



## Væksthormonmangel hos voksne

*En vejledning for diagnostik og behandling af  
væksthormonmangel hos voksne*

*Dansk Endokrinologisk Selskab*

Ad hoc-redaktion:

Jens Otto Lunde Jørgensen  
Jens Sandahl Christiansen  
Ulla Feldt-Rasmussen  
Claus Hagen  
Lars Østergaard Kristensen &  
Peter Laurberg

Væksthormonsubstitution til voksne med væksthormonmangel har været genstand for et stigende antal undersøgelser siden 1989. De inkluderede patientgrupper har været homogene, omfattende enten yngre voksne der i barndommen havde været i behandling med væksthormon og ved genundersøgelse fortsat udviste væksthormonmangel, eller patienter med væksthormonmangel opstået i voksenalderen på baggrund af vel-dokumenteret hypofysesygdom. Behandlingsresultaterne har været entydige, hvad angår effekter på (normalisering af) kropssammensætning i form af reduktion i fedtmasse og øgning af muskelmasse (*lean body mass*). Mange undersøgelser har tillige rapporteret gunstige effekter på fysisk kondition, væskehomøostase, cirkulerende lipoproteiner, substrat- og energiomsætning, thyreoideafunktion, hjertepumpefunktion, knoglemineralindhold og livskvalitet. Der er tillige evidens for, at disse effekter repræsenterer en normalisering, hvilket også afspejler sig i en række symptomer og fund hos den ubehandlede patient.

Som en konsekvens heraf har Sundhedsstyrelsen i Danmark tillige med tilsvarende organer i en række andre lande, såvel som EU og USA, godkendt væksthormonmangel hos voksne som indikation for væksthormonbehandling.

Imidlertid knytter der sig reelle og mere principielle problemer til denne nye behandling. Den registrerede indikation omfatter patienter med dokumenteret udtalt væksthormonmangel. Det er vigtigt at holde sig for øje, at væksthormonniveauet i blodet falder med alderen hos normale voksne og endvidere er lavt hos personer med simpel overvægt. Samtidig er symptomerne på væksthormonmangel uspecifikke og ikke sikkert skelnelige fra normale aldringsprocesser.

For at imødegå et skred i indikationsområdet og de dermed forbundne medicinske og sundhedsøkonomiske konsekvenser, men samtidig sikre at hypofysesyge kan modtage relevant substitution, er enighed om diagnostiske kriterier af stor vigtighed. I den forbindelse er en diskussion af kontraindikationer også relevant.

Et andet væsentligt aspekt er, at de fleste studier har afsløret specielle forhold hos voksne med væksthormonmangel vedrørende bivirkninger og dosis.

Flere forskningsgrupper i Danmark har fra første færd markeret sig inden for området, hvilket gør det naturligt at følge op med retningslinjer for behandlingen og dermed leve op til nutidige krav om faglighed og ansvarlighed.

Det følgende er baseret på referater fra et møde afholdt i november 1996 på Hindsgavl Slot for interesse-rede danske læger samt en efterfølgende diskussion i Dansk Endokrinologisk Selskab mellem endokrinologer fra afdelingerne med landsdelsfunktion inden for hypofysesygdomme.

### Diagnostik

Behandling af væksthormonmangel hos børn har været anvendt i over 30 år. Før fremkomsten af pålidelige me-

toder til måling af væksthormon i blodet hvilede diagnosen på nedsat højde og højdevækst hos børn med hypofyseinsufficiens, hos hvem konkurrerende årsager til væksthæmning kunne udelukkes. Udviklingen af radioimmunologiske metoder ændrede praksis på to punkter. For det første blev måling af væksthormonkoncentrationen i blodet det centrale punkt i diagnosen. I den forbindelse blev det klart, at måling af en eller nogle få spontane væksthormonkoncentrationer ikke var sufficient på grund af hormonets pulsatile sekretionsmønstre og korte halveringstid. Derfor udvikledes forskellige væksthormonstimulationstest. For det andet blev det påvist, at symptomgivende væksthormonmangel kunne optræde i isoleret form, hvorfor tilstedeværelse af yderligere hypofyseinsufficiens ikke længere indgik som diagnostikum. Inden for pædiatrien er der ikke konsensus om en bestemt biokemisk testprocedure, hvorimod der hersker større enighed om de auxiologiske kriterier.

Hvor en karakteristisk symptomatologi således gør sig gældende hos børn, findes noget tilsvarende ikke hos voksne. Symptomerne hos voksne er ikke tilstrækkelig patognomoniske, men diagnosen kan heller ikke alene stilles på baggrund af en stimulationstest.

