

**Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie  
Dt. Ges. f. Kinderheilkunde und Jugendmedizin**

**AWMF-Leitlinien-Register** **Nr. 089/001** **Entwicklungsstufe:** **2**

# Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter

- Methodenreport -

## 1. Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Der Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) in der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie räumt der Entwicklung von Leitlinien für die Diagnose des Wachstumshormonmangels im Kindes und Jugendalter hohe Priorität ein und beauftragte deshalb im Jahre 2006 eine Gruppe von vier Universitäts-Kinderendokrinologen, eine Evidenz-basierte Leitlinie zu entwickeln. Die Expertengruppe traf sich erstmals am 30.4.2007 in Frankfurt. Im weiteren Verlauf der Leitlinienentwicklungen fanden sechs weitere Arbeitstreffen und eine Telefonkonferenz statt. Das Zusammentreffen für die Konsensusbegründung im nominalen Gruppenprozess fand am 25.10.08 in Tübingen statt, wo die Empfehlungen nach Modifikationen einstimmig angenommen wurden. Die Endversion wurde per Delphi-Verfahren an alle Teilnehmer geschickt und von allen am 5.11.08 abgesegnet.

## 2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe bestand aus vier deutschen Kinderendokrinologen mit besonderer Expertise im Bereich der Wachstumshormon-IGF-I-Achse und einem deutschen Laborchemiker mit besonderer Expertise im Bereich von Hormon-Assays für die pädiatrische Endokrinologie. Einzelne Leitlinienthemen wurden nach ihrer Benennung auf die Mitglieder der Leitliniengruppe aufgeteilt. Die Themen waren wie folgt: 1) Voraussetzungen für die Durchführung der Wachstumshormon-Stimulationstests, 2) IGF-I und IGFBP-3-Serumspiegel als Screening-Parameter, 3) Praktisches Vorgehen bei der pharmakologischen Stimulation von Wachstumshormon und 4) Wachstumshormonmessung.

Die Mitglieder der Leitliniengruppe waren

Prof. Dr. med. Gerhard Binder (Koordination)	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen
Prof. Dr. med. Jürgen H. Brämwig	Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Kratzsch	Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik am Universitätsklinikum Leipzig
Prof. Dr. med. Roland Pfäffle	Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche in Leipzig
PD Dr. med. Joachim Wölfle	Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn

## 3. Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege

Die Leitliniengruppe nahm sich zur Aufgabe die vorhandenen Empfehlungen auf Evidenz zu überprüfen und zu präzisieren. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf die Indikationsstellung für die Wachstumshormonstimulationstests und eine Standardisierung von Durchführung und Interpretation dieser Tests gelegt werden. Die Zielgruppe dieser Leitlinie sind alle endokrinologisch tätigen Pädiater, die Wachstumsstörungen und Hypophysenfunktion bei Kindern von der Geburt bis zur Vollendung des Wachstums untersuchen.

Als Ausgangspunkt für die systematische Literaturrecherche wurden Kernthesen und Kernthemen im Expertenkreis identifiziert. Das Evidenzniveau der meisten Studien zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter ist vor dem Hintergrund des Fehlens eines Goldstandards für die Diagnose des Wachstumshormonmangels niedrig. Deshalb entschloss sich die Expertengruppe zu einem Konsensusverfahren, da in diesem Rahmen die Entscheidungsbegründung von Empfehlungen etabliert und die Akzeptanz einer Leitlinie eher begründet werden kann. Als formale Methodik wurde der nominale Gruppenprozess unter Leitung von einem Moderator gewählt.

Nach den methodologischen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und unter Berücksichtigung des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) studierte die Expertengruppe Publikationen mit der höchsten verfügbaren Evidenz zu den identifizierten Teilfragen der Leitlinie über den Zeitraum von 1980 bis 2008. Als Quellen dienten PubMed, die Cochrane Library, Embase und aktuelle nationale und internationale Konsensus-Empfehlungen. Außerdem wurde auf websites von nationalen und internationalen Gesellschaften für pädiatrische Endokrinologie recherchiert. Es wurden nur englisch- und deutschsprachige Quellen berücksichtigt.

