird, wenn nicht von einer Non-Adhärenz ausgegangen wird. Dies wiederum führt nicht nur zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen, sondern erhöht auch die Behandlungskosten².

1.5. ZIEL DER ARBEIT

Ein Wachstumshormonmangel, definiert als krankhaft verringerte oder völlig fehlende Sekretion vom Wachstumshormon, wird wegen ausbleibendem Längenwachstum häufig im Kindesalter diagnostiziert. Der primäre Behandlungserfolg wird bei diesen Patienten am Längenwachstum gemessen und dauerhafte Non-Adhärenz kann anhand von verzögerter Wachstumsgeschwindigkeit erkannt werden. In dieser Hinsicht stellen Patienten mit Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter eine besondere Herausforderung dar, weil die Wachstumsphase bereits abgeschlossen ist. Therapieziele wie zum Beispiel die Verbesserung der Lebensqualität oder die Veränderung der Körperkomposition sind nur sehr schwer zu erfassen, was die Beurteilung der Adhärenz erschwert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher, im Rahmen einer single-center Kohortenstudie, zum einen die Adhärenz in dieser Patientenkohorte anhand von objektiven Markern, in unserem Fall den Rezeptdaten, zu messen. Zum anderen soll der Frage nachgegangen werden, ob der IGF-1 Wert, welcher durch eine einmalige Blutuntersuchung bestimmt werden kann, einen geeigneten Marker für die Adhärenz bei Patienten mit therapiertem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter darstellt.

2. METHODEN

2.1. MESSMETHODEN

Um einen GHD zu diagnostizieren, wurde leitliniengerecht der Insulin-Toleranztest verwendet, mit Cut-off Werten für GH von $< 3 \mu\text{g/l}$ bei Erwachsenen, für die Pubertät einen Cut-off von $< 5 \mu\text{g/l}$ und für den GHRH-Arginintest mit initialem Cut-off Wert von $< 9 \mu\text{g/l}$ bis 2002, welcher später an BMI-abhängige Cut-off Werte von $11.5 \mu\text{g/l}$ für Personen mit einem BMI von $< 25 \text{ kg/m}^2$, $8.0 \mu\text{g/l}$ für BMI-Werte von $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ und $4.2 \mu\text{g/l}$ für BMI-Werte von $> 30 \text{ kg/m}^2$, adaptiert wurde^{42,52,53}.

2.2. PATIENTEN

Ein-/Ausschlusskriterien

Geeignete Patienten wurden in der elektronischen Datenbank der Klinik des Max-Planck Instituts für Psychiatrie in München (MPI) identifiziert, die in der Zeit von 2000 bis 2014 in der endokrinologischen Ambulanz behandelt wurden und bei denen im Erwachsenenalter ein GHD jeglicher Genese diagnostiziert wurde, (AoGHD engl.: *adult onset growth hormone deficiency* = GH-Mangel erst nach einem Alter von 18 Jahren diagnostiziert), genauso wie Personen, die bereits seit ihrer Kindheit an einem GH-Mangel leiden (CoGHD englisch: *childhood onset growth hormone deficiency* = Diagnose während der Kindheit oder im Jugendalter).

Ausgewählt wurden Patienten, wenn sie mindestens einmal ein Rezept für eine GH-Ersatztherapie erhalten hatten, die wir anhand von entsprechenden Fallberichten und Datenbankeinträgen (N=296) verifizieren konnten. Von diesen Patienten wurden unter anderem diejenigen eingeschlossen, die eine bestimmte Zeit zwischen zwei Terminen in unserer Ambulanz nicht überschritten hatten.

Die relevanten Daten bezüglich der Rezepte (Menge, Hersteller, Dosis in mg) wurden aus der lokalen Patientenverwaltungssoftware entnommen (informiert, Efringen-Kirchen, Deutschland), in der jedes Rezept automatisch erfasst wird.

Gründe für einen Ausschluss aus der Studie werden im Folgenden aufgeführt

Patienten...

- mit AoGHD, die bereits vor dem ersten Besuch des MPI mit GH behandelt wurden (N=82);
- die keine dynamischen Funktionstestergebnisse vom GHRH-Arginintest oder dem Insulin Hypoglykämietest (N=12) vorweisen konnten;
- die die Teilnahme an einem Programm zur Adhärenzverbesserung über zwölf Monate im Beobachtungszeitraum (2012-2013) (N= 23) absolviert haben;

Daraus ergab sich die endgültige Studienpopulation von N= 179 Patienten.

2.3. ERGEBNISAUSWERTUNG

Die Adhärenz pro Jahr innerhalb der ersten drei Jahre des Beobachtungszeitraumes, wurde, genau wie die Gesamtadhärenz, als Prozentsatz von den verordneten GH Dosen, welche anhand der Rezeptdaten ermittelt wurden, in Beziehung zur empfohlenen Dosis für den Zeitraum (anhand der Patientenakte) berechnet.

Die GH Dosen wurden anhand der individuell verordneten GH Dosen im Beobachtungszeitraum berechnet, während die empfohlenen GH Dosen retrospektiv durch die Patientenakten erfasst wurden.

Patienten wurden als *lost in follow-up* eingestuft, wenn...

- sie das erste verschriebene Rezept nicht innerhalb von zwölf Monaten nach Ausstellung erneuert haben und aus der Patientenakte nicht hervorging, dass die Therapie als

beendet eingestuft wurde. Solche Fälle wurden nicht in die Berechnung der Adhärenzrate eingeschlossen und es wird lediglich von der Anzahl der Fälle als *lost in follow-up* innerhalb der ersten zwölf Monate berichtet.

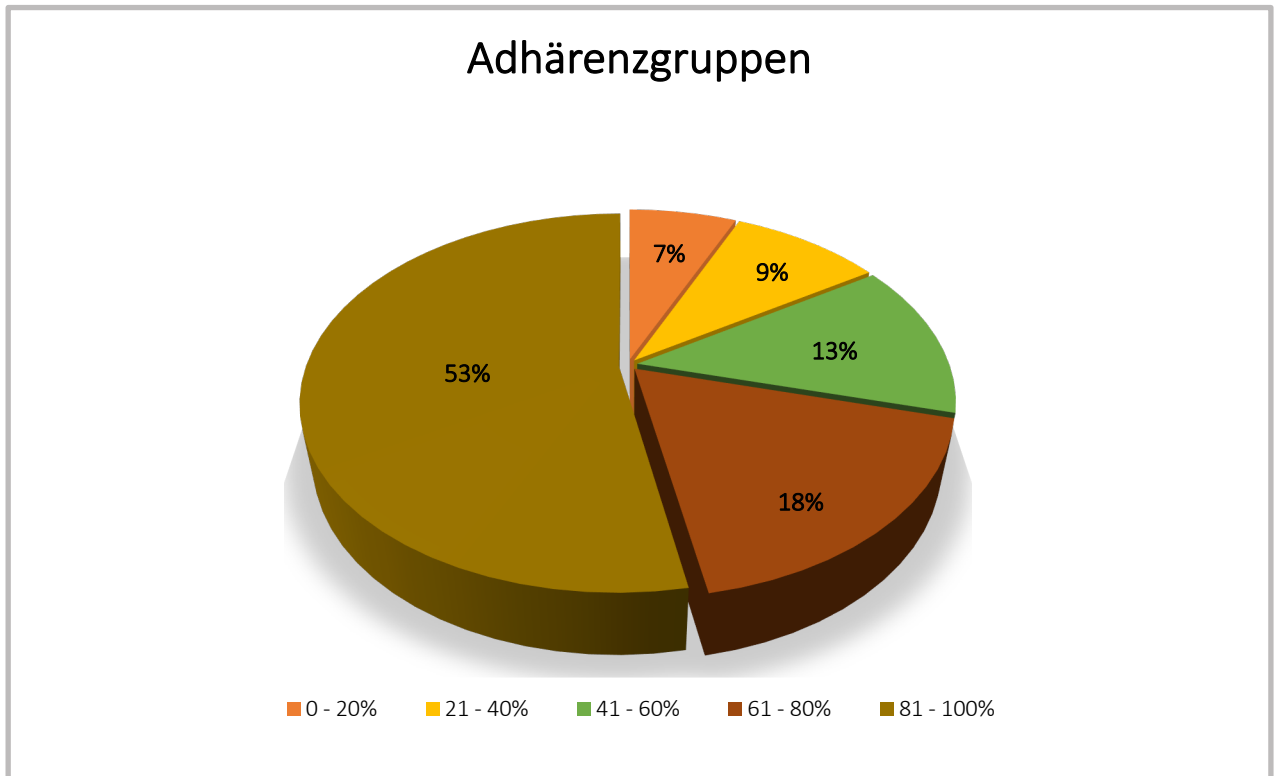
- es eine Lücke von > 401 Tagen (365+10%) zwischen zwei Terminen oder dokumentierten Verschreibungen nach den ersten zwölf Monaten des *follow-up* gab und aus der Patientenakte nicht hervorging, dass die Therapie als beendet eingestuft wurde. Dieses Vorgehen wurde ausgewählt, um die Möglichkeit zu minimieren, dass die Patienten zwischenzeitlich einen anderen Endokrinologen aufgesucht hatten, der sie mit Rezepten über GH versorgt hat, was maßgeblich zu verfälschten (niedrigen) Adhärenz-Werten führen würde. In diesem Fall berichten wir nur von der Gesamtadhärenz nach Ausscheiden.

