

# Behandlung von Wachstumsstörungen im Kindes- und Jugendalter

Joachim Woelfle, Dirk Schnabel, Gerhard Binder

Kinder- und Jugendklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen: Prof. Dr. med. Joachim Woelfle

Pädiatrische Endokrinologie, SPZ für chronisch kranke Kinder, Charité Universitätsmedizin, Berlin: Dr. med. Dirk Schnabel

Pädiatrische Endokrinologie, Kinderklinik der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen: Prof. Dr. med. Gerhard Binder

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Jeweils etwa 3 % aller Kinder sind auffällig groß oder klein. Neue Therapieansätze haben die Behandlung von Wachstumsstörungen erweitert.

**Methode:** Selektive Literaturrecherche und eigene klinische Expertise.

**Ergebnisse:** Der hypophysäre Wachstumshormonmangel wird mit rekombinantem Wachstumshormon behandelt. Seit Kurzem stehen hierfür auch langwirksame Präparate zur Verfügung, allerdings ist deren Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bisher nicht bekannt. Zusätzlich wurde ein CNP-Analagon (Vosoritid) zur Therapie der Achondroplasie zugelassen. Ein schwerer primärer Mangel an Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) kann mit rekombinantem IGF-1 behandelt werden. In der Therapie des Hochwuchses haben neue Daten zur Sicherheit der wachstumsattenuierenden Behandlung und eine veränderte gesellschaftliche Perzeption überdurchschnittlicher Körpermaße zu einer Veränderung der Herangehensweise geführt.

**Schlussfolgerung:** Die Therapieoptionen seltener Kleinwuchsformen haben sich erweitert; zusätzlich haben Daten zur Sicherheit bisheriger Therapiestrategien in der Hochwuchsbehandlung den Stellenwert einer chirurgischen Intervention verändert. Angesichts unbefriedigender Evidenz zu Nutzen und Risiken der supraphysiologischen Therapie mit humanem Wachstumshormon und neuerer Therapieoptionen, bei denen noch keine belastbaren Daten zur Erwachsenengröße vorliegen, hat eine sorgfältige Aufklärung und Diskussion von Erwartungen und erreichbaren Zielen in der Beratung von Familien und Betroffenen einen hohen Stellenwert.

### Zitierweise

Woelfle J, Schnabel D, Binder G: The treatment of growth disorders in childhood and adolescence. Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 96–106. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0247

Das kindliche Längenwachstum ist ein komplexer Vorgang, der durch eine Vielzahl von genetischen, hormonellen und umweltbedingten Faktoren beeinflusst wird (1, e1–2). Die Bewertung des Wachstums erfolgt durch den Vergleich der individuellen Längenentwicklung eines Kindes mit Daten aus geeigneten populations-spezifischen Perzentilkurven. Aktuelle Perzentilen zur Längenentwicklung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland basieren auf Daten des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS); diese finden sich auf der Homepage des Robert Koch-Instituts. Um die Körpergröße zu beurteilen, sind des Weiteren der genetische Erwartungsbereich und die Körperproportionen von Bedeutung (eKasten 1). Länger andauernde Abweichungen der Wachstumsgeschwindigkeit können sowohl zu einem Klein- als auch zu einem Hochwuchs führen. Dabei

ist Kleinwuchs definiert als Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile, Hochwuchs als Körpergröße über der 97. Perzentile (2, 3), so dass per Definition jeweils 3 % aller Kinder auffällig groß oder klein sind. Endokrine oder ossäre Ursachen sind selten; nahezu alle der circa 650 verschiedenen Kleinwuchsformen gehören zu den seltenen Erkrankungen. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird ebenfalls in geeignete Perzentilen eingeordnet, diese sollte über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten errechnet werden. Neben Normalvarianten wie einer konstitutionellen Früh- oder Spätentwicklung werden Abweichungen der Wachstumsgeschwindigkeit bei zahlreichen Erkrankungen

### Einflüsse auf das Wachstum

Das kindliche Längenwachstum ist ein komplexer Vorgang, der durch eine Vielzahl von genetischen, hormonellen und umweltbedingten Faktoren beeinflusst wird.

### Definitionen

Kleinwuchs ist definiert als Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile, Hochwuchs als Körpergröße über der 97. Perzentile.

beobachtet. Auffälligkeiten sollten eine Vorstellung in der pädiatrischen Endokrinologie veranlassen (4). Eine Darstellung zur endokrinen Regulation des Längenwachstums mit potenziellen Angriffspunkten einer pharmakologischen Intervention findet sich in *Grafik 1* und mögliche Differenzialdiagnosen von Wachstumsstörungen in den *Grafiken 2* sowie *3* (e3).

### Lernziele des Beitrags

Die Leserinnen und Leser sollen nach der Lektüre dieses Beitrags

- einen Überblick über Indikationen zur medikamentösen und chirurgischen Therapie verschiedener, mit Wachstumsstörungen assoziierter Erkrankungen erlangt haben
- die Möglichkeiten und Limitationen einer medikamentösen und chirurgischen Therapie spezifischer Kleinwuchsformen kennen
- über Indikation und Risiken einer Hochwuchstherapie informiert sein.

Die therapeutischen Optionen in der Behandlung von Wachstumsstörungen wurden in den letzten Jahren erweitert. Zu unterscheiden ist zwischen einer Hormonersatztherapie bei Hormondefizienz und Therapieformen, die eine medikamentöse oder chirurgische Beeinflussung des Längenwachstums mit dem Ziel einer Veränderung der Erwachsengröße vermitteln. Bei Letzteren ist in der Beratung von Familien und Betroffenen eine sorgfältige Diskussion von Therapiezielen, möglichen medizinischen sowie psychosozialen Nutzen und potenziellen Risiken notwendig, um unrealistische Erwartungen zu verhindern, aber auch einer veränderten gesellschaftlichen Einstellung gegenüber unter- oder überdurchschnittlichen Körpergrößen Rechnung zu tragen.

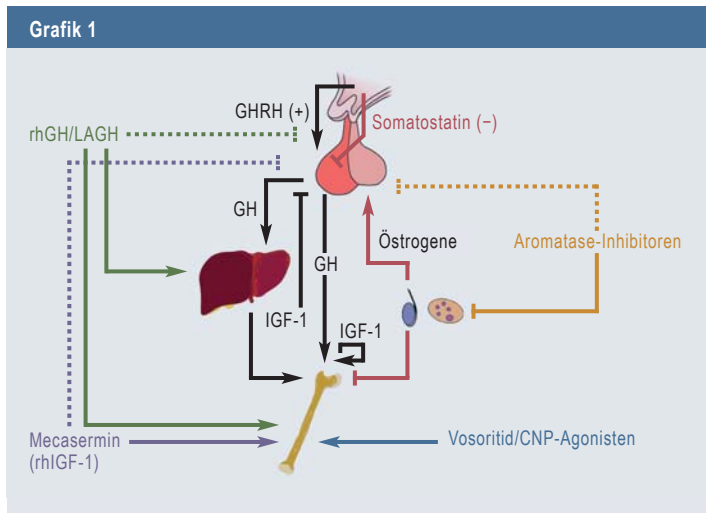
### Methode

Diese Übersichtsarbeit blickt aus kinderendokrinologischer Sicht auf aktuell zugelassene und potenziell zukommende Therapiemöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen. Sie orientiert sich an aktuellen deutschen (2, 3, 5) und internationalen Leitlinien beziehungsweise Expertenempfehlungen (4). Darüber hinaus erfolgte eine selektive PubMed-Recherche in deutsch- und englischsprachigen Originalarbeiten und Reviews zu Differenzialdiagnostik und Therapie von Wachstumsstörungen. Gesucht wurde nach Kombinationen von „short stature“, „tall stature“, „growth disorder“, „management“, „treatment“ und „therapy“.

Die klinisch hilfreichsten Arbeiten werden direkt zitiert, weiterführende Literatur als e-Literatur aufgeführt.

### Therapeutische Optionen

Zu unterscheiden ist zwischen einer Hormonersatztherapie bei Hormondefizienz und Therapieformen, die eine medikamentöse oder chirurgische Beeinflussung des Längenwachstums mit dem Ziel einer positiven Veränderung der Erwachsengröße vermitteln.



**Endokrine Regulation des Längenwachstums** und potenzielle pharmakologische Ansatzpunkte: Die hypophysäre Freisetzung von Somatotropin/humanem Wachstumshormon (GH) unterliegt einer Regulation durch das hypothalamische Somatotropin-Releasing-Hormon (GHRH) und Somatostatin. Hypophysäres GH übt über Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor-1 (IGF-1)-abhängige und -unabhängige Mechanismen wachstumsstimulierende Effekte in Zielorganen aus. Zirkulierendes IGF-1 hemmt die hypophysäre GH-Freisetzung über eine negative Feedbackschleife. Östrogene stimulieren die Freisetzung von GH aus dem Hypophysenvorderlappen. CNP, C-natriuretisches Peptid; rhIGF-1, rekombinanter humaner Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1; rhGH/LAGH, rekombinantes humanes Wachstumshormon/langwirksames Wachstumshormon.

