

Martin Bidlingmaier*, Berthold P. Hauffa, Peter J. Trainer, Gwendolin Etzrodt-Walter, Joachim Sauer, Jürgen Kratzsch, Stephan Petersenn, Michael B. Ranke, Henri Wallaschofski und Christian J. Strasburger

Qualitätssicherung der Analytik von Wachstumshormon und Insulin-Like Growth Factor I bei Erkrankungen der somatotropen Achse

Quality assurance in the analysis of growth hormone and insulin-like growth factor I in disorders of the somatotropic axis

DOI 10.1515/labmed-2015-0016

Eingang 10.1.2015; Akzeptanz 10.2.2015; vorab online veröffentlicht
24.3.2015

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine zuverlässige Laboranalytik bildet einen Grundpfeiler für die Diagnostik, Therapie und Verlaufs kontrolle von Wachstumsstörungen und Störungen der Sekretion von Wachstumshormon (GH) und Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I). Die gegenwärtig verfügbaren kommerziellen Assays weisen jedoch Defizite auf, die zu großen Unterschieden der gemessenen Hormonkonzentrationen führen.

***Korrespondenz:** Dr. med. Martin Bidlingmaier, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Ziemssenstraße 1, 80336 München, Deutschland, Tel.: +(089) 44005-2277, Fax: +(089) 44005-4457, E-Mail: Martin.Bidlingmaier@med.uni-muenchen.de

Berthold P. Hauffa: Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde II – Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Peter J. Trainer: Department of Endocrinology, Christie Hospital, Manchester, UK

Gwendolin Etzrodt-Walter: Gemeinschaftspraxis Ulm, Deutschland
Joachim Sauer: DP-Medsystems AG, Germering, Deutschland

Jürgen Kratzsch: Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universität Leipzig, Deutschland

Stephan Petersenn: ENDOC Praxis für Endokrinologie, Hamburg, Deutschland

Michael B. Ranke: Kinderklinik der Universität Tübingen, Deutschland

Henri Wallaschofski: Praxis, Erfurt, Deutschland

Christian J. Strasburger: Klinische Endokrinologie, Charité Universitätsmedizin, Campus Mitte, Berlin, Deutschland

Methode: Empfehlungen eines Expertenworkshops mit klinisch tätigen Endokrinologen aus Pädiatrie und Innerer Medizin sowie mit Labormedizinern unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der interdisziplinären Konsensus-Konferenz in Keswick (Virginia, USA) aus dem Jahr 2009.

Ergebnisse: Zu den von den Workshopteilnehmern geforderten Qualitätskriterien für GH- und IGF-I-Assays zählen die Verwendung einheitlicher Referenzstandards, die Dokumentation der analytischen Bedingungen – unter anderem in Bezug auf Kalibratoren, Bindungsepitope, Kreuzreakтивität und Methoden zur Trennung von Bindungsproteinen –, die Chargenkonstanz und eine geringe Interassay-Variabilität. Die Teilnehmer empfehlen, Grenzwerte und Referenzintervalle assayspezifisch unter Verwendung großer und gut charakterisierter Referenzpopulationen zu erarbeiten und die Assayqualität insbesondere im Bereich klinisch wichtiger Entscheidungsgrenzen zu beschreiben.

Schlussfolgerungen: Diagnostikahersteller sollten verpflichtet werden, die Umsetzung der Qualitätskriterien regelmäßig zu überwachen und darüber Bericht zu erstatten. Nur Assays, die nach einheitlichen Qualitätsstandards evaluiert sind und im klinischen Kontext eingesetzt werden, erlauben eine rational begründete Diagnostik und Therapie von Patienten mit Störungen der GH-Sekretion und vermeiden unnötige Belastungen der Patienten und Kostenträger.

Schlüsselwörter: Analytik; Assays; IGF-I; Qualitätssicherung; Wachstumshormon.

Abstract

Background: Reliable laboratory analysis is fundamental to diagnostics, therapy, and follow-up of growth

disturbance and secretory dysfunction of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I). Currently available commercial assays have their limitations, as they show large variations in hormone concentrations measured.

Methods: The recommendations of an expert workshop with practicing endocrinologists from the fields of pediatrics and internal medicine and with laboratory physicians, with reference to the outcome of the interdisciplinary consensus conference in Keswick (Virginia, USA) in 2009, were used.

