

Veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet

Dagfinn Aarskog¹ og Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

Innledning

Siden rekombinant veksthormon ble tilgjengelig i ubegrensede mengder i 1985, har det etter hvert blitt gjort behandlingsforsøk ved en rekke tilstander med vekstsvikt utenom den opprinnelige indikasjon som var påvist veksthormonmangel. Dette har ført til at de godkjente (registrerte) behandlingsindikasjoner i de fleste europeiske land og USA er utvidet til også å omfatte Turner syndrom og kronisk nyresvikt.

Barn med idiopatisk kortvoksthet utgjør kanskje den største gruppe av barn som blir utredet for vekstretardasjon, og det er derfor ikke overraskende at det har vært stor interesse for utprøving av veksthormonbehandling i nettopp denne gruppen. De første preliminnære resultater av korttidbehandling viste en oppmuntrende god initial respons på veksthastigheten, men med en gradvis avmatning av tilveksten etter noen år. Det har derfor rådet stor usikkerhet med hensyn til effekten av behandlingen på den endelige voksne høyde. Nå er en rekke studier ført frem til avsluttet vekst slik at langtidseffekten av behandlingen i større grad kan evalueres. Hensikten med denne presentasjonen er å trekke frem en del av de mest sentrale publiserte studier, med sikte på å klargjøre om det skulle foreligge grunnlag for å revurdere den norske konsensus vedrørende veksthormonbehandling av idiopatisk kortvoksthet (1,2).

Definisjoner og kriterier

Det største problem ved vurderingen av effekten av behandlingen med veksthormon ved idiopatisk kortvoksthet er at vi med nåværende diagnostikk inkluderer en rekke forskjellige tilstander under denne diagnosen. I den klassiske pediatrike endokrinologi skilte Lawson Wilkins (3) mellom to hovedgrupper: Konstitusjonell retardert vekst og pubertetsutvikling, og familiær eller non-familiær idiopatisk kortvoksthet. Ved konstitusjonell retardert vekst og pubertetsutvikling var veksten forsinket i småbarnsårene, deretter fulgte vekstkurven en kanal parallelt til og vanligvis like under 2,5 percentilen frem til prepubertetsalder da den tenderte til å deviere noe nedover svarende til en forsinket vekstspurt med puberteten. I skolealder var benkjerneutviklingen karakteristisk 2–3 år forsinket med en tilsvarende forsinket pubertetsutvikling, og dermed forlenget vekstperiode og god prognose for den endelige voksne høyde. Tilstanden er familiær og finnes oftere hos gutter enn jenter. Familieanamnesen avdekket ofte et tilsvarende vekstmønster hos faren og/eller andre voksne mannlige slektninger som følgelig hadde voksne høyder vel innenfor det normale variasjonsområde. Ved familiær idiopatisk kortvoksthet hadde derimot en eller begge foreldre slutt høyde ved eller nedenfor 2,5 percentilen. Fødselslengden lå gjerne ved 2,5 percentilen og som følge av en forholdsvis lav veksthastighet, falt vekstkurven lenger og lenger under 2,5 percentilen. Med en benkjerneutvikling i overenstemmelse med den kronologiske alder, eller bare lett forsinket, og inntreden av pubertet til vanlig tid, endte det opp med en slutt høyde i nærheten av en mål høyde basert på den genetiske disposisjon (midtforedrehøyde). For gutter er mål-

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben, Haukeland Sykehus
50 21 Bergen
Tlf: 55975294
Fax: 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

høyden summen av fars og mors høyde dividert på 2 + 6,5 cm, og for jenter summen av far og mors høyder dividert på 2 – 6,5 cm. Det må understrekkes at 2 SD spredningen for den beregnede mål høyde er hele ± 10 cm slik at det er bare er tale om et tilnærmet riktig ”mål”. Ved non-familiær idiopatisk kortvoksthet finnes et tilsvarende vekstmønster, men siden foreldrene nå har vanlig høyde kan en beregnet mål høyde ikke brukes til å antyde sluthøyde.

Dette kartet stemmer imidlertid ikke helt med terrenget. En del barn som diagnostiseres som idiopatisk kortvokste, kan ha moderat forsinket skjelettmodning og pubertetsutvikling. Majoriteten av pasienter med konstitusjonelt forsinket vekst og pubertetsutvikling følger det klassiske vekstmønster og har følgelig en god prognose. Dette bekreftes i de fleste rapporterte undersøkelser som i gjennomsnitt viser en sluthøyde i overensstemmelse med, eller litt under mål høyden (4,5). Det er imidlertid store individuelle forskjeller, og i en nylig publisert studie varierte sluthøyden hos gutter mellom 11 cm under mål høyden og 9,5 cm over (5). Dette kan tyde på at kriteriene for konstitusjonelt forsinket vekst og pubertetsutvikling kan være forskjellig i de forskjellige sentra og/eller ha etiologisk heterogenitet.