Solid evidens for hypofysesygdom er derfor en afgørende forudsætning for, at en voksen patient skal tilbydes undersøgelse for væksthormonmangel. Den største sygdomsgruppe udgøres af hypofysetumorer og andre hypofysenære forandringer. Sådanne patienter vil i de fleste tilfælde have modtaget behandling for grundsygdommen forud for en eventuel undersøgelse for væksthormonmangel. En mindre gruppe udgøres af patienter med kranietraumer eller patienter eksponeret for kranial strålebehandling. Som hovedregel bør en sådan patient tillige udvise insufficiens af et eller flere andre hypofysehormoner før undersøgelse for væksthormonmangel overvejes. Imidlertid må man forudse, at enkelte patienter har isoleret væksthormonmangel, idet det er veldokumenteret, at væksthormonmangel er det hyppigste -- og af og til eneste -- udfaldssymptom efter hypofysekirurgi. Omvendt vil udfald af andre hypofysehormoner med stor sandsynlighed forudsige væksthormonmangel.

Den endelige diagnose hviler herefter på en væksthormonstimulationstest. Adskillige test er tilgængelige, men der er ingen såkaldt guldstandard. Størst erfaring haves med insulininduceret hypoglykæmi (insulintolerancetest=ITT). Testen er ressourcekrævende, idet den stiller krav om tæt lægelig supervision. Selvom alvorlige bivirkninger sjældent ses hos voksne, udgør samtidig epilepsi samt iskæmisk hjertesygdom absolutte kontraindikationer for ITT. Intravenøs arginininfusion er en velgennemprøvet test, hvis væsentligste ulempe er en lav specificitet, idet op til 25% af raske voksne i 50-årsalderen udviser et maksimalt væksthormonrespons under gængs afskæringsniveau. Peroral clonidinindgift må frarådes som test til voksne på grund af en endnu lavere specificitet. Kombineret administration af intravenøst

væksthormonfrigørende hormon (GHRH) og peroral pyridostigmin har vist meget lovende resultater, men erfaringerne er endnu begrænset til få centre. Med den nuværende viden anbefales ITT derfor som førstevalg og GHRH+pyridostigmin som et alternativ. Det er ikke muligt at angive absolutte afskæringsværdier. Disse bør fastlægges af hvert center på baggrund af egne normalmaterialer, der ideelt bør tage hensyn til alder, køn, BMI samt anvendt væksthormonmålemetode. I tvivlstilfælde anbefales det at udføre to stimulationstest, idet specificiteten herved bedres markant. Patienter, hos hvem en hypofyseoperation er planlagt, skal have udført stimulationstesten tidligst tre måneder postoperativt. Det skal erindres, at strålebettinget hypofyseinsufficiens kan udvikles mange år efter ekspositionen.

Måling af insulinlignende vækstfaktor I (IGF-I) i serum kan ikke selvstændigt bruges til at stille diagnosen hos voksne, idet et normalt IGF-I ikke udelukker væksthormonmangel. Det er dog rimeligt at inkludere en sådan måling, idet et lavt IGF-I-niveau styrker diagnosen.

Voksne patienter, der i barndommen har været i væksthormonbehandling, udgør en særlig gruppe. Det er vist, at en del af disse har et normalt respons på væksthormonstimulation ved fornyet test i voksenalderen. Det gælder først og fremmest patienter med isoleret væksthormonmangel. En forudsætning for fortsat eller genoptaget væksthormonbehandling hos disse patienter er derfor et sub normalt respons på en test udført i voksenalderen. En sådan fornyet stimulationstest udføres efter fire ugers pause med væksthormonbehandling.

### Indikationer

Alle patienter, der opfylder ovennævnte kriterier, er kandidater til væksthormonbehandling. Der stilles ikke krav om tilstedeværelse af symptomer eller objektive fund. Informationen til patienten skal være fyldestgørende og balanceret med hensyn til virkninger og bivirkninger.

### Kontraindikationer

Af produktresuméet fra Sundhedsstyrelsen fremgår det, at væksthormonbehandling ikke anvendes ved tegn på aktive tumorer. I praksis udgør tilstedeværelse af malign sygdom en absolut kontraindikation. Det samme bør gælde intrakranielle neoplasier, hvor malignitet ikke kan udelukkes. Hvorvidt institueret væksthormonsubstitution skal seponeres hos en patient, hos hvem malign sygdom efterfølgende diagnosticeres, må bero på individuel vurdering.

En del af de hypofyseopererede patienter vil besidde restadenomvæv, hvilket ikke er kontraindikation for væksthormonsubstitution. Patienter med store inoperable hypofyseadenomer eller hypofysenære tumorer udgør en særlig gruppe, hvor væksthormonsubstitution må bero på et individuelt skøn.