Results: Among the quality criteria stipulated by the workshop participants are the use of uniform reference standards, documentation of analytical conditions (such as calibrators, binding epitopes, cross-reactivity, and methods for removal from the binding protein), batch-to-batch consistency, and low inter-assay variability. The participants recommended developing assay-specific thresholds and reference intervals based on large and well-defined reference populations. It is furthermore recommended to delineate the assay quality, particularly with reference to clinically important cutoffs.

Conclusions: The manufacturers of diagnostic assays should be obliged to regularly monitor and report the implementation of quality criteria. Only assays that are evaluated according to uniform quality standards and that are employed clinically permit informed diagnostic and therapy of patients with GH secretory dysfunction, preventing avoidable burden on both patients and paying authorities.

Keywords: analytics; assays; growth hormone; IGF-I; quality assurance.

Einleitung

Das Wachstumshormon (GH) ist ein anaboles Proteohormon. Es wird in der Adenohypophyse gebildet und unter der Kontrolle der Hypothalamushormone Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHRH) und Somatostatin sezerniert [1]. Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) wird unter der Kontrolle von GH hauptsächlich in der Leber gebildet und sezerniert. Im Plasma ist IGF-I an spezifische Transportproteine (IGF-Binding Protein, IGFBP) gebunden. GH und IGF-I beeinflussen vor allem Wachstum und Differenzierung von Zellen. Im Kindes- und Jugendalter sind sie wesentlich am Längenwachstum beteiligt, im Erwachsenenalter regulieren sie u. a. den Glukose- und Fettstoffwechsel [1, 2]. Eine zuverlässige Laboranalytik und die fundierte Interpretation von Messergebnissen sind

Grundpfeiler für eine exakte Diagnostik und die daraus abzuleitende Behandlung von Patienten mit Störungen des Wachstums und der GH-Sekretion.

Assayspezifische Probleme sowie unzureichend charakterisierte Referenzbereiche lassen jedoch Zweifel an der Möglichkeit zur klinischen Umsetzung aktueller Konsensusempfehlungen zur Diagnostik und Therapie des GH-Mangels und der Akromegalie [3–5] aufkommen. Daraus ergibt sich die Forderung, eine Harmonisierung der GH- und IGF-I-Messung und eine konsequente Qualitätssicherung zu erreichen. Bereits in der Vergangenheit wurden solche Anstrengungen unternommen. Hervorzuheben sind die Ergebnisse der interdisziplinären Konsensus-Konferenz 2009 in Keswick (Virginia, USA), an der neben Vertretern internationaler Fachgesellschaften auch Repräsentanten von Zulassungsbehörden, Reagenzien-Herstellern und der Pharmazeutischen Industrie teilnahmen [6].

Im Folgenden sind die Ergebnisse eines Workshops mit klinisch tätigen Endokrinologen und Labormedizinern in Zusammenarbeit mit der Akademie für Fort- und Weiterbildung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin zusammengefasst. Ziel des Workshops war, den Stand der Qualität der Diagnostik von GH und IGF-I aufzuzeigen und Möglichkeiten der Verbesserung zu erarbeiten.

Kurzgefasst

Eine zuverlässige Laboranalytik ist ein Grundpfeiler für eine exakte Diagnostik und die daraus abzuleitende Behandlung von Patienten mit Störungen des Wachstums und der GH-Sekretion. Eine Therapieentscheidung, beispielsweise eine Behandlung des GH-Mangels mit täglichen Injektionen von GH durchzuführen, muss gut begründet sein und auf verlässlichen Laborbefunden beruhen.

Vorschläge zur Vereinheitlichung der Assays

Das zentrale Problem derzeitiger GH- und IGF-I-Assays ist die schlechte Vergleichbarkeit der Messergebnisse verschiedener analytischer Methoden. Derzeit trägt der Einsatz verschiedener Referenzpräparationen zur Kalibrierung von Assays wesentlich zur hohen Variabilität der Messergebnisse bei. Für GH wird schon länger der ausschließliche Einsatz der rekombinanten internationalen Referenzpräparation 98/574 als ein einheitlicher Kalibrator gefordert [6]. Für IGF-I-Assays spricht sich der

Keswick-Konsensus klar für den rekombinanten WHO-Standard IS 02/254 aus [6]. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass der einheitliche Einsatz eines rekombinanten Kalibrators die Messergebnisse verschiedener Methoden vergleichbarer macht [7].