Vanligvis bruker vi percentilkurver for høyde for å følge og vurdere det enkelte barns høyde og vekst. Hos betydelig vekstretarderte barn egner disse kurvene seg imidlertid ikke så godt til å definere nærmere hvor høyden ligger i forhold til percentil. Det vanskeliggjør sammenligning av grupper av barn og evaluering av effekt av veksthormonbehandling. For å overkomme dette problemet kan det enkelte barns høyde scores som standard deviasjons score (*standard deviation score = SDS*) som blir beregnet på følgende måte: $SDS = X - x$ dividert på SD, hvor X er den målte høyde, x er gjennomsnittshøyde for alder og kjønn, og SD er standard deviasjon for normale barns høyde med samme alder og kjønn. For kortvokste barn vil SDS ha negativt fortegn. Ved tilvekst som er bedre enn gjennomsnittet, for eksempel etter oppstart av veksthormonbehandling, kan den positive behandlingseffekten beskrives ved at SDS eksempelvis går fra – 2,7 til – 1,9. Behandlingseffekten kan også beskrives på mer tradisjonelt vis ved å sammenligne oppnådd sluthøyde med den predikerte høyde

beregnet etter Bayley – Pinneaus tabeller. Gjennomgående tenderer denne prediksjonsmetoden til å overestimere sluthøyden hos ubehandlede barn med idiopatisk kortvoksthet, hvilket kan føre til undervurdering av behandlingseffekt (6).

De fleste behandlingsprotokoller for idiopatisk kortvoksthet har ekskludert barn med intrauterin vekstretardasjon med fødselsvekt under 2,5 percentilen for gestasjonsalder og manglende postnatal opphøyningsvekt. På den annen side er barn med idiopatisk kortvoksthet og sen modning, dvs. en gruppe som kan overlappe med den klassiske form av konstitusjonelt forsinket vekst og pubertetsutvikling, ikke sjelden inkludert. Det er således viktig å vite noe om hvordan den spontane veksten er ved idiopatisk kortvoksthet, og i en nylig publisert retrospektiv europeisk multisenter studie ble veksten undersøkt hos 229 (145 gutter og 84 jenter) ubehandlede barn med idiopatisk kortvoksthet (6). Barna var mindre enn normale barn alt fra fødselen, med gjennomsnittslengde gitt som SDS på –0,8 hos guttene og –1,3 hos jentene. Deretter avtok høyden til et gjennomsnitt på –1,7 SDS ved 2-års alder og videre til –2,7 SDS hos jenter ved 13 år og gutter ved 16 år. Sluthøyden definert som høyde ved 22 år hos menn og 18 år hos kvinner, eller tilvekst lik eller mindre enn 0,5 cm per år, var –1,6 SDS hos kvinner og –1,5 SDS hos menn (6). Dette svarte til et gjennomsnitt på $152,7 \pm 5,3$ cm hos kvinner og $164,8 \pm 6,1$ cm hos menn, hvilket var 5–6 cm under mål høyden. Puberteten var forsinket med en gjennomsnittsalder på $12,9 \pm 1,1$ år hos jenter og $13,8 \pm 1,3$ år hos gutter. Når materiale ble delt i familiær og non-familiær kortvoksthet viste det seg at vekstkurven for gutter med non-familiær kortvoksthet lå 3-4 cm under de med familiær kortvoksthet og forskjellen økte til ca. 5 cm ved 16 års alder. Hos jenter var den tilsvarende forskjell 2-3 cm økende til ca. 4 cm ved 12-13 års alder. I motsetning til barn med familiær kortvoksthet oppnådde ikke barn med den non-familiære form mål høyde. Ganske overraskende ble det ikke funnet noen forskjell hverken i sluthøyde eller mål høyde hos barn med normal eller sen pubertet hverken i den familiære eller non-familiære gruppen. Kjennskap til det naturlige forløp av veksten til barn med idiopatisk kortvoksthet er viktig for bedømmelsen av effekten

Tabell 1

Kriterier for diagnosen idiopatisk kortvoksthet¹

- Høyde ved initial vurdering 2 SD under gjennomsnitt for alder og kjønn, dvs. under 2.5 percentilen
- Normal størrelse for gestasjonsalder ved fødsel, dvs. over – 2 SD, eller 2.5 percentilen
- Normale legemsproporsjoner
- Fravær av tegn på underernæring, psykososial deprivasjon, kronisk organisk sykdom, dysmorfologisk syndrom eller endokrinopati
- Familiært eller non-familiært vekstmønster
- Normal eller nedsatt veksthastighet
- Aldersadekvat eller forsinket pubertetsutvikling
- Normal eller forsinket benkjernealder, men større enn høydealder

¹: Adaptert fra Ranke (6).

av veksthormonbehandling fordi en eventuell effekt kan maskeres underveis ved at SDS minner spontant fra ca. –1,7 ved 2 års alder til –2,7 ved avsluttet pubertet. Dette understreker også viktigheten av at nytten av veksthormonbehandling vurderes ut fra effekten på slutt lengden, og den var i denne studien –1,6 SDS hos kvinner og –1,5 SDS hos menn (6).

En gjennomgang av litteraturen viser at kriteriene for idiopatisk kortvoksthet er svært varierende. Et felles kriterium har imidlertid vært at der skal være normal veksthormonrespons på to provokasjonsstimuli, dvs. et stimulert serum nivå av veksthormon på mer enn 10 µg/l (30 mIE/l). Måling av spontan veksthormonsekresjon synes ikke å kunne gi noen ytterligere diskriminering mot veksthormonmangel. Ranke har stillet opp en del kriterier for diagnosen idiopatisk kortvoksthet som har fått tilslutning (Tabell 1) (7). Som det vil fremgå, blir diagnosen en eksklusjonsdiagnose.