Da nicht alle Patienten in exakten Jahresintervallen im klinischen Setting gesehen wurden, haben wir die Daten der Adhärenz-Werte eines Behandlungsjahres auf 365 Tage genormt und berechnet, um die Analyse der ersten drei Jahre zu trennen.

Um den systematischen Fehler durch die Annäherung zu minimieren, haben wir nur Rezeptdaten in einem Zeitfenster von +/- 10% verwendet (329-401 Tage), um die Adhärenz für ein Jahr abzuschätzen. Andernfalls berichten wir nur über die Gesamtadhärenz während des *follow-up* Zeitraumes.

Die Adhärenz wurde in fünf Gruppen eingeteilt, die sich von sehr guter Adhärenz (81-100% Adhärenz) über gute Adhärenz (61-80%), schlechte Adhärenz (41-60%), sehr schlechte Adhärenz (21-40%) bis zu Non-Adhärenz (< 20% Adhärenz) erstreckten. Werte, die höher waren als 100%, wurden als 100% gewertet (N=21), da eine „Über-Adhärenz“ schwer zu interpretieren ist und es kaum eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Überdosierung und frühem Nachordern gibt. Dies scheint eine akzeptable Annäherung in Übereinstimmung mit anderen Studien zu sein³³, die ähnliche Techniken zur Abschätzung von Adhärenz verwenden.

Grafik 2: Prozentuale Verteilung der Adhärenzgruppen



„sehr gute Adhärenz“ (81-100%); „gute Adhärenz“ (61-80%); „schlechte Adhärenz“ (41-60%); „sehr schlechte Adhärenz“ (21-40%); „Non-Adhärenz“ (< 20% Adhärenz)

Wir haben ebenfalls dokumentiert, wie viele IGF-1 Werte außerhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte lagen, die vom Hersteller angegeben wurden, im Vergleich zu der Gesamtzahl an IGF-1 Messungen im Beobachtungszeitraum. Insgesamt wurden 1122 Messungen registriert und von denen lagen 317 (28,3%) außerhalb des Referenzbereichs. Bei 152 Probanden lagen bei 105 (69 %) wenigstens eine Messung außerhalb des Normbereichs, während bei 47 (31%) alle Messungen innerhalb der Referenzwerte lagen.

IGF-1 wurde mittels Chemilumineszenz mit dem Nichols Advantage System (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA, USA) von September 2006 und gegenwärtig mit dem Immulite 2500 (DPC Siemens, Eschborn, Deutschland) gemessen.

2.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung von PASW Statistik (Vormals SPSS) Version 21.0 für Windows durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Zwei-Gruppen-Vergleiche normalverteilter Variablen erfolgten mittels t-Tests für unabhängige Stichproben und Mehrgruppenvergleiche mittels Varianzanalysen (ANOVA). Vergleiche von dichotomen Merkmalskategorien wurden mit dem χ^2 Test bzw. dem exakten Test nach Fischer durchgeführt. Univariate Korrelationen erfolgten je nach Variablenverteilung mittels Pearson und Spearman Korrelationskoeffizienten. Multiple lineare Regression wurde durchgeführt, um den relativen Einfluss von ausgewählten Variablen auf die Gesamtadhärenz zu untersuchen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1. DEMOGRAFISCHE DATEN

Der größte Anteil der Patienten war im Alter zwischen 35 und 64 Jahren (N = 101). Eine kleine Gruppe von Patienten war über 65 Jahre alt (n = 24) und 54 waren im Alter von 18 bis 34 Jahren (N = 54). (Tabelle 1)

Das geschlechtsbezogene Verhältnis war mit 49,7% männlichen und 50,3% weiblichen Probanden ausgewogen. Von den Patienten hatten 38 CoGHD (21,2%) und 141 AoGHD (78,8%). Das mittlere Alter bei der ersten Verschreibung betrug 44,0 Jahre (18-82, SD 17,2) für alle Patienten (CoGHD: 22,7 vs. AoGHD: 49,8 Jahre; $p < 0,001$). Die durchschnittlich erfasste Nachbeobachtungszeit belief sich auf 92,6 Monate (SD 53,9).

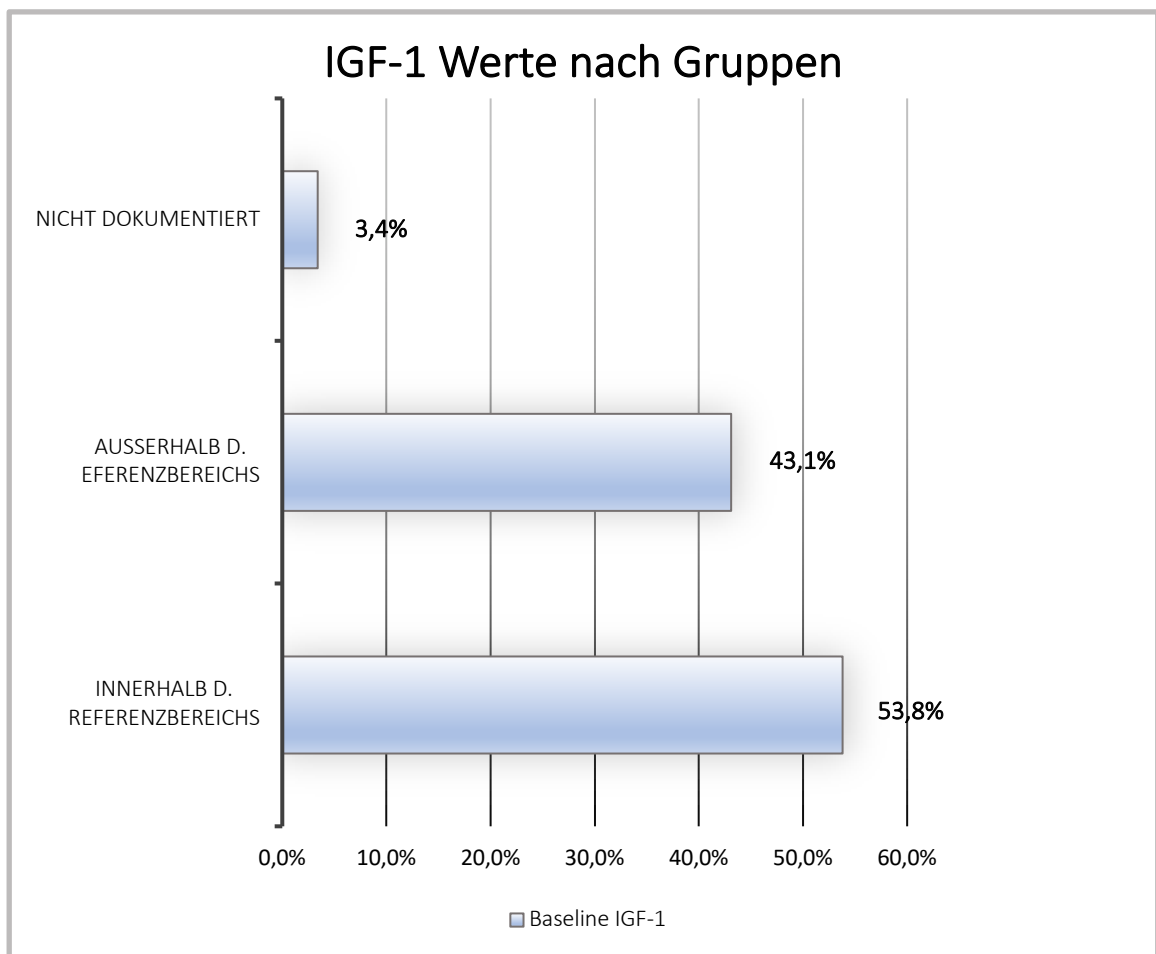
3.2. THERAPIEVARIANTEN

Die meisten Patienten (70,9%) benutzten ein Mehrfachgerät, einen „multi-use pen“, um das GH zu injizieren. Indessen nutzten 24,6% diese Geräte zusammen mit zusätzlich verschriebenen Einmalpens. Zwei Patienten (1,1%) nutzten ausschließlich die Einmalpens. Dadurch, dass die Therapievarianten so unterschiedlich stark repräsentiert wurden, waren sie nicht vergleichbar. Eine Beeinflussung der Adhärenz durch die verschiedenen Therapievarianten konnte somit nicht aussagekräftig gezeigt werden.