GH liegt im Serum in verschiedenen Isoformen vor, die mit den aktuell verwendeten Antikörpern der kommerziellen Assays unterschiedlich erkannt werden. Ein standardisierter GH-Assay sollte für die 22-kDa-Unterform spezifisch sein und vor allem in unteren Konzentrationsbereichen akkurate Messergebnisse liefern [6]. Bindungsepitope und Dissoziationskonstanten der verwendeten Antikörper sollten ebenso wie die Kreuzreaktivität der Antikörper mit anderen GH-Isoformen spezifiziert sein. Da Standardpräparation und Antikörper den höchsten Einfluss auf die Variabilität haben, erscheint langfristig erstrebenswert, für Routinefragestellungen nur noch Assays einzusetzen, die in Hinsicht auf Standard und Antikörper identisch sind.

Die klinische Relevanz der analytischen Interferenz mit GH-Bindungsproteinen (GHBP) [8] ist fraglich. Hersteller sollten jedoch die Interferenz ihrer GH-Assays mit GHBP prüfen und im physiologischen Bereich beschreiben. In Hinblick auf die Interferenz von IGF-Bindungsproteinen mit IGF-I-Assays [9] sollte die jeweilige Methode der Abtrennung von IGF-I von seinen hoch-affinen Bindungsproteinen beschrieben und validiert werden. Auch sollte die Bedeutung veränderter Bindungsproteinmuster bei Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus für die Analysemethode bekannt sein [6]. Für Studien zur Wirkung des GH-Rezeptorantagonisten Pegvisomant, einem zur Therapie der Akromegalie eingesetzten Strukturanalogen des humanen GH, sollten GH-Assays eingesetzt werden, die keine Interferenz mit Pegvisomant zeigen [10].

Die Messergebnisse von GH- und IGF-I-Assays wurden bisher je nach Assay nicht nur in Massenkonzentrationen ($\mu\text{g/L}$) sondern auch in internationalen Einheiten (U/L) angegeben. Die Definition der Einheiten erfolgte jedoch willkürlich und es besteht keine eindeutige Beziehung zur Masse der Hormone. Konzentrationen sollten daher einheitlich als Massenkonzentrationen angegeben werden [6].

Die Validierung der Immunoassays sollte sowohl anhand von Seren von gesunden Probanden als auch von Patienten mit Störungen der GH-Sekretion erfolgen. Im Rahmen der Validierung von IGF-I-Assays sollten insbesondere Seren von Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz untersucht werden. Unterstützend bietet sich an, eine Serumdatenbank zu etablieren, mit deren Hilfe Hersteller die Performance ihrer Assays longitudinal prüfen und anpassen können. Die Assayqualität (Präzision und

Richtigkeit) sollte im Bereich der unteren und oberen Grenzen der Referenzbereiche (IGF-I) bzw. klinisch wichtiger Entscheidungsgrenzen (GH-Stimulations- und -Suppressionstests) beschrieben werden.

Hersteller sollten regelmäßig Daten zur Chargenkonstanz und Inter-Assay-Variabilität sowie Berichte zur Qualitätskontrolle bei Modifikationen an wesentlichen Bestandteilen eines Assays veröffentlichen.

Kurzgefasst

Qualitätskriterien für GH- und IGF-I-Assays umfassen die Verwendung der rekombinanten Kalibratoren 98/574 für GH- und WHO-Standard IS 02/254 für IGF-I-Assays, die genaue Charakterisierung der verwendeten Antikörper und, im Fall von IGF-I, die Dokumentation der Interferenz mit Bindungsproteinen und deren Störeinfluss bei unterschiedlichen Patientenpopulationen. Die Assayqualität sollte insbesondere im Bereich der unteren und oberen Grenzen der Referenzbereiche bzw. klinisch wichtiger Entscheidungsgrenzen beschrieben werden.

Qualitätskriterien für Referenzbereiche und Grenzwerte

Normative Daten müssen auf großen, klinisch relevanten Referenzpopulationen beruhen und – je nach Parameter – nach Altersgruppen, Geschlecht oder anderen wichtigen Einflussgrößen stratifiziert sein. Hersteller sollten hierzu assayspezifische normative Daten für IGF-I und für dynamische Tests von GH bereitstellen, wissenschaftliche Fachgesellschaften entsprechende Studien fachlich begleiten.