Effekt av veksthormonbehandling

Det foreligger en rekke studier som viser at veksthormonbehandling på kort sikt fører til økt veksthastighet hos barn med idiopatisk kortvoksthet. Effekten av behandlingen avtar imidlertid gradvis etter første behandlingsåret

slik at veksthastigheten er tilbake til utgangspunktet i løpet av 2-3 år. Resultatene av den nylig publiserte europeiske multisenter studien som omfattet 223 barn med idiopatisk kortvoksthet, kan trekkes frem som et eksempel (8). Barna ble behandlet i 4 år med veksthormon 6 dager ukentlig. De ble randomisert i 3 grupper med forskjellig veksthormondose: 3 IE/m²/dag; 4,5 IE/m²/dag; og 3IE/m²/dag første år og deretter 4,5 IE/m²/dag, hvilket svarer til 0,2 og 0,3 mg/kg/uke. Første behandlingsåret doblet veksthastigheten seg fra 4 – 5 cm til 8 – 9 cm per år, og var noe høyere med 4,5 IE enn med 3 IE. Andre året var veksthastigheten falt til 6-7 cm per år og nå var det ikke forskjell mellom de 3 gruppene. Etter 4 års behandling økte SDS med $1,2 \pm 0,7$, men samtidig økte benkjernealderen med $4,8 \pm 1,3$ år. En lignende akselerasjon av benkjerneutviklingen under veksthormonbehandling har vært observert i flere studier (9,10), og det har medført tvil om behandlingen ville føre til en signifikant større sluthøyde.

Det foreligger nå flere studier der barn med idiopatisk kortvoksthet er behandlet med veksthormon til sluthøyde (11-22). En gjennomgående svakhet ved alle de større studiene er at de mangler en randomisert kontrollgruppe. Heller ikke prospektive, matchede kontrollgrupper har vært benyttet, slik at effekten av behand-

ling har vært vurdert opp mot historiske kontrollmaterialer, små selekterte kontrollgrupper eller ved å sammenligne oppnådd slutt lengde med predikert slutt lengde før behandling. Den amerikanske multisenter studien av veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvekstheth er til nå den største som er slutført og publisert (11). Denne rapporten fikk førsteoppdrag i The New England Journal of Medicine i februar 1999, og det vil nok bidra til at resultater og konklusjoner vil ha relativt stor gjennomslagskraft. Det kan derfor være god grunn til å gi denne artikkelen en nøyte gjennomgang og vurdering. I alt 123 prepubertale barn ble innrullet i studien, hvorav 82 % var hvite og resten av forskjellig etnisk bakgrunn. Inklusjonskriteriene var høyde under 3 percentilen (middel SDS $-2,7$), veksthastighet mindre enn 50 percentilen for alderen, benkjernealder mindre enn 9 år for piker og 10 år for gutter, samt veksthormonrespons på over $10 \mu\text{g/l}$ etter to forskjellige stimuli (11). Voksen høyde ble definert som oppnådd høyde når tilveksten var mindre enn 2 cm per år, en benkjernealder på minst 16 år hos gutter og minst 14 år hos jenter og pubertetsstadium 4 – 5. Veksthormondosen var $0,3 \text{ mg/kg/uke}$ fordelt på 3 doser per uke eller daglige doser. Det var stort frafall under studien, idet 14 barn falt ut pga noncompliance, 13 avsluttet av annen årsak, mens 11 falt fra under oppfølgingstiden. Åtti barn (57 gutter og 23 jenter) fullførte imidlertid behandlingen

som strakte seg over 2 – 10 år. Basis og sluttdata på disse 80 pasienter er oppført i tabell 2.

Som kontroll ble det brukt to grupper av barn med idiopatisk kortvekstheth. Den første var et historisk materiale som bestod av bestod av en gruppe på 328 barn (Fels Longitudinal Study 1929 – 1991), og den andre gruppen (11 gutter og 10 piker) bestod av ubehandlede barn med idiopatisk kortvekstheth fulgt under studien av de deltagende sentra.

Som det vil fremgå av Figur 1, førte veksthormonbehandlingen til en signifikant økning av den gjennomsnittlige veksthastighet som vedvarte i 7 år. Den gjennomsnittlige basis SDS for høyde var $-2,7$ og lik med kontrollgruppen (Figur 1). Denne økte til et gjennomsnitt på $-1,4$ hos 69 barn som var behandlet i 5 år, og videre til $-1,0$ hos 29 barn behandlet i 7 år. Den gjennomsnittlige voksne høyde ($\pm \text{SD}$) var $5,0 \pm 5,1 \text{ cm}$ over predikert høyde hos gutter og $5,9 \pm 5,2$ hos jenter. Selv om resultatene varierte, hadde 63 av de 80 barna (79 %) voksen høyde større enn den predikerte, men både for gutter og jenter lå sluthøyden under mål høyden beregnet ut fra midtforeldrehøyde (Tabell 2).