Diabetes mellitus er ikke en kontraindikation for

væksthormonsubstitution. Væksthormon virker insulin-antagonistisk på lipid- og kulhydratstofskiftet. Ved overdosering kan nedsat insulinfølsomhed derfor udvikles, især hos overvægtige patienter. Meget tyder dog på, at længerevarende væksthormonsubstitution i korrekt dosering ikke nedsætter insulinfølsomheden, men måske snarere det modsatte, hvilket formentlig skyldes, at substitutionen på sigt reducerer fedtmassen, øger den fedtfri masse og bedrer konditionen.

Som anført senere kan væksthormonbehandling i en for høj dosering medføre væskeretention, hvorfor behandling af patienter med samtidig kardial inkomensation eller svær hypertension kan give anledning til bekymring. Væskeretentionen er imidlertid forbigående og kan helt eller delvis undgås ved korrekt dosering. Ydermere stimulerer væksthormonbehandling hjertets pumpefunktion og medfører et fald i den perifere vaskulære modstand. Kardial inkomensation og/eller hypertension er derfor ikke en kontraindikation, men behandlingen bør varetages med forsigtighed.

Høj kronologisk eller fysiologisk alder udgør ikke en kontraindikation. I de publicerede undersøgelser er der kun sjældent inkluderet patienter med en kronologisk alder over 65 år. Som tidligere anført falder det cirkulerende væksthormonniveau med alderen hos normale, om end undersøgelser peger på signifikant lavere væksthormonsekretion hos endog meget gamle hypopituitære patienter sammenlignet med aldersmatchede kontrolpersoner. Alt i alt anbefales, at indledning af væksthormonbehandling hos ældre patienter baseres på en afvejning af patientens motivation og komplians.

### Behandling og monitorering

Behandlingen kan iværksættes, når diagnosen er stillet. I lighed med gældende praksis hos børn administreres væksthormon dagligt i form af subkutane selvinjektioner ved sengetid. Dosisbehovet per vægt- eller volumen- enhed er betydelig lavere hos voksne end hos børn. For at undgå bivirkninger begynder man med en dosis på cirka 0,5 IE/dag, hvorefter dosis øges med cirka fire ugers intervaller til en slutdosis på 1-3 IE/dag. I tilfælde af bivirkninger reduceres dosis med 50%. Til monitorering og titrering af dosis anbefales måling af serum-IGF-I-niveauet, der ikke bør overstige øvre normalområde for alderen. Endvidere anbefales monitorering af vægt, hoft- og taljeomkreds og eventuelt hudfoldsmålinger. Som supplement kan anvendes måling af bioelektrisk impedans, hvorved kroppens hydrering kan estimeres, samt dual energy X-ray absorptiometry (DEXA-scanning) til beregning af blandt andet knoglemineralindhold. Behandlingen kan foregå ambulant. Ved behandlingens begyndelse, hvor dosistitreringen pågår, vil månedlige intervaller være rimeligt, hvorefter halv- eller helårige intervaller oftest vil være tilstrækkeligt. Dosisbehovet kan forventes at falde med alderen hos den enkelte. Som med anden hypofysehormonsubstitution antages behandlingen at være livslang, om end erfaring mht. væksthormon mangler. Eventuel pause med eller

seponering af behandlingen må derfor bero på individuelt skøn.

Bivirkninger i form af væskeretention kan som nævnt forekomme. Karpaltunnelsyndrom og artralgi er mulige og er muligvis relateret til væskeretention. Disse bivirkninger er forbigående og dosisafhængige, og det skal erindres, at ekstracellulærvolumen er nedsat hos den ubehandlede patient. Bivirkninger kan sandsynligvis undgås med det ovenfor anførte doseringsregime. Fasteblodglukose og HbA1c bør kontrolleres halvårligt.

Bedømt på store publicerede opgørelser over væksthormonbehandling af børn, herunder også patienter med maligne sygdomme, er der ikke holdepunkt for, at behandlingen medfører øget risiko for tumorrecidiv eller malignitetsudvikling. Tilsvarende data findes ikke hos voksne, og det er usikkert, om de pædiatriske erfaringer er brugbare i den sammenhæng. Patienter med hypofyseadenomer eller andre jukstasellære tumescenser kontrolleres i forvejen med regelmæssig billeddiagnostik, og det skønnes ikke nødvendigt at intensivere denne kontrol alene på baggrund af samtidig væksthormonbehandling. Dog bør der foreligge en ny scanning af hypofyseregionen før behandlingens begyndelse.

Diagnosen og behandlingsindikationen stilles på afdelinger med landsdelsfunktion for behandling af hypofysesygdomme, ligesom det almindeligvis bør forudsættes, at patienterne også regelmæssigt kontrolleres på disse afdelinger. Behandlingen og kontrollen kan dog varetages i fælleskab med specielt interesserede endokrinologer på ikkelandsdelsafdelinger.