Angesichts der erheblichen methodenbedingten Unterschiede in den Assayergebnissen einerseits und dem Aufwand, den gute Referenzbereichsstudien andererseits bedeuten, wurde immer wieder eine mögliche Harmonisierung von Assayergebnissen durch mathematisch-statistische Umrechnungsverfahren diskutiert. Die Konsensuskonferenz [6] und die Workshopteilnehmer waren sich einig, dass dies für IGF-I-Messungen und die entsprechenden Referenzbereiche keine befriedigende Option darstellt. Die Teilnehmer sahen die Umrechnung von Grenzwerten dynamischer Tests nur dann als gereffertigt an, wenn aus ethischen Gründen die Durchführung von Studien zur Ermittlung von methodenspezifischen Entscheidungsgrenzen nicht möglich ist.

Zu fordern ist auch eine bessere Beschreibung und Vergleichbarkeit der Referenzkohorten in Bezug auf die späteren Patientenkollektive, z. B. in Hinblick auf Phänotypen, Medikamente und Pubertätsstadien. Bei Verwendung von Daten aus epidemiologischen Ansätzen

muss die Wirkung möglicher Einflussfaktoren abgeklärt werden. Geschlechtsspezifische Referenzbereiche für IGF-I sind vor allem für die Kindheit und Pubertät nach dem 10. Lebensjahr erforderlich [6]. Für den Altersbereich zwischen 0 und 20 Jahren sollten IGF-I-Referenzbereiche für Altersintervalle um 1 Jahr angegeben werden. Die Probenanzahl sollte ausreichend hoch sein ($n > 120$ für einzelne Altersstrata). In der Pubertät sind longitudinale Querschnittsdaten zu fordern. Besonders bei pubertierenden Jugendlichen ist die differenzierte Bewertung gemessener IGF-I-Werte wichtig. Da Alter und Pubertätsentwicklung nur sehr bedingt korrelieren, sollten IGF-I-Referenzbereiche in diesem Zeitraum, wenn möglich, nach Pubertätsstadien adjustiert werden. Im Erwachsenenalter reicht eine Angabe in Schritten von 5, gegebenenfalls sogar 10 Jahren aus. Ethnischer Hintergrund und Body-Mass-Indexes (BMI) beeinflussen IGF-I-Messungen nicht wesentlich, so dass nach diesen Faktoren adjustierte Referenzbereiche nicht nötig erscheinen [6].

Kurzgefasst

Qualitätskriterien für Referenzbereiche und Grenzwerte umfassen insbesondere die Bereitstellung klinisch relevanter und assayspezifischer normativer Daten. Referenzkohorten sollten dabei in Bezug auf die späteren Patientenkollektive vergleichbar sein. Je nach Parameter müssen Referenzbereiche und Grenzwerte nach Altersgruppen, Geschlecht oder anderen wichtigen Einflussgrößen stratifiziert sein. Die IGF-I-Referenzbereiche sollten im Kindes- und Jugendalter zusätzlich nach Pubertätsstadien stratifiziert sein.

Diagnostik des GH-Mangel: Entscheidungsgrenzen und Interpretation der Messergebnisse

Im Rahmen der Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle von Störungen des Wachstums und der GH-Sekretion muss der klinische Kontext berücksichtigt werden. Die diagnostische Treffsicherheit korreliert dabei mit der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der zu untersuchenden Erkrankung. Für den Nachweis eines GH-Mangels reicht die Bestimmung einzelner GH-Werte nicht aus, da das Hormon pulsatil aus der Hypophyse freigesetzt wird und physiologischerweise in der Regel zwischen den Pulsen nicht nachzuweisen ist. Um die Funktionsfähigkeit der GH-IGF-I-Achse zuverlässig beurteilen zu können, sind Stimulationstests erforderlich. Der Insulin-Toleranz-Test (ITT) prüft dabei die Integrität der gesamten Achse ZNS-Hypothalamus-Hypophyse. Beim Gesunden führt die

durch Insulin induzierte Hypoglykämie zu einer maximalen Stressreaktion mit Sekretion von GH. Bei Patienten mit GH-Mangel bleibt die Sekretionsantwort aus. In Deutschland wird als Test zur GH-Stimulation auf zentraler Ebene neben dem ITT häufig der GHRH-Arginin-Test eingesetzt. Er prüft die maximale sekretorische Kapazität teils des Hypothalamus sowie der Hypophyse [3].