3.3. BASELINE IGF-1 WERTE

Vor Beginn der Therapie lagen bei 43,1% der Patienten die IGF-1 Werte ohne Behandlung unterhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte, während sie in 53,8% der Fälle innerhalb der entsprechenden Referenzwerte lagen, trotz der durch dynamische Testverfahren dokumentierten Wachstumshormonmängel. Bei sechs Patienten (3,4%) war die Baseline vom IGF-1-Level nicht dokumentiert.

Grafik 3: IGF-1 Werte vor Therapiebeginn



3.4. ÄTIOLOGIE DES WACHSTUMSHORMONMANGELS

Betrachtet man die Ätiologien der GHD in unserer Studie, so stellt die Gruppe der *hormoninaktiven Adenome* mit 39,7% (71 Patienten) die weitaus größte Gruppe dar. Neben den *Kraniopharyngeomen* mit 11,2% (20 Patienten) machte auch die Gruppe mit *sonstigen Hypophysenschäden* mit 17,9% (32 Patienten) einen großen Teil aus. Die restlichen Ursachen wurden in fünf weitere Gruppen eingeteilt, die alle ungefähr gleich groß waren und innerhalb einer Spanne von 5,6 - 6,7% lagen. Die *Prolaktinome* waren mit 5,6% (10 Patienten) vertreten, unter *idiopathisch* und *kongenital* fielen jeweils 6,1% (11 Patienten) und mit 6,7% (12 Patienten) waren sowohl *Morbus Cushing*, als auch *andere* zu verzeichnen. Die Ätiologien der GHD und Informationen über die Hypophyseninsuffizienzen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Basisdaten

	N	%
Gesamt	179	100
Geschlecht		
männlich	89	49,7
weiblich	90	50,3
Erstdiagnose		
Kindheit	38	21,2
Erwachsenenalter	141	78,8
Mittleres Alter bei erster GH-Rezeptierung	44,0 (18-82; SD 17,2)	
	N	%
Gruppierung nach Alter		
18-34	54	30,2
35-64	101	56,4
≥65	24	13,4
Mittlerer Beobachtungszeitraum in Monaten (Gesamtbereich mit SD)	92,6 (4-168; SD 53,9)	
	N	%
Verwendete Applikationsform		
Nur Mehrfachspritzen	127	70,9
Nur Einmalspritzen	2	1,1
Beides	44	24,6
Daten nicht verfügbar	6	3,4
Diagnose		
Hormoninaktives Adenom	71	39,7
Kraniopharyngeom	20	11,2
Prolaktinom	10	5,6
Morbus Cushing	12	6,7
Sonstige Hypophysenschäden °	32	17,9

Idiopathisch	11	6,1
Kongenital	11	6,1
Andere *	12	6,7
Anzahl ausgefallener Hormonachsen		
1	17	9,5
2	37	20,7
3	34	19,0
4	91	50,8
Ausgefallene Hormonachse		
Somatotrop	179	100
Gonadotrop	150	83,8
Thyreotrop	124	69,3
Kortikotrop	102	57,0
Antidiuretisches Hormon	51	28,5
IGF-1 am Studienbeginn (baseline)		
Unterhalb des Referenzbereichs	77	43,0
Innerhalb des Referenzbereichs	96	53,6
Nicht verfügbar	6	3,4

° u.a. postentzündlich, andere Tumoren, Zysten, Mukozelen

* u.a. Hämosiderose, Amyloidose, Hämochromatose, Z.n. Strahlentherapie

3.5. ADHÄRENZWERTE

Die durchschnittliche Gesamt-Adhärenz betrug 74% (SD 28,2) für den kompletten Beobachtungszeitraum. Von den beobachteten Patienten fielen 53% in die Gruppe mit „sehr guter Adhärenz“ (81-100%), gefolgt von 17,9% in der Gruppe mit „guter Adhärenz“ (61-80%). In der Gruppe mit „schlechter Adhärenz“ (41-60%) waren es 13,2%, wohingegen 9,3% in die „sehr schlechte“ (21-40%) Gruppe und 6,6% in die Gruppe „Non-adhärenz“ (<20%)

fielen. Von den beobachteten Patienten schieden im *follow-up* 23 Patienten (12,8%) innerhalb der ersten 12 Monate, 31 (17,3%) während des zweiten Jahres und 16 (8,9%) im dritten Jahr aus (Tabelle 2).

Des Weiteren berechneten wir den Wechsel in der durchschnittlichen Adhärenz-Rate während der ersten drei Behandlungsjahre. Die durchschnittliche Adhärenz-Rate im ersten Jahr der Behandlung war mit 84,7% vergleichsweise hoch. Zwischen dem ersten und dem zweiten Behandlungsjahr war eine signifikante Abnahme der Adhärenz zu verzeichnen (Reduktion von 9,8 auf 74,9%, $P < 0,001$), während es zwischen dem zweiten und dem dritten Behandlungsjahr zu keinem signifikanten Abfall mehr kam (Rückgang von 1,2 auf 73,7%, n.s.). Wenn man die Adhärenz berechnet, inklusive der Patienten, die nach unserer Definition im *follow-up* ausscheiden, und sie als „non-adhärenz“ wertet, reduziert sich die Adhärenz auf 68,1% vgl. 84,7% (erstes Jahr), 54,9% vgl. 74,9% (zweites Jahr) und 60,8% vgl. 73,7% (drittes Jahr).

Tabelle 2: Adhärenzentwicklung

	%	SD
Mittlere Gesamtadhärenz	74,0	28,2
Adhärenz pro Jahr		
Mittlere Adhärenz im 1. Jahr	84,7	21,9
Mittlere Adhärenz im 2. Jahr	74,9	31,5
Mittlere Adhärenz im 3. Jahr	73,7	31,7
Adhärenz nach Gruppen	N	%
0-20%	10	6,6
21-40%	14	9,3
41-60%	20	13,2
61-80%	27	17,9
81-100%	80	53,0
Lost-to-follow-up		
Erstes Jahr	23	12,8
Zweites Jahr	31	17,3
Drittes Jahr	16	8,9

3.6. ADHÄRENZ NACH GRUPPEN

Obwohl die Adhärenz nicht zwischen den Geschlechtern differenziert, zeigte sich, dass mehr männliche Probanden innerhalb der ersten zwölf Monate des *follow-up* ausschieden als weibliche (18 Männer vs. 5 Frauen; P=0,003). Solche mit CoGHD waren weniger

behandlungsadhärent als Patienten mit AoGHD (62,0% vs. 77,0%; $P=0,012$). Im Verhältnis zu den Patienten mit AoGHD waren die CoGHD Patienten insbesondere in der 21-40% Adhärenz-Gruppe (AoGHD 6,6% (N8) vs. CoGHD 23,6% (N6)) vertreten und weniger in der 81-100% Gruppe (AoGHD 57,9% (N70) vs. CoGHD 30,8% (N8)) ($P=0,029$) (Tabelle 3). Die univariaten Analysen, nur Alter ($r=0,239$; $P=0,039$) und Alter bei Erstdiagnose ($r=0,248$; $P=0,032$), korrelierten signifikant mit der Gesamtadhärenz, aber nicht mit dem Typ des Injektionsgerätes, dem Anteil der IGF-1-Level außerhalb des Referenzbereichs, Delta IGF-1 zwischen Baseline und der ersten Evaluation während des *follow-up*, maximale GH-Antwort während des Insulin-Hypoglykämie-Tests oder dem GHRH-Arginintest auf der Baseline, dem Grund der GHD oder der Anzahl an ausgefallenen Hormonachsen (Tabelle 4).

In vielen Regressionsanalysen war das Alter der Erstdiagnose nicht länger assoziiert mit der Gesamtadhärenz, wenn das Alter als Co-Variate einbezogen wurde (Tabelle 5). In Übereinstimmung damit zeigte sich die Adhärenz bei jüngeren Patienten (<35 Jahren) während der ersten zwölf Behandlungsmonate in unserem Institut niedriger als die bei älteren Patienten (75,8% vs. 88,6%; $P=0,02$), obwohl CoGHD-Patienten keine höhere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, während des *follow-up* auszuscheiden.