Die Referenzsuche erfolgte mit Hilfe von *key words*. Die Suchwege sind im Anhang genannt. Nach dem Studium mehrerer 1000 *abstracts* wurden die Originalarbeiten der selektierten *abstracts* gelesen und mit Hilfe von Erhebungsbögen für diagnostische Studien (nach SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network) systematisch bewertet. Das Ergebnis der systematischen Bewertung zu bestimmten Unterthemen wurde tabellarisch zusammengefasst (siehe Anhang). Dieses Suchergebnis wurde mit Referenzen vervollständigt, die den Experten bekannt waren oder die sich aus den Literaturverzeichnissen der gefundenen Referenzen ergaben. Vor dem Hintergrund des Fehlens eines anerkannten Goldstandards für die Diagnose des Wachstumshormonmangels waren selbst die besten diagnostischen Studien von niedriger Qualität bezüglich ihres Evidenzgrads. Vollständige systematische reviews oder Metaanalysen existieren zu diesem Thema nicht. Die Empfehlungen der Leitlinie beruhen zumeist auf gut durchgeführten diagnostischen Studien mit akzeptabler Validität. Die erarbeiteten Empfehlungs-Entwürfe wurden bei den Treffen der Leitliniengruppe kritisch diskutiert und mehrfach überarbeitet.

Die Stärke der Empfehlung korrespondiert mit dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten "Evidenzen". Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält wertende Elemente und erfolgte im Rahmen des abschließenden Konsensusverfahrens im nominalen Gruppenprozess. Sie berücksichtigt neben der zugrunde liegenden "Evidenz" (die zentralen Referenzen werden in der ausführlichen Fassung der Leitlinie zitiert) auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz des Effektivitätsmaßes der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag. Die Graduierung der Empfehlungen ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Empfehlung	Beschreibung	Symbol
"soll"	Starke Empfehlung	A
"sollte"	Empfehlung	B
"kann"	Offene Empfehlung	0

## 4. Finanzierung der Leitlinie

Die Kosten für Bahnreisen und Raummiete wurden von der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie übernommen. Die Arbeit der Mitglieder der Leitliniengruppe an der Leitlinie erfolgte ehrenamtlich. Ein Sponsoring durch die Industrie fand nicht statt.

## 5. Konsensusverfahren

Die zentralen Sätze der Leitlinie wurden am 25.10.08 in Tübingen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens nach partiellen Modifikationen einstimmig beschlossen. An dem Konsensusverfahren, das durch Prof. Dr. H.-K. Selbmann, dem amtierenden Vorsitzenden der Ständigen Kommission für Leitlinien der AWMF, moderiert wurde, nahmen die folgenden Personen mit einfachem Stimmrecht teil:

Dr. med. C. Brack	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte und AG Pädiatrische Endokrinologie in der Praxis
K.-H. Klingebiel	Bundesverband für Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien e.V. (Selbsthilfegruppe)
Prof. Dr. med. C. Knabbe	Deutsche Vereinte Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik
Prof. Dr. med. M. Wabitsch	Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Prof. Dr. med. S. Wirth	Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin(nur Delphi-Verfahren)
Prof. Dr. med. G.	Für die Leitliniengruppe

Die Expertengruppe ist davon überzeugt, dass Kinder und Jugendliche von einer pädiatrischen Versorgung, die nach dieser Leitlinie mit Nennung strikter Kriterien für die Diagnose des Wachstumshormonmangels erfolgt, profitieren.

## 6. Mögliche Interessenkonflikte

Keiner der Teilnehmer der Leitliniengruppe oder des Konsensusverfahrens sah für sich einen Interessenkonflikt, der in der Lage wäre, die Leitlinieninhalte systematisch zu beeinflussen und die für die Tätigkeit als Experte erforderliche Neutralität zu untergraben. Von jedem Teilnehmer liegt eine schriftliche Erklärung mit detaillierten Angaben zu finanziellen oder sonstigen Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinien interessierten Dritten vor.

Folgende Angaben wurden gemacht:

Prof. Binder hat Forschungsdrittmittel von den Firmen Eli Lilly, NovoNordisk und Pfizer sowie Vortragsvergütungen von den Firmen Eli Lilly, Merck Serono, NovoNordisk, Pfizer und Ratiopharm erhalten.

Prof. Brämwig hat Forschungsdrittmittel von den Firmen Eli Lilly und Pfizer sowie Vergütungen für Vorträge oder Patientenbroschüren von den Firmen Eli Lilly, Ipsen, Merck Serono, NovoNordisk und Pfizer erhalten. Er übt Beratertätigkeit für die Fa. Eli Lilly aus.