### Vermindertes Längenwachstum und Kleinwuchs Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon (rhGH)

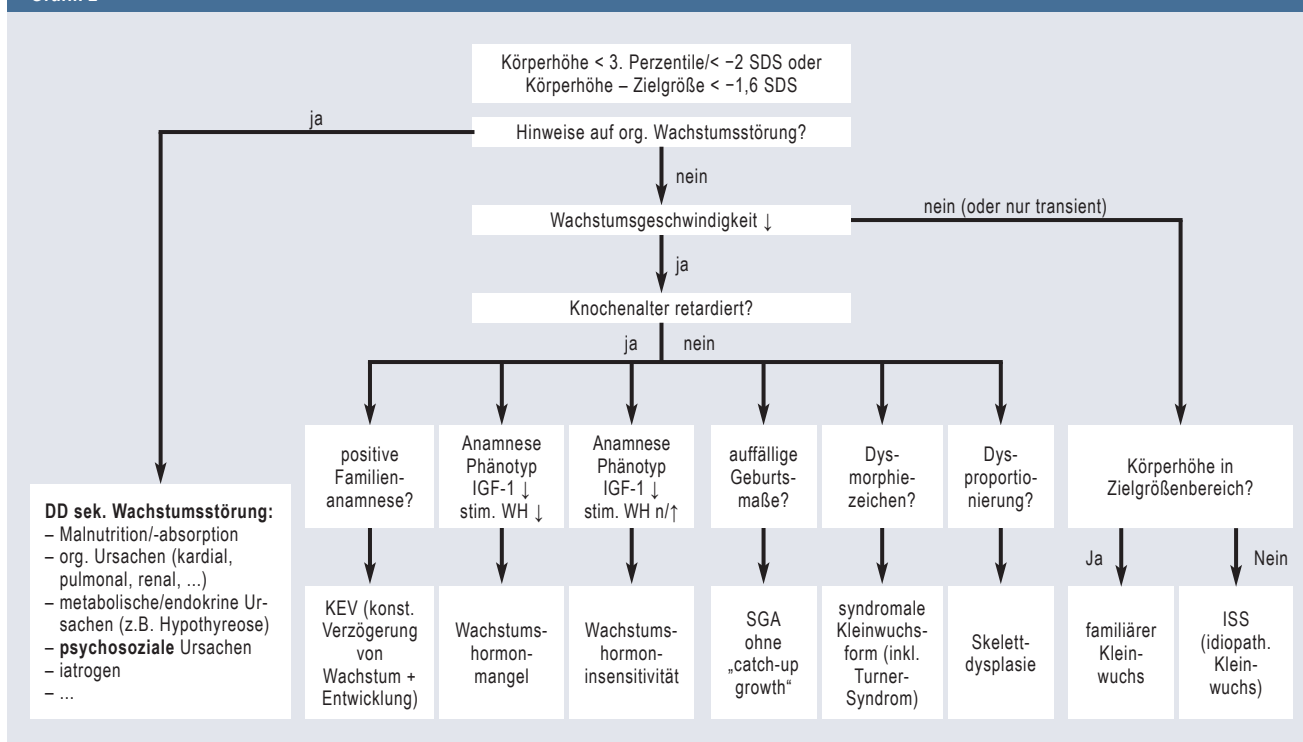
Das erste therapeutisch eingesetzte Wachstumshormon (GH) wurde aus Leichenhypophysen extrahiert; die Anwendung am Menschen wurde erstmals im Jahr 1958 beschrieben (6). Berichte über das Auftreten der Jacob-Creutzfeldt-Erkrankung nach Therapie mit humanem Wachstumshormon bewirkten ein Moratorium der Behandlung im Jahr 1985 (7). Manche Hypophysenextrakte waren mit Prionen kontaminiert, und die Behandlung hatte weltweit Todesfälle zur Folge (e4). Die rekombinante Herstellung von humanem Wachstumshormon (rhGH) war zu dieser Zeit bereits fortgeschritten, sodass betroffene Patientinnen und Patienten nach der erzwungenen Therapiepause mit dem rekombinanten Wachstumshormon behandelt werden konnten, das seit 1987 in Deutschland verschreibungsfähig ist.

Das rekombinant hergestellte Proteohormon rhGH (rhGh, rekombinantes humanes Wachstumshormon) entspricht in seinem Aufbau dem hypophysären Hormon. Das Medikament wird täglich vor dem Schlafengehen unter Verwendung von Injektionshilfen subkutan appliziert (Dosis bei WH-Mangel: 25–35 µg/kg). Die abendli-

### Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon

Das rekombinant hergestellte Proteohormon rhGH (rhGh, rekombinantes humanes Wachstumshormon) entspricht in seinem Aufbau dem hypophysären Hormon. Das Medikament wird täglich vor dem Schlafengehen unter Verwendung von Injektionshilfen subkutan appliziert.

Grafik 2



Schematisierte differenzialdiagnostische Abklärung bei Kindern mit Kleinwuchs

DD, Differenzialdiagnosen; IGF-1, Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1; idiopath., idiopathisch; inkl., inklusive; konst., konstitutionelle; org., organisch; SGA, small for gestational age; SDS, standard deviation score; stim. WH, stimulierte WH-Konzentration; stim. WH n., stimulierte WH-Konzentration normal oder erhöht

che Gabe soll die physiologisch hohe, pulsatile Ausschüttung des Wachstumshormons im Schlaf imitieren. Aktuell sind in Deutschland sechs verschiedene rhGH-Präparate und ein Biosimilar verschreibungsfähig. Die Dosis von rhGH wird im Wesentlichen gewichtsabhängig gesteuert. Zusätzliche wichtige Aspekte sind Wirksamkeit und Sicherheit von rhGH (4). Die Wirksamkeit der rhGH-Therapie wird überprüft anhand der erzielten Wachstumsgeschwindigkeit, der Veränderung der Körpergröße und des Serumspiegels des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1). Bei kleinwüchsigen Kindern mit Wachstumshormonmangel beschleunigt sich das Wachstum (Aufholwachstum) unter rhGH-Therapie stark. Im ersten Jahr der Therapie ist es am höchsten und im weiteren Verlauf dezeleriert es, bis es sich nach einigen Jahren dem von gesunden Kindern angleicht. Gleichzeitig kommt es zu einer Normalisierung der Körperzusammensetzung mit Zunahme an Muskelmasse, einem Kraftzuwachs und einer Abnahme der Fettmasse. Ein wesentlicher Faktor für die Sicherheit ist das Verbleiben von IGF-1 im physiologischen Referenzbereich (4). Die rhGH-Therapie soll bis

zum Ende des Wachstums (Wachstumsrate < 2 cm/Jahr) fortgeführt werden; bei Adoleszenten mit schwerem Wachstumshormonmangel sogar darüber hinaus. Im Erwachsenenalter bewirkt der schwere Wachstumshormonmangel, dass eine Dyslipidämie einsetzt, die Fettmasse zunimmt und Muskelmasse, körperliche Leistungsfähigkeit sowie Knochenmasse abnehmen. Diese Veränderungen sind durch Fortsetzung der rhGH-Therapie aufzuhalten (8).

Langzeitstudien an Kindern mit GH-Mangel zeigen eine gute Wirksamkeit von rhGH und das Erreichen einer Körpergröße im Erwachsenenalter, die durchschnittlich 3–4 cm unter der familiären Zielgröße liegt (9, e5). Die Therapie des GH-Mangels ist weniger erfolgreich, wenn bei spätem Therapiestart das Aufholwachstum vor der Pubertät nicht mehr abgeschlossen werden kann, bei zweifelhafter Diagnose oder fehlender Adhärenz. Das Nebenwirkungsprofil ist günstig (e6); seltene wesentliche Nebenwirkungen sind Pseudotumor cerebri (Häufigkeit; 1 : 1 116 Patientinnen und Patienten) und Epiphyseolysis capitis femoris (ECF; Häufigkeit; 1 : 898 Patientinnen und