I den historiske kontrollgruppen var tendensen til overpredikering av sluthøyden størst hos barn med mest uttalt kortvekstheth. Hos gutter med basishøyde mindre enn -2 SDS var forskjellen mellom predikert og oppnådd høyde $4,2 \pm 7,7 \text{ cm}$. Av de 57 guttene som ble

Tabell 2

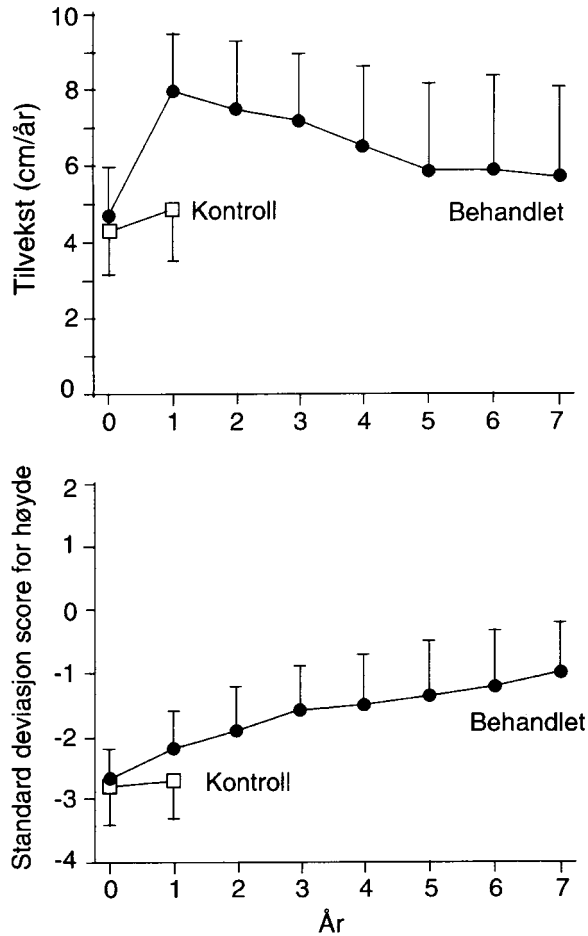
Start og slutt parametre for 80 barn med idiopatisk kortvekstheth behandlet med veksthormon¹

	Gutter N = 57	Jenter N = 23
Alder ved behandlingsstart (år)	$10,4 \pm 1,8$	$9,7 \pm 2,1$
Benkjernealder ved behandlingsstart (år)	$8,7 \pm 1,6$	$8,2 \pm 1,9$
SDS ved behandlingstart	$-2,8 \pm 0,5$	$-2,7 \pm 0,4$
Antall behandlingsår	$6,0 \pm 1,7$	$5,5 \pm 1,7$
Endelig sluthøyde (cm)	$165,5 \pm 7,2$	$153,1 \pm 4,8$
Sluthøyde minus predikert høyde (cm)	$5,0 \pm 5,1$	$5,9 \pm 5,2$
Mål høyde (midtforeldrehøyde) (cm)	$170,7 \pm 4,5$	$159,0 \pm 3,4$

¹: Adaptert etter Hintz et al. (11).

Figur 1.

Effekt av veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet. Øverste kurve viser gjennomsnittlig årlig tilvekst med standardavvik, med data ved tid 0 på grunnlag av veksten året før start av behandling. Nederste kurve viser gjennomsnittlig standard deviasjons score med standardavvik. Kontrollgruppen bestod av 59 barn som ikke fikk behandling i ett år, men som senere gikk inn i behandlingsgruppen. Adaptert etter Hintz et al. (11).



behandlet med veksthormon fikk 45 (79%) sluthøyder over predikert høyde mot bare 2 av 11 (18 %) i den samtidige ubehandlede kontrollgruppen. Hos de 23 jentene med idiopatisk kortvoksthet som ble behandlet med veksthormon oppnådde 18 (78 %) sluthøyde over den predikerte høyde, mot bare 1 av 10 jenter (10 %) i den samtidige ubehandlede kontrollgruppen.

Som vist i tabell 2, hadde både guttene og jentene aktuell høyde og predikert sluthøyde før veksthormonbehandlingen godt under 2 SD av gjennomsnitt for alderen. Resultatet av behandlingen representerte en vinning på ca. 1 SD på den vokse høyde, men det er å merke at den gjennomsnittlige slutt lengden fortsatt lå betraktelig under den gjennomsnittlige mål høyde basert på midtforeldrehøyden. Videre er det verd å merke seg de store standardavvik i

de forskjellige behandlingsgruppene, og i likhet med flere andre lignende undersøkelser var det enkelte barn som ikke hadde noe nytte av behandlingen i det hele tatt. Det setter også resultatene i perspektiv om man som forfatterne definerer nytten av behandlingen som klinisk signifikant dersom gevinsten av mange års veksthormoninjeksjoner var minst 5 cm (11). Studien viser da at for at 1 gutt skal vinne 5 cm så må det behandles i alt 5 gutter, mens for at 1 pike skal vinne 5 cm så må det behandles 11 piker.

En klar svakhet ved denne amerikanske multisenter studien er det store frafall av opprinnelig innrullerte pasienter (rundt 35 %) og at det ikke er gjort rede for disse (f. eks. om dette var barn som viste initial dårlig respons på behandlingen).