Kinder und Jugendliche

Bezüglich der Abklärung eines GH-Mangels existiert kein diagnostischer Goldstandard. Für die Indikation zur Einleitung einer GH-Therapie bei Kindern werden neben wachstumsbezogenen Kriterien wie Wachstums geschwindigkeit und Körperhöhe zwei unabhängige Tests (Arginin, Clonidin, Glukagon, Insulin bzw. Spontansekretion) gefordert [5]. Traditionell haben Leitlinien der Kinder- und Jugendmedizin den Entscheidungswert zur Diagnose eines GH-Mangels im Rahmen eines Stimulationstests bei einem maximalen GH-Wert von $10 \mu\text{g/L}$ [11] festgelegt. Die Anpassung an den Kalibrator 98/574 verwendende Assays führte zu einer Absenkung dieses Wertes auf maximal $8 \mu\text{g/L}$ GH [5], der jedoch allenfalls eine näherungsweise Schätzung darstellt.

Die Bestimmung von IGF-I dient dem Screening, ein verminderter Wert alleine belegt jedoch noch keinen GH-Mangel. Liegt die IGF-I-Konzentration im Screening über $-1,0$ Standardabweichungen vom Mittelwert des Referenzintervalls (SDS), ist ein GH-Mangel nicht wahrscheinlich. Die Bestimmung von IGF-I sollte in das Monitoring einer Behandlung mit GH einbezogen werden. Bei Kindern sind dabei die individuellen Schwankungen von IGF-I zu berücksichtigen. Bisherige Studien beschreiben einen IGF-I-Zielbereich von 0 bis $+2$ IGF-I-SDS [12].

Erwachsene

Bei Beginn eines schweren GH-Mangels im Erwachsenenalter ist die Substitution von GH bei Patienten mit dem bekannten Ausfall von mindestens einem weiteren Hypophysenhormon (außer Prolaktin) bei einer Erkrankung des hypothalamisch-hypophysären Systems indiziert. Um einen GH-Mangel zu diagnostizieren oder auszuschließen, sollte bei Erwachsenen ein einzelner dynamischer Test durchgeführt werden. In die Beurteilung sollte die Schwere der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz einbezogen werden [13]. Höheres Lebensalter und ein hoher BMI gehen mit niedrigeren GH-Werten einher.

Die tradierten Entscheidungsgrenzen für einen schweren GH-Mangel im Erwachsenenalter im Rahmen

eines ITT liegen für GH bei $<3,0 \mu\text{g/L}$. Da GHRH-Arginin die somatotrope Achse stärker stimuliert als die durch Insulin induzierte Hypoglykämie, liegt die Entscheidungsgrenze für diesen Test höher als beim ITT. Im GHRH-Arginin-Test ist sie stark vom BMI abhängig und liegt bei einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 bei unter $9,0 \mu\text{g/L}$ [14]. Bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen ist eine Diversifizierung der Grenzwerte nach BMI und Geschlecht sinnvoll.

Die alleinige Bestimmung von IGF-I ist auch bei Erwachsenen zum Screening des GH-Mangels nur bedingt geeignet. Die IGF-I-Bestimmung sollte in das Monitoring einer Behandlung mit GH einbezogen werden.

Kurzgefasst

Für die Indikation zur Einleitung einer GH-Therapie bei Kindern werden neben wachstumsbezogenen Kriterien zwei unabhängige Stimulationstests gefordert. Der Entscheidungswert zur Diagnose eines GH-Mangels liegt hier für Assays, die den Kalibrator 98/574 verwenden, bei maximal $8 \mu\text{g/L}$. Bei Erwachsenen sollte zur Diagnostik eines GH-Mangels ein einzelner dynamischer Test durchgeführt werden. Die tradierten Entscheidungsgrenzen für einen schweren GH-Mangel liegen bei $<3,0 \mu\text{g/L}$ (ITT) bzw. $<9,0 \mu\text{g/L}$ (GHRH-Arginin, BMI 25–30 kg/m^2). Die alleinige Bestimmung von IGF-I zum Screening des GH-Mangels ist in allen Altersstufen nur bedingt geeignet, die IGF-I-Bestimmung sollte jedoch in das Monitoring einer Behandlung mit GH einbezogen werden.