Tabelle 3: Adhärenz nach Alter und Adhärenzgruppen ⁵⁵

* Adhärenz in der Altersgruppe mit 18-34 Jahren vs. 35-64 Jahren

	Geschlecht					Alter							Diagnose				
	Weiblich	SD	Männlich	SD	p	18-34	SD	35-64	SD	≥65	SD	p	coGHD	SD	aoGHD	SD	p
Mittlere Gesamtadhärenz (%)	77,1	24,9	71,1	30,8	0,2	66,3	30,2	76,7	27,2	82,1	21,3	0,1	62,0	29,0	77,0	27,0	0,012
Adhärenz 1. Jahr	85,6	20,4	85,3	21,0	0,9	75,8	25,9	88,6	18,5	86,3	16,0	0,02*	75,7	22,4	86,7	20,2	0,070
Adhärenz 2. Jahr	76,2	29,6	73,6	34,1	0,7	65,4	32,7	78,3	31,3	74,4	31,1	0,3	60,2	31,5	76,7	31,4	0,140
Adhärenz 3. Jahr	75,9	28,6	71,5	35,3	0,6	60,1	37,5	77,7	29,9	80,2	25,0	0,1	57,7	37,8	75,7	30,9	0,132
Kategorien	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	
0-20%	6	8,8	3	3,8	0,2	4	9,5	5	5,7	0	0,0	0,406	2	7,7	7	5,8	0,029
21-40%	9	13,2	5	6,3		7	16,7	6	6,8	1	5,9		6	23,1	8	6,6	
41-60%	10	14,7	10	12,7		5	11,9	13	14,8	2	11,8		3	11,5	17	14,0	
61-80%	7	10,3	19	24,1		9	21,4	15	17,0	2	11,8		7	26,9	19	15,7	
81-100%	36	52,9	42	53,2		17	40,5	49	55,7	12	70,6		8	30,8	70	57,9	
Ausgeschieden im Beobachtungszeitraum	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	
Während des 1. Jahres	5		18		0,003	8		9		5		0,194	8		15		0,089
Während des 2. Jahres	14		17		0,494	8		18		5		0,778	4		27		0,494
Während des 3. Jahres	8		8		0,922	3		11		2		0,871	2		14		0,845

Tabelle 4: Univariate Pearson und Spearman Korrelationskoeffizienten zwischen der Gesamtcompliance und potentiell beeinflussenden Faktoren ⁵⁵

		Alter	Geschlecht	Alter bei Erst-diagnose	Anzahl ausgefallener Hormonachsen	Diagnose	IGF-1 unterhalb Referenzbereich zu Beginn	GH-Antwort *	IGF-1 zu Studienbeginn	ΔIGF-1 §	IGF-1 unterhalb Referenzbereich während Beobachtungszeitraum (%) #	Gerät
Korrelationskoeffizient	Gesamtadhärenz	0,239	0,041	0,248	0,051	0,05	-0,019	-0,003	-0,021	0,197	0,016	0,065
p-value		0,039	0,73	0,032	0,662	0,67	0,869	0,977	0,881	0,289	0,892	0,437

* Maximum der Wachstumshormonantwort während des Insulin Toleranz Tests (ITT) oder der GHRH/Arginine-Stimulation. Die getrennte Analyse der beiden Tests ergab vergleichbare Ergebnisse.

§ Differenz zwischen Baseline IGF-1 und IGF-1 in der ersten Reevaluation der Visite im Zeitraum der ersten 12 Monate der Behandlung.

Prozentsatz von IGF-1 Werten, die unterhalb der Referenzwerte während des Follow-up liegen, im Verhältnis zu denen mit sub-normalen Baseline-Level.

Grafik 4: Adhärenzentwicklung in den ersten drei Behandlungsjahren nach Altersgruppen

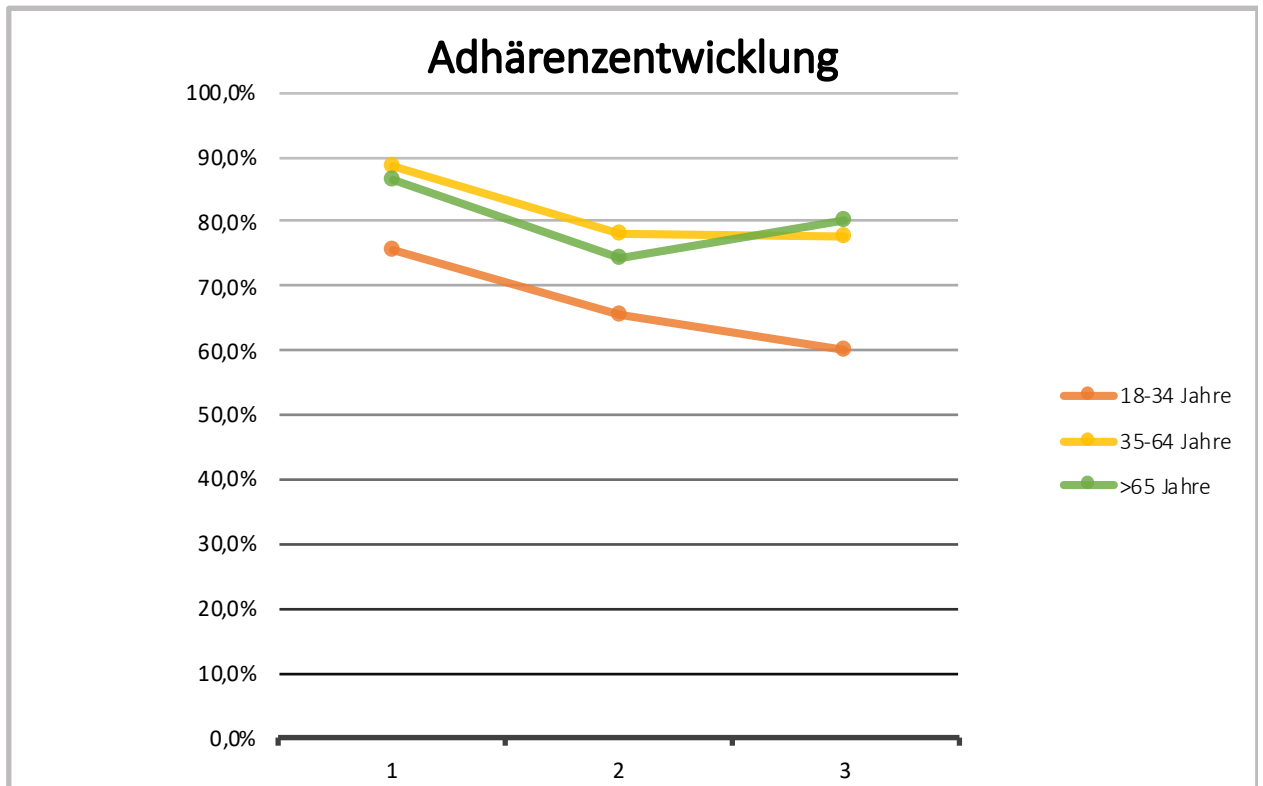


Tabelle 5: Ergebnisse von den Modellen der multivariaten linearen Regressionsanalysen

Modell		β	S.E.	p-value	Konfidenzintervall (KI) (95,0%)	
					Von	Bis
Modell 1	Geschlecht	6,288	4,556	0,17	-2,718	15,293
	Alter bei ED	13,639	5,854	0,021	2,068	25,209
Modell 2	Geschlecht	8,44	4,759	0,078	-0,969	17,848
	Alter bei ED	7,057	7,305	0,336	-7,385	21,498
	Alter bei 1. GH-Verschreibung	0,263	0,176	0,137	-0,085	0,611

β = Regressionskoeffizient, S.E. = Standardfehler

3.7. THERAPIEABBRUCH

Von allen Patienten haben laut Patientenakten 91 die Therapie während des *follow-up* (58,3%) offiziell abgebrochen. Hauptsächlich geschah dies zur Re-Evaluation (54,9%). Die mittlere Zeit bis zur Therapiebeendigung belief sich auf 4,8 Jahre (SD 3,6). Von diesen Patienten haben 62,6% die GH-Therapie nach einer temporären Behandlungspause fortgeführt, während 31,9% unbehandelt blieben. Fünf Patienten (5,5%) fielen durch weitere *follow-ups* nach der Behandlungsbeendigung raus (Tabelle 6). Die Gesamtadhärenz, oder Adhärenz während der ersten drei Jahre der Behandlung, wurde nicht durch die Behandlungsbeendigung oder die Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungspause beeinflusst (Daten nicht abgebildet).