Som alt nevnt, foreligger det en rekke andre

studier av effekten av behandling med veksthormon på den voksne sluttøyde ved idiopatisk kortvoksthet (12-22). Disse studiene omfatter færre barn, og resultatene er vanskelig å vurdere både mot de som ble oppnådd i den amerikanske studien og innbyrdes fordi inklusjonskriteriene har vært så forskjellige. Veksthormondosen og behandlingsregimene har også variert mye. For å ta ytterlighetene har noen studier inkludert barn med høyder over 3 percentilen, og frafall av ca. 30 % av barna i studiene er heller ikke uvanlig. To studier har faktisk vist en reduksjon av slutt lengden (12,13), mens fire konkluderer med at behandling med veksthormon ikke resulterte i signifikant økning av slutt høyden (10,14-16). Fem studier viste en moderat økning av gjennomsnittshøyden på mellom 2,0 og 3,5 cm (9, 17-20), mens bare to studier (21,22) viste resultater på linje med de som ble oppnådd i den amerikanske (11). Den siste av disse var litt spesiell idet undersøkelsen hadde med en randomisert kontrollgruppe og omfattet bare jenter i relativt ung alder (22). Ti jenter med en gjennomsnittsalder på 8,07 år og høyde mer enn 2 SD under gjennomsnitt for alderen ble behandlet med 30 IE/m² veksthormon per uke fordelt på daglige injeksjoner. Den matchende kontrollgruppen som ikke fikk behandling, bestod av 8 jenter. Åtte jenter gjennomførte behandlingen som i gjennomsnitt varte i 6,2 år. Ved en gjennomsnittsalder på 16,4 år hadde SDS økt signifikant fra et gjennomsnitt på -2.42 til -1.41, og i gjennomsnitt var de 7,5 cm høyere enn jentene i kontrollgruppen (22). Selvom antall behandlede jenter er lite, står denne undersøkelsen i en særstilling fordi det var brukt et matchende randomisert kontrollmateriale til sammenligning. Det kan være at det gode behandlingsresultatet kan være påvirket av at det bare var jenter i materialet, siden tre andre studier har påvist bedre behandlingsresultat hos jenter enn gutter (18-20). Det er verd å merke seg at i studier der det har vært anvendt forskjellige doser, synes ikke en økt dosering å ha ført til et bedre behandlingsresultat (8, 18).

I alle studiene blir det påpekt at det er store individuell variasjoner i responsen på behandlingen og at noen barn synes nærmest å være behandlingsresistente. Det har derfor knyttet seg stor interesse til å prøve å identifisere parametre som kunne gi indikasjon på hvilke barn

som vil kunne respondere best på behandlingen. For praktiske formål er det verd å merke seg at det ikke er funnet noen korrelasjon mellom predikert høyde og oppnådd slutt høyde og maksimum veksthormonkonsentrasjon ved provokasjonsforsøk, 12 eller 24 timers veksthormonprofil, IGF-1 konsentrasjon eller veksten i de 12 – 24 første månedene av veksthormonbehandlingen (11). Resultatene i en studie har imidlertid antydning at relativt lavt maksimum serumnivå av veksthormon etter provokasjons stimuli og lav integrert veksthormon konsentrasjon over 24 timer kan indikere god respons på behandlingen (10). I tråd med dette ble det i den amerikanske multisenter studien vist at 21% av de inkluderte barna hadde utgangsverdier av veksthormon bindingsprotein under -2 SDS, og at 11% hadde utgangsverdier av IGF-I under -2 SDS (11,23). Disse individene, som kunne tenkes å ha mindre ikke-identifiserte defekter i sin veksthormon-IGF-akse, responderte best på behandlingen, og om de ble tatt ut av datamaterialet ble gevinsten av behandlingen redusert til rundt 4 cm (23).

De idiopatisk kortvokste som responderer best kan således være barn med en eller annen forstyrrelse enten i sekresjonen eller virkningen av det endogene veksthormon. Spesielt har mutasjoner i veksthormon reseptoren vært i søkelyset. Homozygot eller kombinert heterozygot mutasjon i veksthormon reseptorgenet fører til veksthormonresistens, slik det kommer til uttrykk i Laron syndrom (24). Enkle heterozygote mutasjoner i reseptorgenet kan føre til partiell veksthormonresistens (24-27). I en serie på 100 barn med idiopatisk kortvoksthet ble det funnet en heterozygot mutasjon i veksthormonreseptor genot hos 8 (26), og akkumulerte data antyder at kanskje så mye som 5 % av idiopatisk kortvoksthet kan være forårsaket av slike mutasjoner (27). Det kan vise seg viktig å identifisere en slik eventuell undergruppe fordi rasjonell behandling ville være å gi relativt store doser veksthormon for å kompensere for den relativt reduserte bindingen til reseptor.

Veksthormonbehandling og pubertetsutvikling

Som allerede nevnt, har flere studier vist en viss akselerasjon av benkjerneutviklingen hos