Fazit

Die Vergleichbarkeit gegenwärtig verfügbarer kommerzieller Assays zur Bestimmung von GH und IGF-I ist heute noch unzureichend. Daher ist es notwendig, das Problem bewusstsein zur Qualität der Immunoassays zu schärfen, die diagnostischen Werkzeuge rational einzusetzen und einer häufig allzu unkritischen Interpretation von Messergebnissen entgegenzuwirken. Vorrangiges Ziel sollte es sein, die Qualitätskriterien für Assays bekannt zu machen und damit die Diagnostikahersteller zu bewegen, mehr für deren Umsetzung zu tun. Qualitätskriterien und Leitlinien sollten regelmäßig evaluiert werden, um einen nachhaltigen Qualitätssicherungsprozess zu gewährleisten. Hersteller, aber auch Experten aus betroffenen Fachgesellschaften, sollten zudem interdisziplinär Studien planen und durchführen, die eine unabhängige Validierung von Assays und die Etablierung assayspezifischer Entscheidungsgrenzen bzw. Referenzintervalle an angemessenen Referenzpopulationen gewährleisten. Ärztinnen und Ärzte schließlich sollten Qualität und Assays der messenden Laboratorien kennen und den klinischen

Kontext des individuellen Patienten bei diagnostischer Strategie, Therapieentscheidung und Verlaufskontrolle berücksichtigen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

Im Rahmen der Qualitätssicherung der GH- und IGF-I-Analytik sind alle Beteiligten gefordert: Hersteller sollten Qualitätskriterien für ihre Assays und deren Einhaltung anhand der Vorschläge des Keswick-Konsensus regelmäßig überprüfen und dokumentieren. Die Mitglieder der Fachgesellschaften und Expertengruppen sollten darauf drängen nur noch Assays zu verwenden, die dessen qualitativen Vorgaben entsprechen. Messende Laboratorien sollten ausschließlich assayspezifische und ausreichend validierte Grenzwerte und Referenzintervalle sowie unabhängige Zielwerte von Qualitätskontrollproben verwenden und an externen Ringversuchen teilnehmen. Kliniker sollten Therapieentscheidungen nur in Kenntnis der Methode und der Qualität des Labors fällen. Eine zusätzliche Anregung wäre, dass Fachzeitschriften nur Studien zur Publikation zulassen, die qualitätsgesicherte Assays verwenden.

Danksagung: Der Artikel beruht auf den Ergebnissen des Expertenworkshops „Qualitätssicherung in der endokrinologischen Diagnostik und Therapie“, der am 1. und 2. Juni 2012 in Hohenkammer, Bayern, stattfand. Workshopteilnehmer: Matthias Auer, Martin Bidlingmaier, Michael Droste, Diana-Alexandra Ertl, Harald Etzrodt, Gwendolin Etzrodt-Walter, Berthold P. Hauffa, Renate Hiefinger-Schindlbeck, Jürgen Kratzsch, Sylvia Omran, Stephan Petersenn, Michael B. Ranke, Robert Rivest, Christian J. Strasburger, Peter J. Trainer, Stefan van Buuren, Henri Wallaschofski, Detlef Waller.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Growth hormone. *Handb Exp Pharmacol* 2010;195:187–200.
2. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol* 2001;54:311–6.
3. Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695–700.
4. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509–17.

5. Binder G, Brämswig JH, Kratzsch J, Pfäffle R, Woelfle J. Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009;157:997–1006.
6. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem* 2011;57:555–9.
7. Tanaka T, Tachibana K, Shimatsu A, Katsumata N, Tsushima T, Hizuka N, et al. A nationwide attempt to standardize growth hormone assays. *Horm Res* 2005;64(Suppl 2):6–11.
8. Ebdrup L, Fisker S, Sorensen HH, Ranke MB, Orskov H. Variety in growth hormone determinations due to use of different immunoassays and to the interference of growth hormone-binding protein. *Horm Res* 1999;51(Suppl 1):20–6.
9. Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays—a 2009 update. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:8–18.
10. Paisley AN, Hayden K, Ellis A, Anderson J, Wieringa G, Trainer PJ. Pegvisomant interference in GH assays results in underestimation of GH levels. *Eur J Endocrinol* 2007;156:315–9.
11. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990–3.
12. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2480–6.
13. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2067–79.
14. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, et al. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 2005;153:257–64.