Prof. Kratzsch hat Vortragsvergütungen von der Fa. NovoNordisk erhalten und arbeitet in Kooperationsvereinbarungen mit den Firmen Biopartners, Ipsen und Merck Serono zusammen.

Prof. Pfäffle hat Forschungsdrittmittel von den Firmen Eli Lilly, Ferring und Pfizer sowie Vortragsvergütungen von den Firmen Eli Lilly, Ferring, NovoNordisk, Pfizer erhalten. Er übt Beratertätigkeit für die Fa. Eli Lilly aus.

PD Dr. Wölfle hat Forschungsdrittmittel von der Fa. Pfizer sowie Vortragsvergütungen von den Firmen Ipsen, Merck Serono und NovoNordisk erhalten.

Prof. Wabitsch hat Vortragsvergütungen von den Firmen Böhlinger-Ingelheim, Ferring, Hipp, Ipsen, Merck Serono, NovoNordisk, Pfizer und Roche erhalten. Er hat eine Beratertätigkeit für die Fa. DeveloGen ausgeübt.

Dr. Brack hat Vortragsvergütungen und Projektzuwendungen der Firmen Ferring, Eli Lilly, NovoNordisk und Pfizer erhalten.

Herr Klingebiel verwies auf die Leitsätze zur Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie des Bundesverbandes für Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien e.V. (BKMF); darin heißt es: "Der BKMF lässt sich von verschiedenen Firmen der pharmazeutischen Industrie unterstützen. Damit vermeidet er, in Abhängigkeit von einem bestimmten Anbieter zu geraten."

Prof. Knabbe hat Vergütungen für eine Beratertätigkeit für die Fa. Eppendorf erhalten.

## 7. Danksagungen

Wir danken Frau PD Dr. med. Kopp und Herrn Prof. Dr. Selbmann für die hervorragende Beratung bei der Erstellung der Leitlinie und dem APE-Vorstand mit seinem Sekretär, Herrn Prof. Dr. Hiort, für motivierendes Interesse und finanzielle Unterstützung.

## Anhang

### 1. Suchwege

Verwendete Suchwort(e) in PubMed	Abstract Treffer (n=)	Herangezogene Originalarbeiten nach Screening* (n=)	Originalarbeiten mit SIGN-Bewertung (n=)
<b>a) Auxologie bei Wachstumshormonmangel</b>			
growth hormone deficiency auxology	19	4	
			4
<b>b) Wachstumshormon-Stimulationstests</b>			
growth hormone child stimulation test	306	45	
growth hormone child stimulation test specificity	38	12	
growth hormone child stimulation test sensitivity	45	13	
growth hormone child stimulation test review	13	5	
growth hormone child stimulation test guideline	1	0	

			24
<b>c) Wachstumshormonspiegel-Bestimmung</b>			
hGH determination	1820	188	
hGH serum immunoassay	137	20	
somatotropin serum immunoassay human	795	20	
somatotropin assay human validation	30	10	
somatotropin assay human measurement review	78	19	
somatotropin assay measurement GHD child	41	4	
			35
<b>d) IGF-I und IGFBP-3 als Screeningparameter</b>			
growth hormone deficiency insulin-like growth factor-I	2163	289	
growth hormone deficiency insulin-like growth factor binding protein-3	363	57	
growth hormone deficiency somatomedin	2134	255	
dwarfism, pituitary (MESH) and insulin-like growth factor-I (MESH)	98	10	
dwarfism, pituitary (MESH) and insulin-like growth factor binding protein-3	11	1	
			39

\* Doppelnennungen möglich

## 2. Tabellarische Übersichten zu Referenzen

### 2A. Sensitivität und Spezifität von IGF-I bei der Erfassung eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter (vs. pharmakologische Tests)