barn med idiopatisk kortvoksthet under behandling med veksthormon (8-10). Dette har reist spørsmål om behandlingen kunne føre til tidligere inntreden og avkortning av puberteten, og dermed en ugunstig effekt på sluthøyden. I utgangspunktet er starten av puberteten noe forsinket hos barn med idiopatisk kortvoksthet sammenlignet med en britisk referanse populasjon (6). I den europeiske multisenter undersøkelsen, referert til ovenfor, var således gjennomsnittsalderen ved pubertetsstart $12,9 \pm 1,1$ år hos jenter og $13,8 \pm 1,3$ år hos gutter (6). En nylig publisert hollandsk multisenter undersøkelse tar for seg en eventuell påvirkning av pubertetsutviklingen og vekst i puberteten hos 26 barn (18 gutter og 8 jenter) med idiopatisk kortvoksthet behandlet med veksthormon, sammenlignet med en retrospektiv ubehandlet kontrollgruppe på 58 barn (31 gutter og 27 jenter) og med den britiske standard referanse (20). I tillegg til senere start på puberteten ble det funnet at maksimum veksthastighet var høyere og pubertetens varighet var kortere hos ubehandlede gutter med idiopatisk kortvoksthet enn i britisk referanse, mens det ikke ble funnet noen forskjell i maksimum veksthastighet eller varighet av puberteten hos jentene. Guttene som ble behandlet med veksthormon, gikk inn i pubertet i samme alder som guttene i kontrollgruppen, hvilket var gjennomsnittlig 2,1 år senere enn britisk standard. Alder ved maksimum veksthastighet var gjennomsnittlig 0,7 år tidligere hos guttene som fikk veksthormon, mens varigheten av puberteten var den samme som i kontrollgruppen. Hos jentene som fikk veksthormon startet puberteten i gjennomsnitt 1,1 år tidligere enn i kontrollgruppen, men likevel 0,9 år senere enn britisk standard. Alder ved maksimum veksthastighet var 1,3 år tidligere hos jentene som fikk veksthormon, mens det ikke var noen forskjell i varighet av puberteten sammenlignet med kontrollgruppen. I tidsrommet mellom start av puberteten og endelig høyde vokste guttene som fikk veksthormon i gjennomsnitt $24,5 \pm 4,2$ cm mot et gjennomsnitt på $26,7 \pm 3,8$ cm i kontrollgruppen. I samme periode vokste jentene som fikk behandling gjennomsnittlig $20,2 \pm 3,6$ cm, mot et gjennomsnitt på $18,1 \pm 5,1$ cm i kontrollgruppen. Forskjellen mellom behandlede og ikke behandlede var ikke signifikant hverken hos gutter eller jenter.

Konklusjonen på studien var at veksthormonbehandling av barn med idiopatisk kortvoksthet i pubertetsperioden ikke hadde noen påviselig effekt på den endelige voksne høyde (20). Siden den totale behandlingen før og under pubertet førte til en moderat økning i sluthøyden på 2–3 cm, reises spørsmålet om behandlingen med veksthormon kan avsluttes ved pubertetsstart, og at det i alle fall er lite som tyder på at slutt lengden økes dersom behandlingen settes i verk i puberteten (20). Dette er også i tråd med anbefalingene i den norske konsensus om veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet (1,2). Det trengs imidlertid flere undersøkelser før disse spørsmål endelig kan besvares. Imidlertid er det enighet om at veksthormonbehandling har lite for seg når den årlige tilvekst er falt til mindre enn 2-3 cm per år.

Rent teoretisk kunne det tenkes at en forlengelse av puberteten og dermed vekstperioden kunne ha en gunstig effekt på sluthøyden. Der foreligger etterhvert resultater av flere behandlingsforsøk med gonadotropin frigjøringshormon agonister enten alene eller kombinert med veksthormon. I det store og hele har resultatene vært svært skuffende (28–31).

Kortvoksthet – Psykologisk tilpasning og livskvalitet

Å være høy, og helst slank, er helt udiskutabelt ansett for å være et fortrinn i vår kultur. Der foreligger mye dokumentasjon på at det å være høyvokst er forbundet med en rekke fordeler inklusive høyere inntekt og sosial status, bedre skoleprestasjoner og yrkesmessig karriere og et bedre selvbilde. Der er derfor et visst rasjonelt grunnlag for den sosiale "høydisme" ("heightism") som nok også gjør seg gjeldende under våre samfunnsforhold. Det er derfor ikke unaturlig at enkelte foreldre er svært opptatt av at barna deres oppnår en voksen høyde en god del over nedre normalområde. Imidlertid blir dette urealistiske forventninger dersom utgangspunktet er et barn med idiopatisk kortvoksthet med en utgangshøyde ca. 2,5 SD under gjennomsnitt for alder og kjønn. Med en behandlingseffekt av veksthormon på 3-5 cm til den voksne sluthøyde, vil den komme til å ligge i nærheten av 2,0 SD under gjennomsnittet, dvs. nær nedre grense av normale varia-

sjonsområde. Mange har derfor stilt seg spørsmålet om en såvidt moderat økning av voksen høyde vil ha noen effekt på den psykososiale tilpasning, eller føre til noen forbedring av livskvaliteten (31,32).

Som gruppe viser ikke kortvokste barn klinisk signifikante emosjonelle eller adferdsmessige problemer (33-36), selvom det nok kan være tilfelle på individuell basis (37). Behandling med veksthormon synes heller ikke å ha noen effekt på barnas selvbilde (38), selv om behandlingen er rapportert å kunne ha en gunstig effekt på atferdsproblemer i skolen (39). I en etterundersøkelse av voksne som hadde fått veksthormonbehandling som barn, viste at de i det store og hele var fornøyde med behandlingen. De fleste hadde imidlertid svært overdrevne forestillinger om resultatet av behandlingen som de trodde svarte til en økning av voksen høyde på 12-13 cm, mot den faktiske realitet som bare var 2-3 cm (40).

Kostnad

Veksthormonbehandling er fortsatt meget kostbart. I de fleste studier av idiopatisk kortvoksthet som er publisert har den farmasøytiske industri levert veksthormonpreparatene uten kostnad. Behandling i klinisk hverdag medfører derimot store utgifter for samfunnet. Det er foretatt flere beregninger av hva veksthormonbehandling av idiopatisk kortvoksthet vil koste, og de fleste overslag går ut på at bare medikamentutgiftene vil kunne overstige 150.000-200.000 kr per centimeter (41).