Tabelle 6: Dokumentiertes Absetzen der Therapie während der Nachbeobachtungszeit ⁵⁵

	N	%
Dokumentierte Therapiebeendigungen während der Beobachtungszeit	91	58,3
Mittlere Zeit bis zur Beendigung in Monaten (Gesamtbereich mit SD)	57,7(4,9-184,3; SD 43,6)	
Grund laut Patientenakte	N	%
Re-Evaluation	50	54,9
Nebenwirkungen	7	7,7
Niedrige Adhärenz	4	4,4
Andere	5	5,5
Nicht dokumentiert	25	27,5
Wiederaufnahme nach Beendigung		
Ja	57	62,6
Nein	29	31,9
Unbekannt (lost to follow-up)	5	5,5

4. DISKUSSION

In der vorliegenden monozentrischen Beobachtungsstudie wurde die Adhärenz von erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel unter Wachstumshormonsubstitution erfasst und untersucht, inwiefern der IGF-1 Wert als objektiver Marker zur Therapiekontrolle herangezogen werden kann. Anhand von ausgehändigten Rezepten wurde versucht, die Adhärenz objektiv zu bewerten. Ermöglicht wird diese Herangehensweise dadurch, dass jedes ausgestellte Rezept bei der Erstellung automatisch in der lokalen Patientenverwaltungssoftware erfasst wird.

Die rezeptbasierte Annäherung haben wir gewählt, weil sie eine quantifizierbare Auswertung darstellt um Behandlungsadhärenz zu messen.

Es ist denkbar, dass ein Patient seine Medikamente übergangsweise von einem anderen Arzt bezieht, was bei objektiven Messungen fälschlicherweise als Nichteinnahme gewertet werden würde und somit die Adhärenz schlechter ausfiele.

Da die Wachstumshormonsubstitution jedoch eine sehr kostenintensive Therapie ist^{38,41} und niedergelassene Ärzte die Kosten teilweise selbst tragen müssen, wenn sie ihr Quartalsbudget überschreiten, wird GH in Deutschland kaum von niedergelassenen Ärzten oder anderen Spezialisten verschrieben. Für einen Erwachsenen mit einer durchschnittlichen Dosis von 0,4mg/Tag kostet die Therapie beispielsweise rund 8820,- €/Jahr. Vor diesem Hintergrund kann man davon ausgehen, dass die eingeschlossenen Patienten ihre Therapie mit Wachstumshormon ausschließlich über unsere Ambulanz erhalten haben.

Dass die Herangehensweise an die Berechnung der Adhärenz durch die retrospektive Auswertung von Rezeptdaten eher indirekt geschieht, kann als limitierender Faktor angesehen werden. Auch wenn die Analyse der Rezeptdaten eine gute Konkordanz mit anderen Adhärenz-Messungen gezeigt hat³³, erfasst sie nicht die verspätete oder gar fehlerhafte Dosisverabreichung und es ist auch nicht möglich, Fehler bei der Rezepteinlösung zu berücksichtigen. Zudem bleibt ungewiss, ob die Patienten, die im *follow-*

up herausgefallen sind, ihre Behandlung in einer anderen endokrinologischen Abteilung fortgeführt haben oder sie komplett beendeten.

Eine Stärke unserer Studie liegt darin, dass wir Langzeitadhärenz mit objektiven Messmethoden in einer großen, single-center und klinisch klar definierten Patientenkohorte untersuchten. Mit 179 Patienten war die Studienpopulation zudem sehr groß und die Geschlechterverteilung mit 90 weiblichen (50,3%) und 89 männlichen (49,3%) Probanden sehr ausgewogen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtadhärenz zwischen den Geschlechtern und der Prozentsatz von Männern und Frauen mit einer Adhärenz von >80% war gleichermaßen hoch. In Bezug auf andere chronische Erkrankungen hat das Geschlecht ebenfalls keinen Einfluss auf das Maß der Adhärenz^{20,31}. Allerdings fielen signifikant mehr Männer nach den ersten 12 Monaten des *follow-up* heraus.

Betrachtet man die Ätiologien der GHD von den Probanden, so stellt die Gruppe der *hormoninaktiven Adenome* mit 39,7% (71 Patienten) die weitaus größte Gruppe dar, was sich mit den Aussagen in der Literatur über GHD deckt^{37,40}.

Die untersuchte Studienpopulation ist im Hinblick auf die akzeptierte kontinuierliche GH-Substitution vorselektiert worden. Alle Patienten, die einmal ein Rezept über Wachstumshormon in unserem Institut ausgestellt bekommen haben, wurden identifiziert (N=296) und anschließend diejenigen herausgearbeitet, die eine bestimmte Zeitspanne zwischen zwei aufeinanderfolgenden Besuchen in unserer Ambulanz nicht überschritten (N=179). Berücksichtigt wurde zudem das Alter bei Erstdiagnose. Die Patienten, bei denen die Wachstumshormoninsuffizienz bis zum 18. Geburtstag diagnostiziert wurde, fielen in die Gruppe für Kinder und Jugendliche (*childhood onset growth hormone deficiency, CoGHD*). Ab dem Alter von 18 Jahren bei Erstdiagnose wurden die Patienten in die Gruppe der Erwachsenen eingeteilt (*adulthood onset growth hormone deficiency, AoGHD*).

CoGHD-Patienten unterzogen sich, wie vom Nationalen Gesundheitswesen gefordert, einer Therapiepause und wiederholten die dynamische Testung während des ersten Besuchs in unserer Abteilung. Durch den vorherigen Gebrauch und ihre Erfahrungen mit der GH-

Substitution ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse in dieser Gruppe beeinflusst wurden.

Obwohl es diverse Studien gibt, die über Adhärenz in Verbindung mit GH-Substitution bei Kindern und Heranwachsenden berichten^{5,6}, wurden kaum Studien durchgeführt, die dieses Thema im Zusammenhang mit Erwachsenen untersuchen. Rosenfeld und Bakker¹⁰ nutzen einen fragenbasierten Selbstreport und berichten annähernd vergleichbar, dass 34% der Patienten in die Gruppe mit „hoher Compliance“, entsprechend unserer Gruppe mit „guter Adhärenz“, fielen. Nach unserem derzeitigen Kenntnisstand ist die vorliegende die erste publizierte Studie, die in einer separaten Analyse CoGHD und AoGHD im Hinblick auf Adhärenz untersucht und sie ist ebenfalls einzigartig in ihrem detaillierten Ansatz, die Dynamik von Adhärenz bei der GH-Behandlung im Erwachsenenalter über die Zeit zu untersuchen.

Wir haben gezeigt, dass Patienten mit CoGHD signifikant weniger adhärenz waren als solche mit AoGHD. Auch wenn diese Feststellung nicht unabhängig vom Alter des Patienten war, so gab sie einen Hinweis darauf, dass jüngere Patienten ganz allgemein, auch unabhängig vom Alter bei Krankheitsbeginn, eine geringere Therapie-Adhärenz aufweisen. Es wurde vorher berichtet, dass in der Adoleszenz die Adhärenz signifikant schlechter ist als im Kindesalter¹⁰. Rosenfeld und Bakker berichteten in ihrer Studie, dass Jugendliche die Altersgruppe mit der geringsten Compliance¹⁰ darstellen. Gemäß dieser Studie beträgt der Anteil an Patienten, die in die zwei niedrigsten Adhärenz-Quartile fallen, für Jugendliche 77% und für Erwachsene 65%. Unsere Ergebnisse sind nicht direkt vergleichbar, da es in der oben genannten Studie keine expliziten Erfassungen von Untergruppen mit CoGHD vs AoGHD gab.

Wir haben bereits gezeigt, dass bis zu 50% der Heranwachsenden beim Übergang vom pädiatrischen zum erwachsenen Endokrinologen verloren gehen³⁰. Die Gründe für den Abbruch sind nicht klar ersichtlich. Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass die GH-Behandlung eine Langzeitbehandlung mit entsprechend gering ausgeprägtem kurzfristig spürbaren Nutzen für den Patienten ist. Die Auswirkungen einer schlechten Adhärenz oder eines Therapieabbruches zeigen sich häufig nur schleichend und mit einer solchen zeitlichen

Verzögerung, dass es vom Patienten unter Umständen nicht mit der eigentlichen Krankheit in Verbindung gebracht wird.