Autoren	GHD N=	non-GHD N=	Alter (J)	Cut-off	Sensitivität %	Spezifität %
Blum et al., JCEM 1990	130	132		P5	96	60
Boquete et al., JCEM 2003	34	32	1-15	-1,65 SDS	68	97
Bussieres et al., Clin Endo 2000	68	43	0-10	P5	72	95
Cianfarina et al., Clin Endo 1995	16	10	1-14	P5	40 (<5) all: 75	88 (<5) all: 90
Cianfarina et al., JCEM 2005	72	59	1-25	P5	69	100/68
Hasegawa et al., Eur J Endoc 1994	103	108	0-20	P5	66	77
Hasegawa et al., Eur J Endoc 1996	66	44	0-18	P5	84	82
Jensen et al., Horm Res 2005	11	--	0-1	-2SDS	90	NA
Juul & Skakkebaek J Pediatr 1997	48	15	0-10	-2SDS	53	98
Juul & Skakkebaek J Pediatr 1997	94	46	10-20	-2SDS	74	67
Juul et al., JCEM 1997	29	79	adult	-2SDS	76	72
Karachaliou et al., J Ped Endo Metabol 1996	12	12	6-15	P5	67	50
Kawaii et al., JCEM 1999	21 (16 part. GHD)	354	GHD 4-14 Kontr	-2SDS	Abs. GHD 80 alle	NA

			0-40		24	
Lee et al., Ped Res 1990	133	16	0-16	-2SDS	62	73
Mitchell et al., Arch Dis Child 1999	158	148	1-25	-2SDS	62	47
Nunez et al., JCEM 1996	74	16	3-16	P5	69	76
Ranke et al., Horm Res 2000	76	187	1-16	P5	75	32
Rikken et al., Horm Res 1998	63	33	0.2-15.2	-2SDS	65	78
Rosenfeld et al., J Pediatr 1986	44	68	1-18	P5	82	68
Smith et al., JCEM 1993	23	57	0-18	-2SDS	86	70
Tillmann et al., JCEM 1997	109	58	? (10+-4)	-2SDS	34	72
Weinzimer et al., Clin Endo 1999	72	--		-2SDS	73	NA

**2B. Sensitivität und Spezifität von IGFBP-3 bei der Erfassung eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter (vs. pharmakologische Tests)**

Autoren	GHD N=	non-GHD N=	Alter (J)	Cut-off	Sensitivität %	Spezifität t %
Blum et al., JCEM 1990	130	132	P5	97	95	
Boquete et al., JCEM 2003	34	32	1-15	-1,8SDS	60	90
Cianfarina et al., Clin Endo 1995	16	10	1-14	P5	50	92
Cianfarina et al., JCEM 2005	72	59	1-25	-2SDS	27	100
Hasegawa et al., Eur J Endoc 1994	103	108	0-20	P5	68	69
Juul & Skakkebaek, J Pediatr 1997	48	15	0-10	-2SDS	60	98
Jensen et al., Horm Res 2005	11	--	0-1	-2SDS	81	NA
Juul et al., J Pediatr 1997	29	79	adult	-2SDS	68	79
Karachaliou et al., J Ped Endo Metab 1996	12	12	6-15	P5	83	92
Kawaii et al., JCEM 1999	21 (16 part. GHD)	354	GHD 4-14 Kontr. 0-40	-2SDS	Abs. GHD: 80 alle: 52	NA
Mitchell et al., Arch Dis Child 1999	158	148	1-25	-2SDS	15	98
Nunez et al., JCEM 1996	74	16	3-16	P5	50	69
Ranke et al., Horm Res 2000	76	187	1-16	P5	67	50
Rikken et al., Horm Res 1998	63	33	0,2-15,2	-2SDS	53	88
Tillmann et al., JCEM 1997	109	58	? (10+-4)	-2SDS	22	92
Juul & Skakkebaek, J Pediatr 1997	94	46	10-20	-2SDS	56,5	79
Weinzimer et al., Clin Endo 1999	72	--		-2SDS	50	NA

**2C. Peak-Konzentration des Wachstumshormons nach diversen pharmakologischen Stimuli bei gesunden Kindern mit normaler Wachstumsrate**

Autoren	Probanden: Körperhöhe &	Alter (J)	Test	N	Peak (µg/L)	Peak (µg/L)	Peak (µg/L)	Assay Antibody Standard
---------	-------------------------------	-----------	------	---	----------------	----------------	----------------	-------------------------------