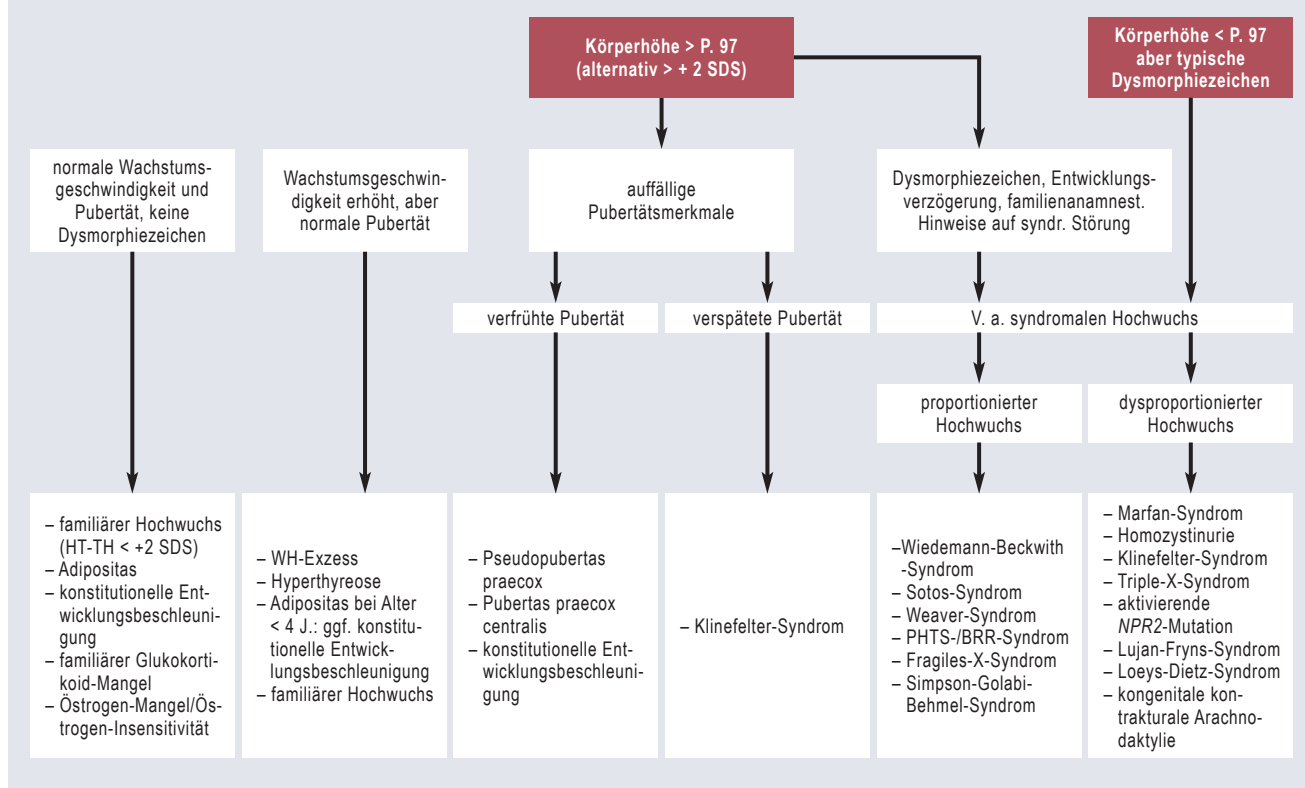
**Überprüfung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit der rhGH-Therapie wird überprüft anhand der erzielten Wachstumsgeschwindigkeit, der Veränderung der Körpergröße und des Serumspiegels des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors-1.

**Verlauf des Wachstums unter Hormongabe**

Bei kleinwüchsigen Kindern mit Wachstumshormonmangel beschleunigt sich das Wachstum (Aufholwachstum) unter rhGH-Therapie stark. Im ersten Jahr der Therapie ist es am höchsten und im weiteren Verlauf dezeleriert es, bis es sich nach einigen Jahren dem von gesunden Kindern angleicht.

Grafik 3



**Schematisierte differenzialdiagnostische Abklärung** bei Kindern mit Hochwuchs  
 familienanamnest., familienanamnestisch; J., Jahre; syndr., syndromal; HT-TH, Körperhöhe abzüglich Zielgröße („target height“);  
 NPR2, natriuretischer Peptidrezeptor-2; P. 97, 97. Perzentile; PHTS-/BRR, PTEN Hamartom Tumor Syndrom-/Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom;  
 SDS, standard deviation score; V. a., Verdacht auf; WH, Wachstumshormon

Patienten [e7]). Die europäische Langzeitstudie SAGhE (Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe), die Behandelte bis zu 30 Jahre nach Ende der rhGH-Therapie nachverfolgte, fand keine erhöhte Gesamt mortalität im Vergleich zur Normalpopulation (10). Vor dem Hintergrund der ab 1987 uneingeschränkten Verfügbarkeit wurde die Indikation der rhGH-Therapie auch auf andere Kleinwuchserkrankungen ausgedehnt. Inzwischen ist rhGH zur Wachstumsförderung von Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom und Kindern mit schwerem Kleinwuchs nach Hypotrophie bei Geburt (SGA), Prader-Willi-Syndrom, SHOX-Mangel (genetisch definierte, dem Ullrich-Turner-Syndrom verwandte Störung des Wachstums), Noonan-Syndrom sowie chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Die Wirksamkeit ist bei diesen Indikationen geringer als beim GH-Mangel, die empfohlene Dosis liegt um 50–100 % höher. Ausgewählte Indikationen sind in der *Tabelle* aufgeführt.

**Behandlung mit langwirksamem Wachstumshormon (LAGH)**

Seit Anfang 2022 sind langwirksame Wachstumshormonpräparate auf dem deutschen Markt zugelassen. In der klinischen Prüfung in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit einer Therapiedauer von 12 Monaten waren sie dem herkömmlichen rhGH nicht unterlegen ([19], *Tabelle*). Die LAGH müssen nur einmal wöchentlich injiziert werden. Die klinische Erfahrung mit diesen neuen Medikamenten ist gering, insbesondere in Bezug auf die Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit. In den bisher vorliegenden Daten fanden sich keine relevanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen langwirksamen und täglich injizierten rhGH (e8). Im Unterschied zum herkömmlichen rhGH bewirkt LAGH keine stabile, sondern eine im Wochenverlauf fluktuierende IGF-1-Serumkonzentration. Damit entfernt es sich von der IGF-1-Physiologie und macht die Bewertung der IGF-

**Ergebnisse von Langzeitstudien**

Langzeitstudien an Kindern mit GH-Mangel zeigen eine gute Wirksamkeit von rhGH und das Erreichen einer Körpergröße im Erwachsenenalter, die durchschnittlich 3–4 cm unter der familiären Zielgröße liegt.

**Indikation der rhGH-Therapie**

Diese wurde auch auf andere Kleinwuchserkrankungen ausgedehnt. Inzwischen ist rhGH zur Wachstumsförderung von Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom und Kindern mit schwerem Kleinwuchs nach Hypotrophie bei Geburt, Prader-Willi-Syndrom, SHOX-Mangel, Noonan-Syndrom sowie chronischer Niereninsuffizienz zugelassen.

Tabelle

Indikationen und Wirksamkeitsdaten für rhGH und andere medikamentöse Kleinwuchstherapien aus RCTs

Medikament	Indikation	mittleres Alter (Jahre)	Studien-dosis (µg/kg/d)	Wachstums-rate basal (cm/Jahr)	Wachstumsrate erstes Jahr (cm/Jahr)	Studien Evidenz-level*1	Zulassungs-status	Referenz
rhGH	WH-Mangel						+	
	SGA o. Aufholwachstum						+	
	UTS	10,3	50	nv*5	nv*5	1b	+	(11)
	PWS	9,8	~35	4,7	10,0	1b	+	(12)
	SHOX-Mangel	7,3	50	4,8	8,7	1b	+	(13)
	CNI	8,7	~50	3,0*2	10,4*2	1b*2	+	(14)
Noonan-Syndrom	6,1	66	5,1	9,9	1b*3	+	(15)	
Lonapegsomatropin (LAGH 1)	WH-Mangel	8,5	35*4	3,9	11,2	1b	+	(16)
Somatrogon (LAGH 2)	WH-Mangel	7,6	94*4	nv	10,1	1b	+	(17)
Somapacitan (LAGH 3)	WH-Mangel	6,4	23*4	4,3	11,2	1b	+	(18)
Mecasermin (rhIGF-1)	SPIGFD	7,8	240	2,8	8,0	3	+	(22)
Vosoritid	Achondroplasie	8,4	15	4,1	5,7	1b	+	(25)

Für die rhGH-Behandlung von Kindern mit Wachstumshormonmangel und SGA-Kleinwuchs gibt es keine publizierten RCT.

\*1 Evidenzlevel Stufe 1b: wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT; Stufe 3: mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien.

\*2 Diese Cross-over RCT basiert auf einer sehr geringen Probandenzahl von 20 Kindern mit Niereninsuffizienz.

\*3 Dosisfindungs-RT ohne Kontrollgruppe

\*4 Die angegebene Dosis ist der kalkulierte siebte Teil der Wochendosis ohne Korrektur für das Molekulargewicht des jeweiligen LAGH.

\*5 Der RCT hatte als primären Zielparameter die erreichte Erwachsenengröße; 1-Jahres-Daten liegen nicht vor.