Bezüglich der Adhärenz im Laufe der Zeit ergab sich ein signifikanter Abfall der Gesamtheadhärenz von durchschnittlich 10% während des ersten und zweiten Jahres der GH-Substitution. Nicht eingerechnet wurden Patienten, die von weiteren Analysen ausgeschlossen wurden, weil sie entweder während des *follow-up* innerhalb der ersten drei Jahre herausgefallen sind, oder keine Rezepte mehr im *follow-up* erhalten hatten. Nach dem zweiten Jahr blieb die Gesamtheadhärenz relativ stabil und differierte nicht signifikant von der Gesamtheadhärenz während der Gesamt-*follow-up*-Periode von bis zu acht Jahren. In Anlehnung daran scheint es, gemäß der *National Cooperative Growth Study*, einen signifikanten Abfall der Wiederholungsrezepte während der ersten elf Monate der Behandlung zu geben³².

In unserer Patientenkohorte hatten 80 Probanden (53%) Adhärenz-Werte von über 80% und gehörten somit in die Gruppe mit sehr guter Adhärenz, während in annäherungsweise einem Drittel eine Diskrepanz von mehr als 40% zwischen den insgesamt verschriebenen und den empfohlenen GH-Dosen hatten. Die in unserer Studie beobachteten Adhärenz-Werte sind ebenfalls übereinstimmend mit den Daten in der Literatur über chronische Krankheiten²¹.

Die gezeigten Adhärenz-Werte können für die gleiche Krankheit in der Literatur stark variieren, jeweils abhängig von der Technik, mit der die Adhärenz gemessen wurde¹. Jede Methode der Adhärenzmessung hat ihre Vor- und Nachteile und es gibt keinen „Goldstandard“ in diesem Zusammenhang^{22,23}. Der einfachste Weg ist es, die Patienten direkt zu fragen und in einem Gespräch, die möglichen und ggf. veränderbaren Gründe einer „Non-Adhärenz“ zu erörtern. Allerdings sind viele Patienten nicht gewillt, „mangelnde Adhärenz“ zuzugeben¹, oder sie bewerten ihre eigene Adhärenz besser als sie faktisch ist¹³.

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keinen zuverlässigen und weitverbreiteten Marker, der die Auswertung und Einstellung von GH-Dosierungen bei AoGHD erleichtert, auch wenn ein Score zur Einschätzung der Behandlungswirkung vorgeschlagen wurde²³. In unserer Klinik beabsichtigen wir in der Regel IGF-1-Level zu erreichen, die innerhalb der alters- und

geschlechtsspezifischen Referenzwerte liegen, aber immer auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung der subjektiven Vorzüge des Patienten. Trotz dieses Ansatzes scheinen der IGF-1-Spiegel und die Frequenz der IGF-1-Level unterhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte kein valider Marker zu sein, um Adhärenz zu bewerten.

In unserer Studie hatten 53,6% von allen Patienten IGF-1 Level innerhalb des normalen 2 SDS Bereichs, trotz der durch dynamische Testung bestätigten GHD. Sogar nach Ausschluss der Patienten mit IGF-1 Level im normalen Bereich vor Behandlungsbeginn, waren suboptimale IGF-1 Werte keine guten Marker, um „Non-Adhärenz“ zu erkennen. Dies mag sich mit der hinreichend anerkannten Tatsache erklären lassen, dass viele Patienten ihr Medikamenteneinnahmeverhalten einige Tage vor dem Arztbesuch verbessern - auch bekannt als „Weißkittel-Adhärenz“^{13,16} –, was im Fall der GH-Substitution möglicherweise ausreicht, um eine signifikante Erhöhung des IGF-1 Levels zu bewirken^{16,24}. Insbesondere reagieren Männer mit schnell ansteigenden IGF-1 Werten auf GH-Gabe¹⁷ und eine etwaige „Non-Adhärenz“ könnte durch eine adäquate Einnahme lediglich für einige Tage vor dem nächsten Arztbesuch maskiert werden.

In Anbetracht dieses Phänomens scheinen individuelle Schwankungen der IGF-1 Werte von der Baseline (Delta IGF-1) ebenfalls unzuverlässige Marker der Adhärenz zu sein.

Die Behandlungsadhärenz anhand von IGF-1 Werten bei der älteren Population zu messen, scheint sogar noch schwieriger zu sein, weil es eine signifikante Überschneidung zwischen GH-Mangel und alter- sowie geschlechtsabhängiger Werte gibt und nur 21% einen IGF-1 Wert unterhalb des Referenzbereichs zeigen²⁵. Bei diesen Patienten ist ein Ziel IGF-1 Wert noch weniger hilfreich zur Behandlungsbeurteilung als bei Patienten mit niedrigen IGF-1 Werten. Dies wird dadurch erschwert, dass, obwohl niedrige IGF-1 Level erwartet werden, die Werte durch eine Variabilität im Zeitintervall zwischen Einnahme und Messung²⁶ beeinflusst sein können und die individuellen Schwankungen in der entsprechenden Therapieantwort²⁷ sehr hoch sind. Bei Kindern wurde beispielsweise von einer 15-fachen Schwankungsbreite bei GH-Dosen berichtet, um IGF-1 Level innerhalb des Referenzbereichs

zu erhalten²⁸, was die Annahme unterstreicht, dass eine Zuordnung von niedrigen IGF-1 Werten zu „Non-Adhärenz“ oder anderen Einflussfaktoren wie z.B. das Alter, die Größe, Einnahme von oralen Östrogenen oder der BMI sehr schwierig ist²⁹. Erschwerend kommt hinzu, dass IGF-1 Werte in der klinischen Praxis in deutlich geringerer Frequenz gemessen werden als in klinischen Studien, was eine erhebliche Lücke von nicht beobachteter Zeit hinterlässt. Falsche Beschuldigungen wie die Unterstellung von „Non-Adhärenz“ aufgrund niedriger IGF-1-Werte oder einem ausbleibenden Anstieg vom IGF-1 während der Behandlung, würden die Arzt-Patientenbeziehung gefährden^{1,3}. Somit ist diese Art, die Adhärenz abzuschätzen zwar diskret und objektiv, liefert jedoch lediglich Hinweise für eine „Non-Adhärenz“. Auf der Basis der so gewonnenen Erkenntnisse könnte allerdings eine Diskussion über die möglichen Ursachen einer drohenden „Non-Adhärenz“ angestoßen werden, die vom einfachen Vergessen, über störende Nebenwirkungen, bis hin zum fehlenden subjektiven Nutzen der Behandlung¹ führen kann.

Eine „Non-Adhärenz“ zu vermeiden, ist aus diversen Gründen ein wichtiger Aspekt bei der Substitution mit Wachstumshormon. Eine regelmäßige und langfristige Applikation wird bei den Patienten, durch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die gesellschaftliche Teilhabe verändern und somit auch die Lebensqualität steigern. Ärzte können wesentlich gezieltere Therapiemaßnahmen ergreifen, wenn die Adhärenz entsprechend hoch ist. Aus gesellschaftsökonomischer Sicht ist die Adhärenz besonders interessant, wenn es um Therapien im oberen Preissegment geht, wie zum Beispiel die Wachstumshormonsubstitution.

Ein generelles Problem ist zudem die unpräzise Definition von „Non-Adhärenz“. Während manche Autoren bereits Patienten mit einer Adhärenz-Rate von weniger als 80% als nicht adhärenz betrachten, nutzen andere eine eher behandlungszielorientierte Definition, nämlich die Tatsache, dass „die Nichteinhaltung“ des Therapieschemas ausreicht, um eine deutliche Störung beim Erlangen des Behandlungsziels zu spüren²².

Es ist schwer zu sagen, welche Adhärenz-Raten für die GH-Substitution bei Erwachsenen erforderlich sind, um das Behandlungsziel zu erreichen, weil das Ziel an sich nicht

grundsätzlich definiert ist. In der klinischen Praxis wird versucht, anhand der Lebensqualität, der Laborwerte oder der Veränderung der Körperkomposition den Therapieerfolg zu objektivieren. Im Gegensatz dazu ist es bei CoGHD durch die Wachstumsgeschwindigkeit und das Längenwachstum klarer und einfacher definiert.

Abschließend ist festzustellen, dass der IGF-1 kein guter Prädiktor für die Adhärenz bei der GH-Behandlung von Erwachsenen mit GHD darstellt. Um die Adhärenz bei Patienten zu evaluieren, sollten Ärzte verschiedene Ansätze erwägen. Eine umfassende Anamnese und die Anzahl der verabreichten Medikamente sind aus unserer Sicht wichtige Teilaspekte, um die Adhärenz von Patienten einschätzen zu können und nicht ausschließlich die laborchemische Bewertung anhand des IGF-1. Zudem zeigte sich, dass junge Erwachsene offenbar eine besondere Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Behandlungsadhärenz benötigen.