	Wachstum							Standard
		Range			Mittelwert	Range	P5	
Zadik et al., JCEM 1990	Normal	7-18	Clonidin	66	21.0	3.0-43.0	4.5	"Standard assay" Nicht angegeben Nicht angegeben
Zadik et al., JCEM 1990	Normal	7-18	Arginin	23	13.1	2.6-27.0	4.0	
Zadik et al., JCEM 1990	Normal	7-18	Insulin	19	14.2	3.6-27.0	3.6	
Zadik et al., JCEM 1990	Normal	7-18	Clonidin + Ins /Arg	68	21.5	2.6-43.0	10	
				<b>Median (mU/L)</b>	<b>Range (mU/L)</b>			
Dattani et al., J Endocrinol 1992	klein, normal wachsend	3.9-11.9	Insulin	63	19.9	1.5-54.4	-	Hybritech IRMA Monoklonal HS2243E
					<b>Mittelwert +/- SD (µg/L)</b>	<b>(µg/L)</b>		
Loche et al., J Endocrinol Invest 1993	Normal	8.1+/-1.4	Clonidin	30	19.4+/-9.8	2-42	-	Sorin IRMA Nicht angegeben Nicht angegeben
Loche et al., J Endocrinol Invest 1993	klein, normal wachsend	8.2+/-2.4	Clonidin	29	17.7+/-8	2-37	-	
		<b>Pubertäts-Stadium (Tanner)</b>				<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>P2.5</b>	
Marin et al., JCEM 1994	Normal	1	Arg/Insulin Combites	18	4.3+/-4.5	0.7-16.7	0.7	Hazelton Biote. RIA Polyklonal Nicht angegeben
Marin et al., JCEM 1994	Normal	2	Arg/Insulin Combites	16	7.2+/-4.6	1.1-27.5	1.1	
Marin et al., JCEM 1994	Normal	3	Arg/Insulin Combites	18	10.5+/-4.5	3.7-24.5	3.7	
Marin et al., JCEM 1994	Normal	4	Arg/Insulin Combites	14	19.6+/-12.2	3.9-65.0	3.9	
Marin et al., JCEM 1994	Normal	5	Arg/Insulin Combites	18	26.2+/-13.0	9.4-59.0	9.4	
		<b>Alter Mittelwert</b>			<b>Mittelwert (µg/L)</b>			
Ghigo et al., JCEM 1996	Normal/klein, normal wachsend	10.6	Insulin	59	13.2	2.7-46.4	4.1	Sorin IRMA Nicht angegeben 1mg=2.0 IU
Ghigo et al., JCEM 1996	Normal/klein, normal wachsend	11.7	Arginin	79	16.7	0.5-48.4	4.4	

Ghigo et al., JCEM 1996	Normal/klein, normal wachsend	9.7	Clonidin	69	13.1	3.8-86	4.5	
Ghigo et al., JCEM 1996	Normal/klein, normal wachsend	11.0	Glukagon	40	16.9	1.9-49.5	3.1	
		<b>Range</b>			<b>Mw +/- SD</b>		<b>P5</b>	
Silva et al., Horm Res 2003	Normal/klein, normal wachsend	2.5-10.8	Clonidin	30	12.9+/-5.8	1.7-25	3.3	Delfia IFMA monoclonal 80/505, 1mg=2.6 IU

**2D. Peak-Konzentration des Wachstumshormons nach diversen pharmakologischen Stimuli bei Kindern mit gesichertem schwerem Wachstumshormonmangel (monogenetisch und/oder konnatale multiple Hypophysenausfälle (MPHD))**

Autoren	Probanden-Kriterium	Alter (J)	Test	N	Peak(µg/L)	Range (µg/L)	P5 (µg/L)	Assay Antibody Standard
		<b>range</b>			<b>Mittelwert</b>			
Silva et al., Horm Res 2003	Monogenet. oder MPHD	1.8-22.5	Clonidin	26	0.56+/-0.6	<0.1-2.1	<0.1	Delfia IFMA monoclonal 80/505, 1mg=2.6 IU
					<b>Median</b>			
Mullis et al., JCEM 2005	IGHD II (GH-1 Mutationen)	3.5-13	diverse	32	1.2	<0.1-3.7	0.3	diverse

**Erstellungsdatum:**

11/2008

**Letzte Überarbeitung:**

**Nächste Überprüfung geplant:**

k.A.

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Endokrinologie](#)

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Kinder- und Jugendmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Stand der letzten Aktualisierung: 11/2008**

© **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 09.10.2009; 09:33:43