CNI, chronische Niereninsuffizienz; d, Tag; nv, nicht verfügbar; LAGH, langwirksames Wachstumshormon; o., ohne; PWS, Prader-Willi-Syndrom; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; rhGH, rekombinantes humanes Wachstumshormon; rhIGF-1, rekombinantes humanes IGF-1; RT, randomized trial; SGA, small for gestational age; SHOX, short stature homeobox; SPIGFD, „severe primary IGF-1-deficiency“; UTS, Ullrich-Turner-Syndrom; WH-Mangel, Wachstumshormonmangel

1-Messungen unter Therapie abhängig vom Zeitpunkt der Medikamentengabe. Vor dem Hintergrund der anderen Pharmakologie und der fehlenden Langzeiterfahrung mit diesen neuen Medikamenten sollten LAGH nur nach ausführlicher Aufklärung und dezidiert Entscheidung der Patientinnen und Patienten beziehungsweise der sorgeberechtigten Eltern verschrieben werden

**Behandlung mit rekombinatem humanen Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1 (Mecasermin)**

Im Jahr 1966 beschrieb Zvi Laron eine Gruppe kleinwüchsiger Patientinnen und Patienten, bei denen Merkmale eines GH-Mangels mit erniedrigten IGF-1-, aber eher hohen GH-Serumspiegeln vorlagen (20). Anschließend zeigten, dass bei diesen Personen Defekte im GH-Rezeptor zugrunde lagen (e9). Zusätzlich konn-

ten später Mutationen in Genen der Post-GH-Rezeptor-Signalkaskade gefunden werden. Diese Mutationen wurden unter dem Begriff der schweren GH-Insensitivität (GHIS) subsumiert (e10). Seit 2007 ist in der EU rekombinantes humanes IGF-1 (Mecasermin) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit sogenanntem schweren primären IGF-1-Mangel von der European Medicines Agency (EMA) als „orphan drug“ zugelassen (21). Die Therapie mit rekombinatem humanen Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1 (rhIGF-1) verbessert die Erwachsenengröße, aber nicht in dem Maß, wie dies eine GH-Gabe bei einem GH-Mangel bewirkt (e5). Die Optimierung der Erwachsenengröße durch den Ersatz von rhIGF-1 gleicht die – aus der Unterbrechung der GH-stimulierten GH-Rezeptoraktivierung resultierende – verminderte Bildung von endogenem IGF-1 aus. Zusätzlich

**Langwirksame Wachstumshormone**

Seit Anfang 2022 sind langwirksame Wachstumshormonpräparate für die Behandlung des WH-Mangels auf dem deutschen Markt zugelassen. In der klinischen Prüfung in randomisierten kontrollierten Studien mit einer Therapiedauer von 12 Monaten waren sie dem herkömmlichen rhGH nicht unterlegen.

**Unterschied rhGH zu LAGH**

Im Unterschied zum herkömmlichen rhGH bewirkt LAGH keine stabile, sondern eine im Wochenverlauf fluktuierende IGF-1-Serumkonzentration.

werden durch GH auch andere, IGF-1-unabhängige Signalwege stimuliert, sodass eine Substitution mit rhIGF-1 die Unterbrechung des GH-abhängigen „signaling“ nicht vollständig kompensieren kann. In den bisher durchgeführten Langzeitstudien an Patientinnen und Patienten mit schwerer GHIS zeigte sich ein kumulativer Längenzuwachs von etwa zwei Standardabweichungen (21, 22), bei Betroffenen mit milderer Formen aber nur ein Längenzuwachs von etwa einer Standardabweichung (23). Damit bleibt die Erwachsenengröße von Behandelten trotz Therapie häufig unterhalb des Normalbereichs für Gesunde.

Unerwünschte Wirkungen unter Therapie mit rhIGF-1 beinhalten insbesondere Hypoglykämien (18 %). Daher sollte vor einer Mecasermin-Injektion unbedingt eine Nahrungsaufnahme empfohlen werden, um eine Unterzuckerung zu vermeiden. Zusätzlich wurden Lokalreaktionen, Vergrößerungen lymphatisches Gewebes, eine transiente Entwicklung akromegaler Gesichtszüge, aber auch eine etwas erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen intrakraniellen Hochdruck mit Stauungspapille und Cephalgien berichtet (23).

### Behandlung mit Vosoritid

Die Ursache für die Achondroplasie liegt begründet in einer „gain-of-function“-Mutation des wachstumsregulierenden Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3-Gens (*FGFR3*-Gen). Diese aktivierende Mutation führt dazu, dass die enchondrale Ossifikation beeinträchtigt wird. Daraus resultiert bei Betroffenen unter anderem ein syndromaler Kleinwuchs mit rhizomelen, also proximal verkürzten Extremitäten und einer Makrozephalie (mittlere Erwachsenengröße 132 cm bei Männern, 124 cm bei Frauen). Zusätzlich können andere skelettale Komplikationen hinzukommen. Seit Ende 2021 ist mit Vosoritid ein Wirkstoff zur Behandlung des Kleinwuchses für Kinder mit Achondroplasie ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen (Wirkmechanismus *eGrafik*). Bei täglicher Injektion verbessert sich die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit um circa 1,5 cm/Jahr (24, 25, e11, e12). Daten zur Erwachsenengröße behandelter Patientinnen und Patienten liegen bislang nicht vor. Das vorliegende Sicherheitsprofil zeigte bislang keine schwerwiegenden Nebenwirkungen; häufige unerwünschte Nebenwirkungen beinhalten Kreislaufregulationsstörungen (12 % versus 5 % Placebo), Schwindel und Erbrechen (27 % versus 20 % Placebo) und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (73 % versus 48 % Placebo). Ebenso ist noch unklar, ob sich die im Tiermodell beobachteten günstigen Veränderungen im Bereich des Spinalkanals auf den klinischen Einsatz bei Kindern mit Achondroplasie übertragen lassen. Neben anderen retardierten CNP-Analoga (CNP, C-natriuretisches Pep-

tid) (e13) und Medikamenten mit anderem Angriffspunkt befinden sich auch sogenannte langwirksame Präparate in Entwicklung; diese sind aber noch nicht in klinischer Erprobung (e14).

### Behandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga zur Unterdrückung der Pubertät

Der Eintritt in die Pubertät markiert den Anfang vom Ende des Wachstums. Mithilfe monatlicher subkutaner Injektion von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRHa)-Depotpräparaten können die Sekretion der Gonadotropine aus der Hirnanhangsdrüse gehemmt und die gonadale Aktivität reversibel unterdrückt werden. Die Therapie ist nebenwirkungsarm. Für die zentrale Pubertas praecox ist die Effektivität der GnRHa-Therapie unbestritten (e15). Außerhalb der Pubertas praecox haben zwei kontrollierte Therapiestudien mit GnRHa keinen oder nur einen marginalen Effekt von GnRHa auf die Körpergröße im Erwachsenenalter nachgewiesen (26, e16). Dieses Ergebnis erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass das Ausmaß des pubertären Wachstums mit dem Eintrittsalter in die Pubertät kontinuierlich abnimmt. Deshalb wird eine Monotherapie mit GnRHa zur Förderung des Wachstums nicht befürwortet. Die Empfehlung sieht anders aus, wenn GnRHa zusätzlich zum Wachstumshormon eingesetzt werden. Hier ist ein durchschnittlicher Gewinn an Erwachsenenkörperhöhe von 6–9 cm bei Kindern mit Wachstumshormonmangel, die erst spät im pubertären Alter eine GH-Therapie bekamen, beschrieben (e17).

### Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren zur Suppression der Östradiol-Produktion

Die Seneszenz der Wachstumsfuge und der finale knöcherne Verschluss derselben wird bei beiden Geschlechtern durch Östradiol bewirkt. Die Hemmung des letzten enzymatischen Schrittes der Östradiol-Produktion, die Aromatisierung von Testosteron, ist daher ein vielversprechendes pharmakologisches Ziel, um die Dauer des Körperwachstums zu verlängern. Ein Aromatase-Inhibitor der dritten Generationen (Letrozol) kam bei Jungen mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät sowie bei Jungen mit idiopathischem Kleinwuchs in zwei verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz (27, 28). Präliminäre positive Studienergebnisse, die eine Verlangsamung der Knochenreifung aufzeigten und einen positiven Effekt auf das Restwachstum erwarten ließen, waren nicht prädiktiv für den Langzeitverlauf: In einer Nachfolgestudie zum idiopathischen Kleinwuchs erzielten die Behandelten im Erwachsenenalter gegenüber der Placebogruppe keinen Gewinn an Körpergröße (e18). Zum jetzigen Zeit-

### Behandlung mit rekombinantem humanen Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1 (Mecasermin)

Seit 2007 ist in der EU rekombinantes humanes IGF-1 (Mecasermin) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit sogenanntem schweren primären IGF-1-Mangel von der European Medicines Agency (EMA) als „orphan drug“ zugelassen.

### Unterdrückung der Pubertät

Mithilfe monatlicher subkutaner Injektion von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRHa)-Depotpräparaten können die Sekretion der Gonadotropine aus der Hirnanhangsdrüse gehemmt und die gonadale Aktivität reversibel unterdrückt werden. Die Therapie ist nebenwirkungsarm.

punkt sind daher entsprechende Therapieansätze als experimentell zu bewerten. Aromatase-Inhibitoren sind in Deutschland für die Behandlung des Kleinwuchses nicht zugelassen.

### Behandlung mit Oxandrolon

Oxandrolon ist ein synthetisches anaboles Steroid, das aber im Vergleich zum Testosteron eine deutlich geringere virilisierende Wirkung hat und nicht aromatisiert werden kann. Der Einsatz von Oxandrolon zur Behandlung des idiopathischen Kleinwuchses bewirkte eine Beschleunigung des Wachstums, aber auch der Knochenreifung, sodass von keinem nachhaltigen Effekt auf die Körpergröße im Erwachsenenalter ausgegangen wird. Interessanterweise konnte aber in drei placebokontrollierten Studien gezeigt werden, dass Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom unter Behandlung mit Wachstumshormon in Bezug auf ihre Erwachsenenkörpergröße profitieren, wenn sie zusätzlich Oxandrolon in einer niedrigen Dosierung ab dem Alter von 8–10 Jahren einnehmen (29). Milde Virilisierungserscheinungen wie Vertiefung der Stimme traten bei 18,6 % der so Behandelten auf (e19). Oxandrolon ist zurzeit nur in den USA erhältlich und nicht für die Behandlung des Kleinwuchses in Deutschland zugelassen.