Des Weiteren könnte ein neuer Ansatz von einem langwirksamen rekombinanten GH eine Verbesserung der Adhärenz bewirken. In einer Phase 2 Studie konnten C. Höybye et al. zeigen, dass das einmal wöchentlich verabreichte langwirksame GH keine signifikanten Nachteile gegenüber dem einmal täglich applizierten, kurzwirksamen GH mit sich bringt⁴³. Insbesondere für Patienten, die Probleme mit Injektionen haben oder gar an einer Trypanophobie leiden, könnte eine Applikation lediglich einmal pro Woche eine große Erleichterung sein. Eine weitere positive Veränderung in diesem Aspekt stellt die Entwicklung auf dem Gebiet der Applikationshilfen dar. Da die Handhabung immer einfacher und auch immer sicherer wird, könnte sich die Adhärenz im Bereich der GHD deutlich verbessern.

Zuletzt können wir nicht für die allgemeine Gültigkeit unserer Ergebnisse garantieren. Denn individuelle Faktoren, wie z.B. die Arzt-Patientenbeziehung und die Qualität der Patienten-Edukation, konnten nicht eingerechnet werden. Es ist bekannt, dass diese Faktoren einen erheblichen Einfluss auf die Adhärenz haben, allerdings können sie bereits bei verschiedenen Zentren und unterschiedlichen Ländern differieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Langzeittherapieadhärenz bei Patienten mit Wachstumshormonmangel anhand von objektiven Messungen untersucht. Hierzu wurde die Auswertung der Daten verschreibungspflichtiger Rezepte herangezogen. Die Gesamtadhärenz über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug 74% (SD 28,2) und lag damit in der Gruppe mit „guter Adhärenz“ (61 – 80%). Zusätzlich wurde versucht, mögliche Langzeitmarker für die Adhärenz zu ermitteln. Der untersuchte Marker, der IGF-1, unterliegt starken individuellen Schwankungen und kann mit wenigen Wachstumshormon-Injektionen kurzfristig in den Normbereich gebracht werden, was keine Rückschlüsse auf die langfristige Einnahme zulässt. Somit erscheint eine rein labordiagnostische Herangehensweise anhand des IGF-1 Wertes unzureichend, könnte aber in Zusammenarbeit mit subjektiven Hilfsmitteln von Nutzen sein. Ärzte sollten sich daher einer Vielzahl an Instrumenten/Hilfsmitteln bedienen, um den Grad der Adhärenz zu bewerten. Eine gute Arzt-Patientenbeziehung ist hier, neben einer ausführlichen Anamnese, ein entscheidender Faktor.

6. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

AoGHD	Adulthood-onset-growth-hormone-deficiency, Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter
CoGHD	Childhood-onset-growth-hormone-deficiency, Wachstumshormonmangel im Kindesalter
ED	Erstdiagnose
Follow-up	Beobachtungszeitraum
GH	growth hormone, Wachstumshormon
GHD	growth-hormone-deficiency, Wachstumshormonmangel
GHRH	growth-hormone-releasing-hormone, Wachstumshormon- freisetzendes Hormon
Multi-use Pen	Mehrfachinjektionsgerät

7. LITERATURVERZEICHNIS

¹ Osterberg, L. & Blaschke, T. (2005) Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*, 353, 487–497.

² Sabat e, E. (2003) *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. World Health Organization, ISBN 92 4 154599 2.

³ Piette, J.D., Heisler, M., Krein, S. et al. (2005) The role of patient-physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures. *Archives of internal medicine*, 165, 1749– 1755.

⁴ Piette, J.D., Heisler, M. & Wagner, T.H. (2004) Cost-related medication underuse: do patients with chronic illnesses tell their doctors? *Archives of internal medicine*, 164, 1749– 1755.

⁵ Fisher, B.G. & Acerini, C.L. (2013) Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Hormone Research in Paediatrics*, 79, 189–196.

⁶ Hartmann, K., Ittner, J., Mueller-Rossberg, E. et al. (2013) Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders. *Hormone Research in Paediatrics*, 80, 1–5.

⁷ Amato, G., Mazziotti, G., Di Somma, C. et al. (2000) Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: a long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 3720–3725.

⁸ Johansson, J.-O., Wir en, L., Oscarsson, J. et al. (2003) Growth hormone (GH) replacement in GH-deficient adults: a crossover trial comparing the effect on metabolic control, well-being and compliance of three injections per week versus daily injections. *Growth hormone & IGF research*, 13, 306–315.

- ⁹ Abdi, L., Sahnoun-Fathallah, M., Morange, I. et al. (2014) A monocentric experience of growth hormone replacement therapy in adult patients. *Annales d'endocrinologie*, 75, 176–183.
- ¹⁰ Rosenfeld, R. & Bakker, B. (2008) Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocrine Practice*, 14, 143–154.
- ¹¹ Oyarzabal, M., Aliaga, M., Chueca, M. et al. (1998) Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? *Acta Paediatrica*, 87, 387–391.
- ¹² Friedman, I.M. & Litt, I.F. (1987) Adolescents' compliance with therapeutic regimens: psychological and social aspects and intervention. *Journal of Adolescent Health Care*, 8, 52–67.
- ¹³ Haynes, R.B., McDonald, H.P. & Garg, A.X. (2002) Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*, 288, 2880–2883.
- ¹⁴ Miller, L.G., Liu, H., Hays, R.D. et al. (2002) How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *Journal of general internal medicine*, 17, 1–11.
- ¹⁵ Cutfield, W., Lindberg, A., Wikland, K.A. et al. (1999) Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatrica*, 88, 72–75.
- ¹⁶ Lissett, C.A., Johnsson, P., Monson, J.P. et al. (2003) Determinants of IGF-I status in a large cohort of growth hormone-deficient (GHD) subjects: the role of timing of onset of GHD. *Clinical endocrinology*, 59, 773–778.
- ¹⁷ Mukherjee, A. & Shalet, S.M. (2009) The value of IGF1 estimation in adults with GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 161, 33–39.

- ¹⁸ Abs, R., Mattsson, A.F., Bengtsson, B.-A. et al. & Group KS. (2005) Isolated growth hormone (GH) deficiency in adult patients: baseline clinical characteristics and responses to GH replacement in comparison with hypopituitary patients. A sub-analysis of the KIMS database. *Growth hormone & IGF research* 15, 349–359.
- ¹⁹ Verhelst, J., Kendall-Taylor, P., Erfurth, E.M. et al. (2005) Baseline characteristics and response to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients with nonfunctioning pituitary adenoma: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 4636–4643.
- ²⁰ Briesacher, B.A., Andrade, S.E., Fouayzi, H. et al. (2008) Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*, 28, 437.
- ²¹ Urquhart, J. (2002) The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *British journal of clinical pharmacology*, 54, 212–220.
- ²² O'Hanrahan, M. & O'Malley, K. (1981) Compliance with drug treatment. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 283, 298–300.
- ²³ Schneider, H., Buchfelder, M., Wallaschofski, H. et al. (2015) Proposal of a clinical response score and predictors of clinical response to 2 years GH replacement therapy in adult GHD. *European Journal of Endocrinology*, 173, 843–851.
- ²⁴ Mukherjee, A., Monson, J.P., Johnsson, P.J. et al. (2003) Seeking the optimal target range for insulin-like growth factor I during the treatment of adult growth hormone disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 5865–5870.
- ²⁵ Shalet, S.M., Toogood, A., Rahim, A. et al. (1998) The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine reviews*, 19, 203–223.