Bivirkninger

Selv om alt tyder på at behandling med veksthormon er relativt sikker på kort sikt (42), kan vi fortsatt ikke avskrive uheldige langtidsvirkninger. I den forbindelse er en nylig publisert undersøkelse av insidensen av diabetes mellitus hos barn og unge som har vært behandlet med veksthormon verdt å merke seg (43). Utgangspunktet var 23.333 barn behandlet med veksthormon som var rapportert til KIGS-databasen i årene 1987 til 1997. Det ble funnet 11 barn med type 1 diabetes, 18 med type 2 diabetes og 14 med nedsatt glukose toleranse. Insidens og alder ved debut av type 1 diabetes var ikke forskjellig fra det som kunne forventes i normalbefolkningen. Insidensen av type 2 dia-

betes svarte til 34,4 per 100.000 behandlingsår med veksthormon, hvilket var seks ganger høyere enn det som er funnet hos barn som ikke er veksthormon behandlede. Symptomene på type 2 diabetes forsvant ikke etter seponering av veksthormon. Selvom risikoen er liten, kan den ikke neglisjeres. Den ligger på linje med f.eks. risikoen for agranulocytose ved behandling med carbimazol for hyperthyreose. Forskjellen er imidlertid at man da behandler en sykkelig tilstand, mens det samme kan ikke sies om idiopatisk kortvoksthet. Funnene i undersøkelsen understreker forøvrig at glukosemetabolismen bør undersøkes med måling av fastende blod-sukker, HbA1c og insulinkonsentrasjonen i serum før det startes behandling med veksthormon (43).

Konklusjon og anbefaling

På basis av tilgjengelige data kan det konkluderes med at langtidsbehandling av barn med idiopatisk kortvoksthet med veksthormon i regelen bare har en moderat effekt på den voksne høyde med en gjennomsnittlig økning i størrelsesordenen 3-5 cm. Imidlertid vil det på individuell basis finnes barn som viser en betydelig bedre respons, mens atter andre ikke responderer på behandlingen i det hele tatt. Foreløpig finnes det ingen metoder til å identifisere barn som responderer godt før oppstart av behandling. Den gjennomsnittlige effekt av behandlingen på slutt høyden er derfor noe mindre enn ved Turner syndrom, der en økning på 6-8 cm kan ansees for et rimelig behandlingsmål (44). Ved overveieelse av en eventuell behandling må man sikre seg at både barnet og foreldrene har realistiske forventninger til en årelang behandling med daglige injeksjoner.

Vi tror at den forholdsvis restriktive holdning til forsøksbehandling av barn med idiopatisk kortvoksthet som kom til uttrykk i de nasjonale retningslinjer fra 1990 og 1992 har vært riktig, og at det ikke har kommet frem noe i løpet av de siste 10 år som krever endringer i de oppsatte retningslinjer for veksthormonbehandling ved denne tilstanden. Vi vil derfor foreslå å opprettholde den norske konsensus som innebærer at (1,2):

- 1) Barn med *idiopatisk kortvoksthet* og normal veksthormonutredning kan i regelen ikke få til-

bud om veksthormonbehandling. Forsøksbehandling kan likevel unntaksvis overveies når følgende krav er innfridd:

- Barnet er i skolealder og har bare minimal pubertetsutvikling;
og
- Aktuell høyde ≤ -3 SD for alder og kjønn;
og
- Årlig høydetilvekst ≤ 10 percentilen;
og
- Predikert slutt høyde etter Greulich–Pyle metoden ≤ 150 cm for jenter og ≤ 161 cm for gutter;
og
- Kortvokstheden innebærer en betydelig belastning for barnet.

Behandlingen avsluttes senest når beregninger etter Greulich–Pyles tabeller viser gjenstående vekst på mindre enn 2-3 cm.

2) **Konstitusjonelt forsinket vekst og utvikling** med predikert slutt lengde innen normalområdet skal ikke behandles med veksthormon (1). Gutter kan eventuelt tilbys behandling med anabole steroider eller testosteron etter vanlige retningslinjer (45). Ved samtidig genetisk kortvoksthet legges de samme prinsipper til grunn som nevnt over.

Referanser

1. Aagenæs Ø, Aarskog D, Dahl-Jørgensen K, et al. Indikasjoner for veksthormonbehandling i Norge. *Pediatrisk Endokrinologi* 1990;4:105-6.
2. Aagenæs Ø, Aarskog D, Dahl-Jørgensen K, et al. Indikasjoner for veksthormonbehandling i Norge. *Pediatrisk Endokrinologi* 1993;7:34.
3. Wilkins L. Delay in the onset of adolescent growth and development. I: L. Wilkins: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield: Thomas, 1965: 164 – 70.
4. Sperlich M, Butenandt O, Schwartz HP. Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 627 – 32.
5. Rensonnet C, Kanen F, Coremans C, Ernould C, Albert A, Bourguignon J-P. Pubertal growth as determinant of adult height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res* 1999; 51: 223 – 9.
6. Rekers-Mombarg LTM, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JMH, Butenandt O et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 1996; 75: 175 – 80.
7. Ranke MB. Towards consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; 45 (suppl 2): 64 – 6.
8. Rekers-Mombarg LTM, Massa GG, Wit JM, Matranga AMC, Buckler JMH, Butenandt O. Growth Hormone therapy with three dosage regimens in children with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1998; 132: 455 – 60.
9. Hindmarsh PC, Brook CGD. Final height of short normal children treated with GH. *Lancet* 1996; 348: 13 – 6.
10. Wit JM, Boersma B, de Muinck Keizer-Schrama SM, Nienhuis HE, Oostdijk W, Otten BJ et al. Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. *Dutch Growth Hormone Working Group. Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 365 – 72.
11. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1999; 340: 502 – 7.
12. Kaplowitz PB. Effect of growth hormone therapy on final versus predicted height in twelve – to sixteen-year-old boys without

- growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1995; 126: 478 – 80.
13. Kawai M, Momi T, Yorifuji T, Yamanaka C, Sasaki H, Furusho K. Unfavorable effect of growth hormone therapy on the final height of boys with short stature not caused by growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1997; 130: 205 – 9.
 14. Coste J, Letrait M, Carel JC et al. Long term results of GH treatment in France in children of short stature: Population, registered based study. *BMJ* 1997;315:708-13.
 15. Bernasconi S, Street ME, Volta C, Mazzarodo G, and the Italian Multicentre Study Group. Final height in non-GH deficient children treated with GH. *Clin Endocrinol* 1997;47:261-6.
 16. Loche S, Cambioso P, Setzu S et al. Final height after GH therapy in non-GH-deficient children with short stature. *J Pediatr* 1994;125:196-200.
 17. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996; 39: 295 – 302.
 18. Schmitt K, Blümel P, Waldhør T, Lassi M, Tulzer G, Frich H. Short- and long-term (final height) data in children with normal variant short stature treated with growth hormone. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 680 – 3.
 19. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1075 – 9.
 20. Rekers-Mombarg LTM, Kamp GA, Massa GG, Wit JM. Influence of growth hormone treatment on pubertal timing and pubertal growth in children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 611 – 22.
 21. Zadik Z, Zung A. Final height after GH therapy in short children: correlation with sibling's height. *Horm Res* 1997; 48: 274 – 7.
 22. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Bett PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998; 351: 940 – 4.
 23. Kelnar CJH, Albertsson-Wikland K, Hintz RL, Ranke MB, Rosenfeld R on behalf of the Faculty. Should we treat children with idiopathic short stature? *Hormone Res* 1999;52:150-7.
 24. Laron Z, Klinger B, Erster B, Silbergeld A. Serum Gh binding protein activities identifies the heterozygous carriers for Laron type dwarfism. *Endocrinologica* 1989; 121: 603-8.
 25. Woods KA , Dastot F, Preece MA et al. Phenotype: genotype relationship in growth hormone insensitivity syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3529 – 35.
 26. Goddard AD, Dowd P, Chernausk S, Geffner M, Gertner J, Hintz R. Partial growth hormone insensitivity: the role of growth- hormone reseptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997; 131: S51 – S55.
 27. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone reseptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 : 4079 – 83.
 28. Job JC, Toubanc JE, Landier F. Growth of short normal children in puberty treated for 3 years with GH alone or in association with GNRHa. *Horm Res* 1994; 41: 177- 84.
 29. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S et al. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3596 – 600.
 30. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue therapy in short children entering normally timed puberty. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 197 – 202.
 31. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Bioethics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics* 1997; 99: 122 – 9.
 32. Oberfield SE. Growth hormone use in normal, short children – a plea for reason. *N Engl J Med* 1999; 340: 557 – 9.
 33. Gilmour J, Skuse D. Short stature- the role of intelligence in psychosocial adjustment. *Arch Dis Child* 1996; 75: 25 – 31.

34. Downie AB, Mulligan J, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Are short normal children at a disadvantage ? the Wessex growth study. *BMJ* 1997; 314: 97 – 100.
35. Voss LD , Bailey BJR, Mulligan J, Wilkin TJ, Betts PR. Short Stature and school performance- the Wessex growth study. *Acta Paediatr Scand* 1991; 377 (suppl): 29- 31.
36. Sandberg DE, Brook AE , Campos SP. Short stature: a psychosocial burden requiring GH therapy ? *Pediatrics* 1994; 94: 832 – 40.
37. Zimet GD, Owens R, Dahms W, Cuttler M, Litvene M, Cuttler L. Psychosocial outcome of children evaluated for short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1017 – 23.
38. Downie AB, Mulligan J, McCaughey ES, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Psychological response to GH treatment in short normal children. *Arch Dis Child* 1996; 75: 32 – 5.
39. Stabler B, Siegel PT, Clopper RR, Stoppani CE, Compton PG, Underwood LE. Behaviour change after GH treatment of children with short stature. *J Pediatr* 1998; 133: 366 – 73.
40. Reckers-Mombarg LTM, Busschbach JJV, Massa GG, Dicke J Wit JM. Quality of life of young adults with idiopathic short stature: effect of GH treatment. *Acta Paediatr Scand* 1998; 87: 865 – 70.
41. Saenger P. Growth hormone treatment for children without growth hormone deficiency. Does it work and will it produce adolescents who are better adjusted? *Adolesc Med State Art Rev* 1997;8:527-36.
42. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. I: MB Ranke, P Wilton, red. Growth hormone therapy in KIGS – 10 years' experience. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999:349-64.
43. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000; 355: 610 – 3.
44. Aarskog D, Bjercknes R. Turner syndrom 1999. *Pediatrisk Endokrinologi* 1999; 13: 5 – 15.
45. Juliusson PB, Bjercknes R, Aarskog D. Pubertetsinduksjon hos gutter. *Pediatrisk Endokrinologi* 1999;13:60-5.