### Chirurgische Verfahren im Rahmen der Kleinwuchsbehandlung

Verschiedene chirurgische Verfahren kamen bereits bei der operativen Extremitätenverlängerung zum Einsatz. Initial dominierten hierbei operative Verlängerungen verkürzter Gliedmaßen basierend auf dem von Ilizarov entwickelten Ringfixateur. In den letzten Jahren werden zur operativen Extremitätenverlängerung zunehmend interne implantierbare Systeme, sogenannte Verlängerungs- oder Distraktionsmarknägel, verwendet (e20). Chirurgische Extremitätenverlängerungen erfolgten vor allem bei Personen mit Skelettdysplasien wie der Achondroplasie. In Abhängigkeit der Grunderkrankung wurde ein Körpergrößenzuwachs von durchschnittlich 27 cm (12–40 cm) (e21) beziehungsweise 11–30 cm (e22) berichtet. Bei den genannten Eingriffen handelt es sich um invasive Verfahren, die mit dem Risiko für eine postoperative Beinachsenfehlstellung, Infektion oder Funktionseinschränkung der operierten Extremität einhergehen. Daher bedarf eine Extremitätenverlängerung im Kindes- und Jugendalter einer strengen Indikationsstellung.

Unabhängig von einer Entscheidung für oder gegen eine Therapie sollten kleinwüchsige Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine psychologische Unterstützung erhalten. Patientenorganisationen bieten Patientinnen/Patienten-Eltern-Seminare an, in den Themen

wie Selbstwertgefühl, Betonung von Stärken und Umgang mit Limitierungen durch Kleinwuchs adressiert werden.

### Überdurchschnittliches Längenwachstum und Hochwuchs

Kinder beziehungsweise Jugendliche, deren Körpergröße oberhalb der 97. Perzentile ihres Alterskollektivs liegt, sind definitionsgemäß hochwüchsig. Häufigste Ursache ist ein familiärer Hochwuchs. Diese Betroffenen sind in der Regel bereits bei Geburt länger als ihre Altersgruppe und wachsen danach in der Mehrzahl mit normaler bis leicht überdurchschnittlicher Wachstumsgeschwindigkeit in Richtung ihrer genetischen Zielgröße (30, e23). Davon abzugrenzen sind Kinder/Jugendliche, die ein transient oder permanent pathologisch beschleunigtes Wachstum mit einer dauerhaft erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen und damit ihren familiären Zielbereich verlassen (e24).

Wesentliche Ursachen des Hochwuchses finden sich in *Grafik 3* (e1). Obwohl die Prävalenz des Hochwuchses genauso groß ist wie die des Kleinwuchses (je 3 %), werden Kinder/Jugendliche mit einem Hochwuchs deutlich seltener in der pädiatrischen Endokrinologie vorgestellt (30).

### Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Hochwuchs

In der Mehrzahl der Fälle liegt dem Hochwuchs keine pathologische Ursache zugrunde, sodass in der Regel auch keine Behandlung notwendig ist. Eine Behandlung zur Verringerung der Endgröße kann angestrebt werden, wenn die voraussichtliche Erwachsenengröße mehr als 2,5 Standardabweichungen über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegt (Beispiele *eKasten 2*) und die prognostische Erwachsenengröße aus psychosozialen Gründen als inakzeptabel empfunden wird (e25).

Es gibt jedoch kaum Belege dafür, dass große Erwachsene mehr soziale oder emotionale Probleme haben als Normalwüchsige. Es stellt sich daher die Frage, unter welchen Bedingungen es ethisch vertretbar ist, Jugendliche wegen ihrer Körpergröße zu behandeln. Die Behandlung eines pathologischen Hochwuchses aufgrund eines Hormonexzesses, unter anderem (Pseudo)-Pubertas praecox (e26), Hyperthyreose (e27) oder Gigantismus (e28), richtet sich nach dessen spezifischer Ursache. Komorbiditäten können dabei Hinweise auf einen syndromalen Hochwuchs geben (30).

Es gibt keinen Konsens, wann eine Therapie zur Wachstumsbegrenzung indiziert ist. Die Entscheidung zur Hochwuchstherapie sollte daher von den Betroffenen und ihren Eltern ausgehen. Der Ärztin beziehungsweise dem Arzt obliegt die Aufgabe einer sorgfältigen und individuellen Aufklärung (3). Eine schematisierte Zusammenfassung der Vorgehensweise zeigt *Grafik 4*.

### Behandlung mit Oxandrolon

Der Einsatz von Oxandrolon zur Behandlung des idiopathischen Kleinwuchses bewirkte eine Beschleunigung des Wachstums, aber auch der Knochenreifung, sodass von keinem nachhaltigen Effekt auf die Körpergröße im Erwachsenenalter ausgegangen wird.

### Überdurchschnittliches Längenwachstum und Hochwuchs

Kinder beziehungsweise Jugendliche, deren Körpergröße oberhalb der 97. Perzentile ihres Alterskollektivs liegt, sind definitionsgemäß hochwüchsig. Häufigste Ursache ist ein familiärer Hochwuchs.

### Therapie mit Sexualsteroiden

Die Therapie mit Sexualsteroiden von hochwüchsigen Jungen und Mädchen zur Körpergrößenreduktion wird seit den späten 1950er Jahren durchgeführt. Sie gründete sich aus Beobachtungen der Skelettalterakzeleration und eines frühzeitigen Epiphysenfugenschlusses bei unbehandelten Patientinnen und Patienten mit Pubertas praecox (31). Bei Mädchen erfolgt diese nach Ausschluss einer Gerinnungsstörung mit supraphysiologischen Sexualsteroiden, zur Zyklusregulation ergänzt durch ein Gestagen für 10–14 Tage monatlich. Die Kombinationstherapie ist möglichst bis zum Erreichen der Körpergröße im Erwachsenenalter durchzuführen (3). Der mittlere Effekt auf die Körpergrößenreduktion liegt in Abhängigkeit vom Alter zum Behandlungsstart bei etwa 5 cm (3). Die Betroffenen und ihre Eltern sind über Nebenwirkungen wie überproportionale Gewichtszunahme, erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, Galaktorrhö oder Eierstockzysten zu informieren (e29–e31). Mehrere unabhängige Studien (32–34) berichteten, dass die hoch dosierte Östrogen-Therapiebehandlung langfristige Nebenwirkungen auf die Fruchtbarkeit im Sinne einer verringerten Empfängniswahrscheinlichkeit ausüben kann. Der Anteil der Frauen, die ungewollt kinderlos blieben und sich in reproduktionsmedizinische Betreuung begaben, war bei Behandelten im Vergleich zu einer unbehandelten hochwüchsigen Kontrollgruppe größer (1,8-faches Risiko, nicht innerhalb von 12 Monaten schwanger zu werden, beziehungsweise 2-fach erhöht für eine Sterilitätsbehandlung) (32). Bei hochwüchsigen Adolescentinnen, die mit sehr hohen Dosen von Ethinylestradiol (250–1 000 µg) behandelt wurden, fand sich ein leicht erhöhtes Melanomrisiko im Vergleich zu unbehandelten hochwüchsigen Frauen (e32).

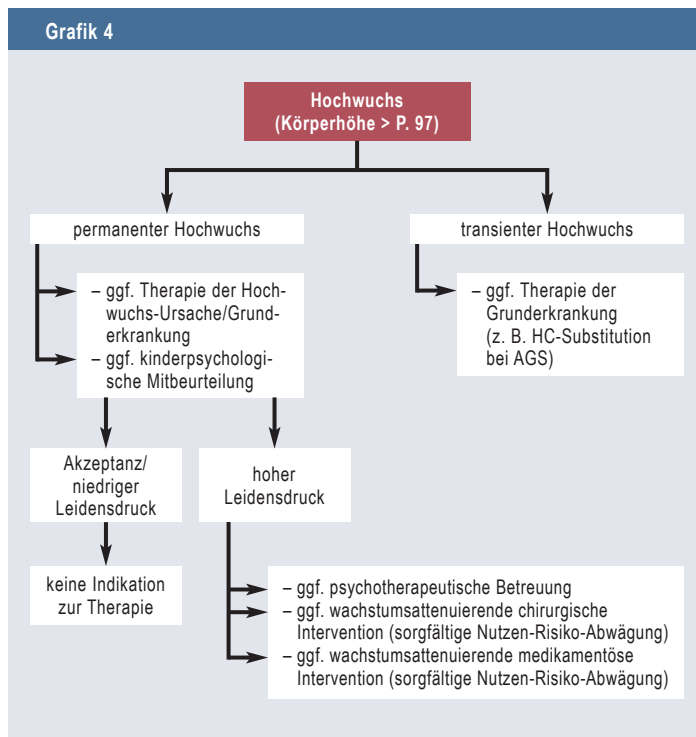
In Analogie zur Therapie bei hochwüchsigen Mädchen kann bei hochwüchsigen Jungen eine Behandlung mit supraphysiologischen Dosen von Sexualsteroiden erwogen werden (Testosteronenantat). Der mittlere Effekt der Körpergrößenreduktion durch diese Therapie liegt bei 5 cm (35). Nebenwirkungen der Testosteron-Therapie beinhalten aggressives Verhalten, Priapismus, Entwicklung einer Gynäkomastie und Akne vulgaris (36, e33). Untersuchungen der Fertilität und Spermienqualität bei Männern, die sich einer hoch dosierten Testosterontherapie unterzogen hatten, zeigten normale Ergebnisse (37). Das Krebsrisiko wurde bei behandelten Männern bislang nicht systematisch untersucht (38).