- ²⁶ Boer, H.D., Blok, G.-J. & Der Veen, E.A.V. (1995) Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine reviews*, 16, 63–86.
- ²⁷ Barbosa, E.J.L., Koranyi, J., Filipsson, H. et al. (2010) Models to predict changes in serum IGF1 and body composition in response to GH replacement therapy in GH-deficient adults. *European Journal of Endocrinology*, 162, 869–878.
- ²⁸ Cohen, P., Rogol, A.D., Howard, C.P. et al. (2007) Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 2480–2486.
- ²⁹ Birzniece, V., Magnusson, N.E., Ho, K.K. et al. (2014) Effects of raloxifene and estrogen on bioactive IGF1 in GH-deficient women. *European Journal of Endocrinology*, 170, 375–383.
- ³⁰ Bazarra-Castro, M., Sievers, C., Schwarz, H. et al. (2012) Changes in BMI and management of patients with childhood onset growth hormone deficiency in the transition phase. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 120, 507–510.
- ³¹ Balkrishnan, R. (1998) Predictors of medication adherence in the elderly. *Clinical therapeutics*, 20, 764–771.
- ³² Haverkamp, F., Johansson, L., Dumas, H. et al. (2008) Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clinical Therapeutics*, 30, 307–316.
- ³³ Steiner, J.F. & Prochazka, A.V. (1997) The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 105–116.
- ³⁴ Marie-Anne Burckhardt, Urs Zumsteg (2013); „WH bei Kindern und Jugendlichen: Erwartungen und Realität“; Mini-Review Praxis 2013; 102 (13): 777 – 784 777; Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitäts-Kinderspital Beider Basel (UKBB)

³⁵ Mullis, P.-E., Janner, M. (2009); „Wachstum: Was ist normal?“; Mini-Review Praxis 2009; 98: 953–960 953; Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie & Metabolik, Universitäts-Kinderklinik, Inselspital Bern;

³⁶ Ranke, M.B., Wallaschofski, H., (2009); „Besonderheiten bei der Behandlung mit Wachstumshormon während des Übergangs vom Jugendlichen zum Erwachsenen (Transition)“ Dtsch med Wochenschr 2009; 134(21): 1117-1120 DOI: 10.1055/s-0029-1222579 Endokrinologie © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

³⁷ Allolio, B., Schulte, H. M., (2010) „Praktische Endokrinologie“ 2.Auflage, Urban und Fischer 2010 Elsevier GmbH, München

³⁸ Faßbender, W. J., Brabant, G., Buchfelder, M. et al., für das deutsche KIMS-Board[9] (2010); „Therapie mit Wachstumshormon bei Erwachsenen mit nachgewiesenem Wachstumshormon-Mangel nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin“; Dtsch med Wochenschr 2005; 130(45): 2589-2595 DOI: 10.1055/s-2005-922040; Endokrinologie © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

³⁹ [Kirstine Stochholm](#), [Claus H Gravholt](#), [Torben Laursen](#)¹ et al. (2006) „Incidence of GH deficiency – a nationwide study“; European Journal of Endocrinology (2006) 155 61–71

⁴⁰ Dr.med. Martin Bidlingmaier (2012), „Labordiagnostik bei Wachstumshormon-assoziierten Erkrankungen“; Endokrinologisches Labor, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Ziemsenstraße 1, 80336 München, Deutschland J Lab Med 2012;36(3):179–185 © 2012 by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/labmed-2012-0006

⁴¹ Priv.-Doz. Dr. med. Peter Kann (2001) „Wachstumshormonmangel des Erwachsenen. Eine absolute Indikation zur Wachstumshormontherapie?“; Klinik und Poliklinik Innere Medizin Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; Mitteilung der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 25. Jahrgang Heft 2/2001

- ⁴² Maria Fleseriu, Ibrahim A. Hashim, Niki Karavitaki, et al. (2016) “Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 11, 1 November 2016, Pages 3888–3921, <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
- ⁴³ Charlotte Höybye, Andreas F H Pfeiffer, Diego Ferone et al. (2017); „A phase 2 trial of long-acting TransCon growth hormone in adult GH deficiency“; *Endocrine Connections* (2017) 6, 129-138;
- ⁴⁴ J Léger et al. (2017); „Impact of the underlying etiology of growth hormone deficiency on serum IGF-I SDS levels during GH treatment in children“; *European Journal of Endocrinology*; 177:3; 267-276; 2017 Sep;177(3):267-276. doi: 10.1530/EJE-17-0215.
- ⁴⁵ Petersenn, Stephan; Quabbe, Hans-Jürgen; Schöfl, Christof; Stalla, Günter K.; Werder, Klaus von; Buchfelder, Michael (2010); „Sinnvolle Hypophysenstimulationstests“ *„The Rational Use of Pituitary Stimulation Tests“* Dtsch Arztebl Int 2010; 107(25): 437-43; DOI: 10.3238/arztebl.2010.0437
- ⁴⁶ F. Tanriverdi, MD, Professor, F. Kelestimur, MD, Professor (2017) “Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults” ; *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 31 (2017) 3e11;
- ⁴⁷ Milagros Regal, Concepción Páramo, José M. Sierra, Ricardo V. García-Mayor (2001); “Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain” in *Clinical Endocrinology (Oxf)*; First published: December 2001 Dec;55(6):735-40; DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01406.
- ⁴⁸ Peter Herbert Kann (2011); „Wachstumshormontherapie im Erwachsenenalter: Eine aktuelle Übersicht“; *Wien Klin Wochenschr* (2011) 123: 259–267 DOI 10.1007/s00508-011-1574-7 ©Springer-Verlag 2011 Printed in Austria; Fachbereich Medizin, Endokrinologie & Diabetologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Philipps-Universität Marburg,

Marburg, Deutschland; Eingegangen am 23. August 2010, angenommen nach Revision am 22. Februar 2011, online veröffentlicht am 18. Mai 2011

⁴⁹ Crespo et al. (2015); "Quality of life in patients with hypopituitarism"; Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. Volume 22 Number 4 August 2015; Iris Crespo, Alicia Santos, and Susan M. Webb

⁵⁰ Karen K. Miller, Tamara Wexler, Pouneh Fazeli, et al. (2010); "Growth Hormone Deficiency after Treatment of Acromegaly: A Randomized, Placebo-Controlled Study of Growth Hormone Replacement"; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010 Feb; 95(2): 567–577. Published online 2010 Jan 8. doi: 10.1210/jc.2009-1611

⁵¹ Claudia Giavoli, Eriselda Profka, Elisa Verrua, et al. (2012); "GH Replacement Improves Quality of Life and Metabolic Parameters in Cured Acromegalic Patients with Growth Hormone Deficiency"; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 11, 1 November 2012, Pages 3983–3988

⁵² Mark E. Molitch, David R. Clemmons, Saul Malozowski, et al. (2011) "Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline"; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 6, 1 June 2011, Pages 1587–1609

⁵³ AWMF S2e-Leitlinie 174/002 Aktualisierte Leitlinie (2014). Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Ausführliche Fassung. aktueller Stand 24.07.2014

⁵⁴ M. Brod, L. Højbjerg, J. Erpur Adalsteinsson and M. Højby Rasmussen (2014); "Assessing the Impact of Growth Hormone Deficiency and Treatment in Adults: Development of a New Disease-Specific Measure"; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, April 2014, 99(4):1204 –1212

⁵⁵ Auer, Matthias K., Mareike R. Stieg, Janis Hoffmann, and Günter K. Stalla; „Is insulin-like-growth-factor-I a good marker for treatment adherence in growth-hormone deficiency?“, *Clinical Endocrinology*, 2016.

8. GRAFIK- UND TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: BASISDATEN	26
TABELLE 2: ADHÄRENZENTWICKLUNG	29
TABELLE 3: ADHÄRENZ NACH ALTER UND ADHÄRENZGRUPPEN	31
TABELLE 4: UNIVARIATE PEARSON UND SPEARMAN KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN DER GESAMTCOMPLIANCE UND POTENTIELL BEEINFLUSSENDEN FAKTOREN	32
TABELLE 5: ERGEBNISSE VON DEN MODELLEN DER MULTIVARIATEN LINEAREN REGRESSIONSANALYSEN	34
TABELLE 6: DOKUMENTIERTES ABSETZEN DER THERAPIE WÄHREND DER NACHBEOBACHTUNGSZEIT	36
GRAFIK 1: REGELKREIS DER SOMATOTROPEN HYPOPHYSENACHSE	7
GRAFIK 2: PROZENTUALE VERTEILUNG DER ADHÄRENZGRUPPEN	22
GRAFIK 3: IGF-1 WERTE VOR THERAPIEBEGINN	25
GRAFIK 4: ADHÄRENZENTWICKLUNG IN DEN ERSTEN DREI BEHANDLUNGSJAHREN NACH ALTERSGRUPPEN	33

9. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Günter K. Stalla für die Bereitstellung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Mareike R. Stieg und Dr. med. Matthias K. Auer für die exzellente Betreuung und die unendliche Geduld.

Eine Herzensangelegenheit ist es mir neben meiner Frau Jana, auch Lena Wahnschaffe und PhD Kristin Lucia zu danken, ohne die diese Arbeit nie entstanden und auch nicht so fehlerfrei wäre.

10. VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile dieser Arbeit wurden bereits unter dem Titel "*Is insulin-like growth factor-I a good marker for treatment adherence in growth hormone deficiency in adulthood?*" in *Clinical Endocrinology* 2016 veröffentlicht.

München, 31.07.2020

11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Hoffmann, Janis

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Adhärenz von Erwachsenen unter Wachstumshormonsubstitution“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 31.07.2020

Ort, Datum

Janis Hoffmann

Unterschrift Doktorandin/Doktorand