### Epiphyseodese der knienahen Wachstumsfugen

Die bilaterale Epiphyseodese in den knienahen Wachstumsfugen wurde erstmals Ende der 1990er Jahre als Alternative zur pharmakologischen hochwuchsbegrenzenden Therapie publiziert (e34). Hierbei erfolgt eine beidseitige perkutane Epiphyseodese des distalen Femurs

### Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Hochwuchs

In der Mehrzahl der Fälle liegt dem Hochwuchs keine pathologische Ursache zugrunde, sodass in der Regel auch keine Behandlung notwendig ist. Eine Behandlung kann angestrebt werden, wenn die voraussichtliche Erwachsenengröße mehr als 2,5 Standardabweichungen über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegt.



**Therapeutisches Vorgehen** bei Kindern mit Hochwuchs  
 AGS, adrenogenitales Syndrom; ggf., gegebenenfalls; HC, Hydrocortison; P. 97, 97. Perzentile

und proximaler Anteile von Tibia sowie Fibula. Der Zeitpunkt sollte sich an Wachstumsprognose, Pubertätsstatus und gewünschter Größenreduktion orientieren (39). Benyi (2010) empfiehlt eine Operation bei Mädchen vor eingetretener Menarche und vor einem Skeletalter von 12,5 Jahren, bei Jungen vor einem Skeletalter von 14 Jahren. Mit diesem Vorgehen konnte eine Reduktion von 33 % des prospektiven Restwachstums erreicht werden (e35). Häufig werden postoperative Knieschmerzen, seltener eine Wundinfektion berichtet (e36). Auch bei fortgeschrittenem Skeletalter wurde eine Größenreduktion um etwa 5 cm berichtet (40).

Die Epiphyseodese verändert die Körperproportionen. Da jedoch die meisten hochwüchsigen Menschen relativ lange untere Extremitäten haben, liegt das Verhältnis zwischen Sitzhöhe und Körpergröße nach der Behandlung näher am Bevölkerungsdurchschnitt als vor der Behandlung (e36).

### Experimentelle Therapie mit Somatostatin-Analoga

Die ersten Publikationen zum Einsatz von Somatostatin-Analoga erschienen zu Beginn der 1990er Jahre. Therapieveruche mit Somatostatin-Analoga wurden nur in

### Wachstumsbegrenzung

Es gibt keinen Konsens, wann eine Therapie zur Wachstumsbegrenzung indiziert ist. Die Entscheidung zur Hochwuchstherapie sollte daher von den Betroffenen und ihren Eltern ausgehen. Der Ärztin beziehungsweise dem Arzt obliegt die Aufgabe einer sorgfältigen und individuellen Aufklärung.

wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen publiziert. Dabei zeigten sich lediglich geringe Effekte auf die prognostizierte Endgröße (e37). Eine Skeletalter-Akzeleration wurde in der Regel nicht beobachtet. Es wurden Nebenwirkungen wie Cholelithiasis, transitorische Diarrhö und Bauchschmerzen beschrieben. Die Autorinnen und Autoren empfahlen nach Analyse ihrer experimentellen Daten keine Verwendung von Somatostatin-Analoga zur Wachstumsbegrenzung.

### Psychologische Mitbetreuung

Insbesondere bei weiblichen Jugendlichen treten immer wieder Akzeptanzprobleme bei der Prognose überdurchschnittlicher Körpergrößen auf. In Situationen relevanter psychosozialer Belastung infolge der prospektiven überdurchschnittlichen Körpergröße ist daher eine kinder- beziehungsweise jugendpsychologische Mitbetreuung sinnvoll, um die Betroffenen in ihrem Adaptationsprozess zu unterstützen und persönliche Ressourcen bei der Stressbewältigung zu aktivieren (3).

### Fazit und Ausblick

Die Palette an pharmakologischen und chirurgischen Therapieansätzen ist begrenzt. Der Entscheidungsprozess für oder gegen eine Therapie sollte eine sorgfältige Abwägung aktueller beziehungsweise erwarteter somatischer und psychosozialer Beeinträchtigung bei der jeweiligen Erkrankung beinhalten. Zudem sollte eine detaillierte Aufklärung und realistische Beurteilung von Therapieeffekten sowie -risiken erfolgen.

### Interessenkonflikt

Prof. Wölfle erhielt Honorare für Präsentationen, Ad-Boards und Beratung von Ascendis, BioMarin, Hexal/Sandoz, Novo Nordisk und Pfizer Pharma. Er wird für Mitgliedschaft in einem Advisory Board honoriert von Ascendis, BioMarin, Hexal/Sandoz und Novo Nordisk. Er ist Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) sowie im Bundesverband kleinwüchsiger Menschen und ihrer Familien (BKMF).

Dr. Schnabel erhielt Honorare für Präsentationen, Ad-Boards und Beratung von Ascendis, BioMarin, Hexal/Sandoz, Kyowa Kirin, Novo Nordisk, Pfizer Pharma. Er erhielt Reisekostenunterstützung von Novo Nordisk, Kyowa Kirin. Er wird für Mitgliedschaft in einem Advisory Board honoriert von Ascendis, BioMarin, Hexal/Sandoz, Kyowa Kirin, Novo Nordisk. Ihm wurden Gelder zuteil für Industriegeponserte klinische Studien im Bereich Achondroplasie von Ascendis. Er ist Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED).

Prof. Binder erhielt Honorare für Präsentationen, Ad-Boards und Beratung von Ferring, Ipsen, Lilly, Merck Serono, Novo Nordisk, Pfizer und Sandoz/Hexal. Er erhielt Reisekostenunterstützung von Novo Nordisk und Pfizer. Er wird für Mitgliedschaft in einem Advisory Board honoriert von Ascendis, Merck Serono, Novo Nordisk, Pfizer und Sandoz/Hexal. Ihm wurden Gelder zuteil für Industriegeponserte klinische Studien im Bereich der Pharmakogenetik der Wachstumshormontherapie von Novo Nordisk.

### Psychologische Betreuung

Insbesondere bei weiblichen Jugendlichen treten Akzeptanzprobleme bei der Prognose überdurchschnittlicher Körpergrößen auf. In Situationen relevanter psychosozialer Belastung infolge der prospektiven überdurchschnittlichen Körpergröße ist daher eine kinder- beziehungsweise jugendpsychologische Mitbetreuung notwendig.

### Manuskriptdaten

eingereicht: 28.02.2023, revidierte Fassung angenommen: 21.08.2023

### Literatur

- Roselló-Díez A, Joyner AL: Regulation of long bone growth in vertebrates; it is time to catch up. *Endocr Rev* 2015; 36: 646–80.
- Binder G, Woelfle J: S1-Leitlinie: Kleinwuchs. AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2022.: S1-Leitlinie: Kleinwuchs. AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2023. [www.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-004](http://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-004) (last accessed on 16 January 2024).
- Binder G, Woelfle J: S1-Leitlinie: Hochwuchs. AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2022. [www.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-021](http://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-021) (last accessed on 14 January 2023).
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al.: Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: 1–14.
- Binder G, Kratzsch J, Pfaeffle R, Woelfle J: S2e-Leitlinie: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2022. [www.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-021](http://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-021) (last accessed on 14 January 2023).
- Raben MS: Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 901–3.
- Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF: Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313: 731–3.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Endocrine Society: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1587–609.
- Westphal O, Lindberg A, Swedish KIGS National Board: Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1698–706.
- Sävendahl L, Cooke R, Tidblad A, et al.: Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 683–92.
- Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee: Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360–6.
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB: Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1999; 134: 215–21.
- Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al.: Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 219–28.
- Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al.: Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 585–90.
- Ozono K, Ogata T, Horikawa R, et al.: Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J* 2018; 65: 159–74.
- Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, et al.: Weekly lonapegsomatropin in treatment-naive children with growth hormone deficiency: the Phase 3 heiGHT trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 3184–95.
- Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, et al.: Efficacy and safety of weekly somatogon vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e2717–e28.

18. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, et al.: Weekly somapacitan is effective and well tolerated in children with GH deficiency: the randomized phase 3 REAL4 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3378–88.
19. Pampanini V, Deodati A, Inzaghi E, Cianfarani S: Long-acting growth hormone preparations and their use in children with growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2023; 96:553–9.
20. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S: Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966; 2: 152–5.
21. Ranke MB, Wöfle J, Schnabel D, Bettendorf M: Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 703–9.
22. Chernausek SD, Bäckeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE, GH Insensitivity Syndrome Collaborative Group: Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 902–10.
23. Bang P, Polak M, Woelfle J, Houchard A, EU IGF1 Registry Study Group: Effectiveness and Safety of rhIGF-1 Therapy in Children: the European Increlex® Growth Forum Database Experience. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 345–57.
24. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al.: C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med* 2019; 381: 25–35.
25. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al.: Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 396: 684–92.
26. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, et al.: Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003; 348: 908–17.
27. Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L: A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1743–8.
28. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L: Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6396–402.
29. Sas TC, Gault EJ, Bardsley MZ, et al.: Safety and efficacy of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 289–97.
30. Albuquerque EVA, Scalco RC, Jorge AAL: Management of endocrine disease: diagnostic and therapeutic approach of tall stature. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R339–R53.
31. Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM: Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998; 19: 540–58.
32. Venn A, Bruinsma F, Werther G, et al.: Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004; 364: 1513–8.
33. Hendriks AE, Drop SL, Laven JS, Boot AM: Fertility of tall girls treated with high-dose estrogen, a dose-response relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3107–14.
34. Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, et al.: Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1098–105.
35. Binder G, Grauer ML, Wehner AV, Wehner F, Ranke MB: Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 905–10.
36. Lemcke B, Zentgraf J, Behre HM, Kliesch S, Brämwig JH, Nieschlag E: Long-term effects on testicular function of high-dose testosterone treatment for excessively tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 296–301.
37. de Waal WJ, Vreeburg JT, Bekkering F, et al.: High dose testosterone therapy for reduction of final height in constitutionally tall boys: does it influence testicular function in adulthood? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 87–95.
38. Hendriks AE, Boellaard WP, van Casteren NJ, et al.: Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5233–40.
39. Willinger M, Schreiner M, Kolb A, Windhager R, Chiari C: Epiphyseodesis for the treatment of tall stature and leg discrepancy. *Wien Med Wochenschr* 2021; 171: 133–41.
40. Goedegebuure WJ, Jonkers F, Boot AM, et al.: Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphyseodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. *Arch Dis Child* 2018; 103: 219–23.

#### Anschrift des korrespondierenden Verfassers

Prof. Dr. med. Joachim Woelfle  
Kinder- und Jugendklinik der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Loschgstraße 15  
91054 Erlangen  
joachim.woelfle@uk-erlangen.de

#### Zitierweise

Woelfle J, Schnabel D, Binder G: The treatment of growth disorders in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121: 96–106.  
DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0247



**Zusatzmaterial**  
eLiteratur, eGrafik, eKasten:  
[www.aerzteblatt.de/m2023.0247](http://www.aerzteblatt.de/m2023.0247) oder über QR-Code

Die englische Version des Artikels im Internet:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

#### Weitere Informationen zu cme

- Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: [cme.aerzteblatt.de](http://cme.aerzteblatt.de). Einsendeschluss ist der 08.02.2025. Einsendungen, die per Brief, E-Mail oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.
- Die Bearbeitungszeit für alle neu beginnenden CME-Einheiten beträgt 12 Monate. Die Ergebnisse können vier Wochen nach Beginn der CME-Einheit abgerufen werden. Bitte beachten Sie den jeweiligen Einsendeschluss unter [cme.aerzteblatt.de](http://cme.aerzteblatt.de)
- Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die erworbenen Fortbildungspunkte können mithilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden. Auf [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de) („Mein DÄ“) muss hierfür bei der Registrierung die EFN hinterlegt oder unter „Meine Daten“ die EFN eingetragen und der Ergebnismeldung zugestimmt werden. Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis (8027XXXXXXXXXX).

Fragen zu dem Beitrag

## Teilnahme unter [cme.aerzteblatt.de](http://cme.aerzteblatt.de). Einsendeschluss ist der 08.02.2025

Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

### Frage Nr. 1

Welche der Aussagen zu kindlichem Längenwachstum trifft zu?

- Die kindliche Wachstumsgeschwindigkeit sollte möglichst über einen Zeitraum von 3 Monaten bestimmt werden.
- 3 % aller Kinder sind per Definition kleinwüchsig.
- Häufigste Ursache eines Kleinwuchses sind Skelettdysplasien.
- Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung zeigen meist bei Geburt erniedrigte Körpermaße.
- Die elterliche Zielgröße spielt bei der Beurteilung des kindlichen Wachstums keine wesentliche Rolle mehr.

### Frage Nr. 2

Welche Aussage zur endokrinen Regulation des Längenwachstums ist richtig?

- Die hypophysäre Freisetzung von Wachstumshormon wird durch den „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) reguliert.
- Durch eine hypophysäre Stimulation wird Wachstumshormon in der Leber synthetisiert und ausgeschüttet.
- Zirkulierendes IGF-1 hemmt die hypophysäre Freisetzung von Wachstumshormon.
- Die wachstumsstimulierende Wirkung von Wachstumshormon wird ausschließlich über IGF-1-abhängige Mechanismen vermittelt.
- Die hypophysäre Freisetzung von Wachstumshormon wird durch zirkulierendes IGF-1 stimuliert (positive Feedbackschleife).

### Frage Nr. 3

Welche der Aussagen zur Achondroplasie trifft nicht zu?

- Ursache der Achondroplasie ist eine Mutation im *FGFR3*-Gen.
- Die mittlere Erwachsenengröße bei Männern mit Achondroplasie beträgt 150 cm.
- Kleinkinder mit Achondroplasie haben ein erhöhtes Risiko für eine Foramen-magnum-Stenose.
- Bei Kindern mit Achondroplasie kann ein Therapieversuch mit CNP-Agonisten erfolgen.
- Erwachsene mit Achondroplasie leiden vermehrt unter Spinalkanalstenosen.

### Frage Nr. 4

Bei hochwüchsigen Jungen kann eine Therapie mit Testosteronenantat zu einer mittleren Körpergrößenreduktion von 5 cm führen. Was ist keine bekannte Nebenwirkung dieser Therapie?

- Lokalreaktion an Injektionsstelle
- Autismus
- Entwicklung einer Gynäkomastie
- Priapismus
- Akne vulgaris

### Frage Nr. 5

Für welche Diagnose ist rhGH in Deutschland nicht zugelassen?

- Noonan-Syndrom
- Ulrich-Turner-Syndrom
- chronische Niereninsuffizienz
- chronische Hepatopathie
- Prader-Willi-Syndrom

### Frage Nr. 6

Welche zusätzlichen positiven Effekte erzielt die Behandlung mit rhGH bei Kindern mit Wachstumshormonmangel nicht?

- Zunahme der Muskelmasse des Körpers
- Abnahme der Fettmasse des Körpers
- Zunahme der Muskelkraft
- Zunahme der körperlichen Ausdauer
- Förderung des Sozialverhaltens

### Frage Nr. 7

Über welche möglichen Nebenwirkungen müssen Ärztinnen und Ärzte Patientinnen und Patienten sowie Eltern bei der wachstumsbegrenzenden Therapie mit Sexualsteroiden bei Mädchen nicht informieren?

- Gewichtszunahme
- Hypotoniegefahr
- thromboembolisches Risiko
- Risiko späterer Fertilitätsstörungen
- Galaktorrhö

### Frage Nr. 8

Ein Wachstumshormonmangel wird mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH) behandelt. Kürzlich wurde ein langwirksames Wachstumshormon (LAGH) zugelassen. Worauf muss vor der Gabe dieses Präparates hingewiesen werden?

- LAGH führen zu einer im Wochenverlauf fluktuierenden IGF-1-Serumkonzentration
- Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich von dem bei Gabe von rhGH.
- Mit LAGH wird die angestrebte Zielgröße etwa 1 Jahr früher erreicht.
- LAGH bilden den physiologisch schwankenden Wirkspiegel besser ab als rhGH.
- Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von LAGH müssen keine Langzeitdaten erfasst werden.

### Frage Nr. 9

Eine Therapie mit Sexualsteroiden kann bei Mädchen zur Körpergrößenreduktion eingesetzt werden. Mit welcher Nebenwirkung muss hierbei gerechnet werden?

- Verzögerung der Menarche um etwa 1 Jahr
- Gewichtsreduktion auf einen BMI < 21 kg/m<sup>2</sup>
- erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine affektive Störung
- überproportionale Gewichtszunahme
- sekundäre Amenorrhö

### Frage Nr. 10

Der Hochwuchs ist definiert als eine Körpergröße oberhalb der 97. Perzentile. Was ist die häufigste Ursache ?

- Gigantismus (Wachstumshormon-Exzess)
- vorzeitige Pubertätsentwicklung (Pubertas/Pseudopubertas praecox)
- syndromaler Hochwuchs
- konstitutioneller/familiärer Hochwuchs
- Hyperthyreose

Zusatzmaterial zu dem Beitrag

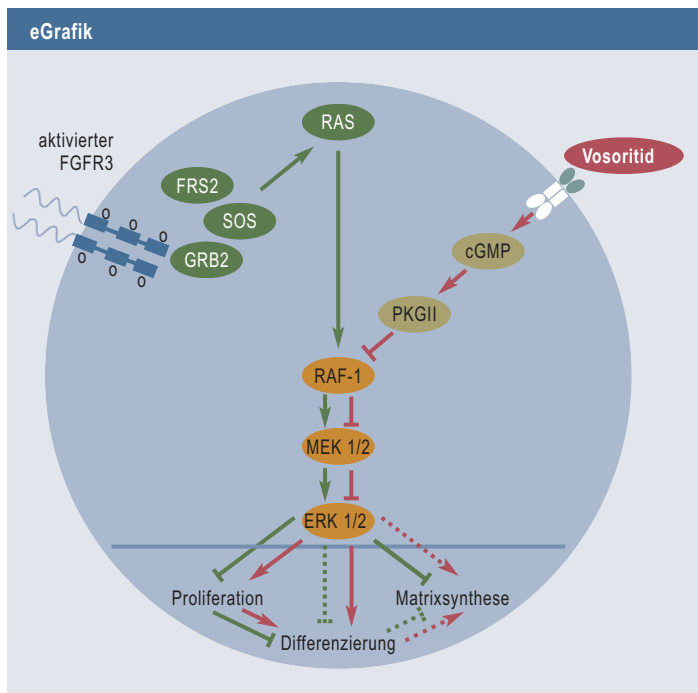
# Behandlung von Wachstumsstörungen im Kindes- und Jugendalter

Joachim Woelfle, Dirk Schnabel, Gerhard Binder

Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 96–106. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0247

## eLiteratur

- e1. Gohlke B, Woelfle J: Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 377–82.
- e2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Diminishing benefits of urban living for children and adolescents' growth and development. *Nature* 2023; 615: 874–83.
- e3. Woelfle J: Hochwuchs. In: Diederich S, Feldkamp J, Grußendorf M, Reincke M (eds.): Referenz Endokrinologie und Diabetologie. Stuttgart: Thieme Verlag 2020.
- e4. Hintz RL: The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2298–2301.
- e5. Root AW, Dana K, Lippe B: Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 276–83.
- e6. Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al.: Long-term safety of growth hormone treatment in childhood: two large observational studies: NordiNet IOS and ANSWER. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1728–41.
- e7. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P: Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl. 5): 41–7.
- e8. Mameli C, Orso M, Calcaterra V, et al.: Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2023; 193: 106805.
- e9. Eshet R, Laron Z, Pertzalan A, Arnon R, Dintzman M: Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron-type dwarfism. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 8–11.
- e10. Woelfle J: Wachstumshormoninsensitivität und schwerer primärer Mangel an insulinähnlichem Wachstumsfaktor-1. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014; 162: 309–14.
- e11. Savarirayan R, Baratela W, Butt T, et al.: Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 224.
- e12. Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, et al.: Growth parameters in children with achondroplasia: a 7-year, prospective, multinational, observational study. *Genet Med* 2022; 24: 2444–52.
- e13. Breinholt VM, Mygind PH, Christoffersen ED, et al.: Phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics results of a long-acting C-type natriuretic peptide prodrug, TransCon CNP. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 4763–72.
- e14. Schneider EL, Carreras CW, Reid R, Ashley GW, Santi DV: A long-acting C-natriuretic peptide for achondroplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119: e2201067119.
- e15. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr: Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4711–6.
- e16. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D: Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5–8.5 years. *Arch Dis Child* 1999; 81: 329–32.
- e17. Wit JM, Oostdijk W: Novel approaches to short stature therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 353–66.
- e18. Varimo T, Toivainen-Salo S, Raivio T, Kerttula L, Dunkel L, Hero M: Letrozole monotherapy in pre- and early-pubertal boys does not increase adult height. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 201.
- e19. Mohamed S, Alkofide H, Adi YA, Amer YS, AlFaleh K: Oxandrolone for growth hormone-treated girls aged up to 18 years with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019: CD010736.
- e20. Kim SJ, Pierce W, Sabharwal S: The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. A systematic review of 18 trials involving 547 patients. *Acta Orthop* 2014; 85: 181–6.
- e21. Paley D: Extensive limb lengthening for achondroplasia and hypochondroplasia. *Children (Basel)* 2021; 8: 540.
- e22. Schiedel F, Rödl R: Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil Rehabil* 2012; 34: 982–7.
- e23. Leung AKC, Leung AAC, Hon KL: Tall stature in children. *Adv Pediatr* 2019; 66: 161–76.
- e24. Corredor B, Dattani M, Gertosio C, Bozzola M: Tall stature: a challenge for clinicians. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15: 10–21.
- e25. Hannema ES, Säwendahl L: The evaluation and management of tall stature. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 347–52.
- e26. Heger S, Paetow U: S1-Leitlinie: Pubertas præcox. AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2019. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-015l\\_S1\\_Pubertas-prae-cox\\_2019-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-015l_S1_Pubertas-prae-cox_2019-05.pdf) (last accessed on 14 January 2023).
- e27. Mooji CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al.: European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric graves' disease. *Eur Thyroid J* 2022; 11: e210073.
- e28. Urakami T: Tall stature in children and adolescents. *Minerva Pediatr* 2020; 72: 472–83.
- e29. Davies JH, Cheetham T: Investigation and management of tall stature. *Arch Dis Child* 2014; 99: 772–7.
- e30. Upners EN, Juul A: Evaluation and phenotypic characteristics of 293 Danish girls with tall stature: effects of oral administration of natural 17 $\beta$ -estradiol. *Pediatr Res* 2016; 80: 693–701.
- e31. Meazza C, Gertosio C, Giacchero R, Pagani S, Bozzola M: Tall stature: a difficult diagnosis? *Ital J Pediatr* 2017; 43: 66–74.
- e32. Beni E, Kieler H, Linder M, et al.: Risks of malignant and non-malignant tumours in tall women treated with high-dose oestrogen during adolescence. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 89–96.
- e33. Reinehr T, Gueldensupp M, Wunsch R, Bramswig JH: Treatment of tall stature in boys: comparison of two different treatment regimens. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 343–7.
- e34. Plaeschaert VF, van der Eijken JW, Odink RJ, Delemare HA, Caron JJ: Bilateral epiphysiodesis around the knee as treatment for excessive height in boys. *J Pediatr Orthop* 1997; 6: 212–4.
- e35. Beni E, Berner M, Bjernekuull I, et al.: Efficacy and safety of percutaneous epiphysiodesis operation around the knee to reduce adult height in extremely tall adolescent girls and boys. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 740629.
- e36. Odink RJ, Gerver WJ, Heeg M, Rouwe CW, van Waarde WM, Sauer PJ: Reduction of excessive height in boys by bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 50–4.
- e37. Noordam C, van Daalen S, Otten BJ: Treatment of tall stature in boys with somatostatin analogue 201–995: effect on final height. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 253–7.
- e38. Lorget F, Kaci N, Peng J, et al.: Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 1108–14.



**Crosstalk zwischen aktiviertem FGFR3- und NPR-B-signaling**

(modifiziert nach Lorget et al. (e38):

Aktivierter FGFR3 stimuliert RAS-RAF-signaling und inhibiert dadurch Chondrozytenproliferation, Differenzierung und Matrixsynthese (grüne Pfeile).

Vosoritid ist modifiziertes langwirksames C-natriuretisches Peptid (CNP), das an den Rezeptor B für natriuretische Peptide (NPR-B) bindet. Vosoritid attenuiert das bei Achondroplasie mutationsbedingt verstärkte FGFR3-Signaling auf den MAP-Kinase-Signalweg durch eine Inhibition von RAF-1. Hierdurch werden eine verbesserte chondrozytäre Proliferation sowie Differenzierung erreicht und die enchondrale Ossifikation und damit das Längenwachstum positiv beeinflusst (rote Pfeile).

cGMP, zyklisches Guanosinmonophosphat; ERK, „extracellular-signal regulated kinases“;

FGFR3, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3;

FRS2, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptorsubstrat-2;

GRB2, Wachstumsfaktor-Rezeptor-gebundenes Protein-2;

MEK, „Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinasen“; PKGII, Proteinkinase G II;

RAF-1, „rapidly growing fibrosarcoma“-Protein ; RAS, „rat sarcoma“-Protein;

SOS, „son of sevenless“-Protein

## eKasten 1

**Begriffsbestimmung zu familiärer Zielgröße und genetischem Erwartungsbereich**

- **mittlere familiäre Körperhöhe („mean parental height“, MPH):**  

$$\text{MPH} = (\text{Körperhöhe des Vaters} + \text{Körperhöhe der Mutter})/2$$
  
- **familiäre Zielgröße („target height“, TH) nach Tanner:**
  - TH für Jungen = MPH + 6,5 cm
  - TH für Mädchen = MPH – 6,5 cm

(mit einem 95%-Konfidenzintervall von  $\pm 9$  cm für Mädchen,  $\pm 10$  cm für Jungen)

## eKasten 2

**Exemplarische Präsentation zweier Hochwuchskasuistiken zur Illustration**

Als Beispiel kann ein 14-jähriger Jugendlicher mit einer Körperhöhe von 188 cm dienen. Wenn sich aufgrund eines Skelettalters von 14 Jahren und 6 Monaten bei ihm eine prognostische Endgröße (PE) von 198 cm ergäbe, läge diese 2,5 Standardabweichungen über dem Bevölkerungsdurchschnitt.

Für eine gleichaltrige Adoleszentin mit 180 cm würde – basierend auf einem bei ihr erhobenen Skelettalters von 13 Jahren und 6 Monaten – eine PE von 185 cm errechnet werden. Die PE liegt damit 2,5-fach über dem Durchschnitt der weiblichen Bevölkerung.