

Veksthormonbehandling av barn født SGA uten innhentingsvekst

Pétur B. Júlíusson^{1,2}, Dag Veimo³, Knut Dahl-Jørgensen⁴, Kolbeinn Gudmundsson⁵, Robert Bjerknes²
på vegne av Interesseguppen i endokrinologi og metabolisme, Norsk Barnelegeforening

¹Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Bergen; ²Barneavdelingen, Nordlandssykehuset, Bodø;

³Barnemedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, Oslo; og ⁴Barneklubben, Rikshospitalet, Oslo

Introduksjon

Barn født lette eller korte i forhold til gestasjonssalder (small for gestational age, SGA) representerer en heterogen gruppe. Med hensyn til lengdevest er det vel kjent at omtrent 10% av SGA-barna vil ikke få god innhentingsvekst (1). Denne gruppen vil forbli kortvokste og representerer ca. 1/4-del av voksenpopulasjonen med høyde <2 SD eller <2,5 percentilen (2). Selv om SGA-barn uten innhentingsvekst ikke har veksthormonmangel i klassisk forstand, tyder enkelte studier på at det kan være mildere forstyrrelser i veksthormonaksen i alle fall hos noen barn i denne gruppen (3). Årsakene til kortvoksthet og variabel grad av innhentingsvekst er likevel i hovedsak fortsatt ukjente.

Bruk av veksthormon til kortvokste barn født SGA uten innhentingsvekst ble godkjent av FDA (Food and Drug Administration, USA) i 2001, av EU (European Unions Committee on Proprietary Medicinal Products) i 2003 og er nå også godkjent i Norge. Hensikten med denne artikkelen er å foreslå veiledende norske retningslinjer

angående utvelgelse av pasienter, utredningssprosedyrer, dose veksthormon og rutiner for oppfølging. Veksthormonbehandling av barn født SGA er også tidligere omtalt i Pediatrisk Endokrinologi (4).

Veksthormonbehandling av barn født SGA uten innhentingsvekst - effekt og sikkerhet

Målet med veksthormonbehandling av denne gruppe barn er å normalisere tilveksten i barnealder og forbedre slutthøyden. Studier de siste år har vist resultater som er lovende med tanke på å innfri begge disse målene. Pareren et al. behandlet 59 SGA barn i gjennomsnittlig 7,8 ± 1,7 år med to forskjellige doser veksthormon, 0,033 (gruppe A) eller 0,067 mg/kg/d (gruppe B) (5). Studien var i tillegg randomisert og dobbel blind. Alder ved behandlingsstart var 8,1 ± 1,9 år, og barna ble fulgt opp inntil slutthøyde. Gjennomsnittlig behandlingseffekt var 1,8 ± 0,7 SDS i gruppe A og 2,1 ± 0,8 SDS i gruppe B. Slutthøyde var henholdsvis -1,1 ± 0,7 og -0,9 ± 0,8 SDS. Det var ikke signifikante forskjeller mellom disse to gruppene. Kontrollgruppen, som besto av 15 barn inkludert med samme kriterier som behandlingsgruppen, fikk slutthøyde -2,3 ± 0,7 SDS. Behandlingseffekten i dette materialet ble antatt å være 11-14 cm.

1: Korrespondanse til:
Overlege P.B. Júlíusson
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975291
Fax. 55975147
E-post: pjul@helse-bergen.no

I denne studien fikk 98% av barna sluttthøyde innen midtforeldrehøyden. I en annen nylig studie stilte man spørsmål om eldre barn, i tidlig pubertetsalder, født SGA og uten innhentingsvekst, ville ha nytte av veksthormonbehandling for å forbedre sluttthøyden (6). Denne studien var også randomisert og kontrollert. Behandlingsgruppen, 91 barn med gjennomsnittlig alder $12,6 \pm 1,5$ år, fikk veksthormon i dose $0,067$ mg/kg/d i $2,7 \pm 0,6$ år. Kontrollgruppen besto av 33 barn. Gjennomsnittlig effekt av behandlingen ble $0,6$ SDS eller ca. 4 cm. I behandlingsgruppen fikk 47% av barna sluttthøyde ± 2 SD i motsetning til 27% av de barna som ikke fikk behandling. Gjennomsnittlig sluttthøyde ble hos kontrollgruppen 147 ± 5 cm (jenter) og 159 ± 5 cm (gutter), mens det hos behandlingsgruppen ble 151 ± 5 cm (jenter) og 162 ± 7 cm (gutter). Tidligere er det publisert studier med positiv korttids behandlingseffekt hvor pasientene ble ikke fulgt opp til sluttthøyde (7,8).

Det som synes å predikere effekt av veksthormonbehandlingen på tilvekst så vel som sluttthøyde er tidlig oppstart (desto tidligere oppstart desto større behandlingseffekt) og midtforeldrehøyden (desto større foreldre desto bedre effekt av behandling) (9).

Selv om veksthormonbehandling av barn født SGA ser ut til å være trygg på kort sikt, trenger vi fremdeles langtidsdata. Epidemiologiske studier har vist sammenheng mellom lav fødselsvekt og senere økt risiko for høyt blodtrykk, hyperlipidemi og insulinresistens ("fetal origins of adult disease") (10). En nylig studie viser at risikoen for dette kan være større i den gruppen som viser sterk innhenting av vekt og vekst (11). Derfor har en vært spesielt bekymret for at en kraftig økt tilvekst ved veksthormonbehandling kunne forsterke disse negative tendensene.

Fastende blodsukker og insulin stiger signifikant under veksthormonbehandling av SGA-barn, men normaliserer seg etter seponering (12,13). På den annen side kan det se ut som om behandlingen har positiv effekt på blodlipider, blodtrykk og kroppsproporsjoner, og korttidsdata viser videre normalisering av body mass indeks (BMI) med øking av muskelmasse (12). Det foreligger ingen påvisbar effekt på tidspunkt for pubertetsstart eller -tempo (14). Fordi langtidstudier mangler vil det likevel være behov for oppfølging av denne gruppe barn under og etter avsluttet behandling.

Valg av pasienter

Det bør tas utgangspunkt i den norske godkjenningen for bruk av veksthormon til barn født SGA. Kandidatgruppen er barn med aktuell høyde $< -2,5$ SDS og som i tillegg ligger mer enn 1 SDS under midtforeldrehøyden. De må videre være født små i forhold til gestasjonsalder (SGA) (fødselsvekt og/eller lengde under -2 SD; se figur 1a og 1b, side 80-81) og ved fireårsalderen eller senere ikke ha innhentingsvekst (tilvekst SDS < 0 i løpet av det siste året) (Tabell 1, side 84).

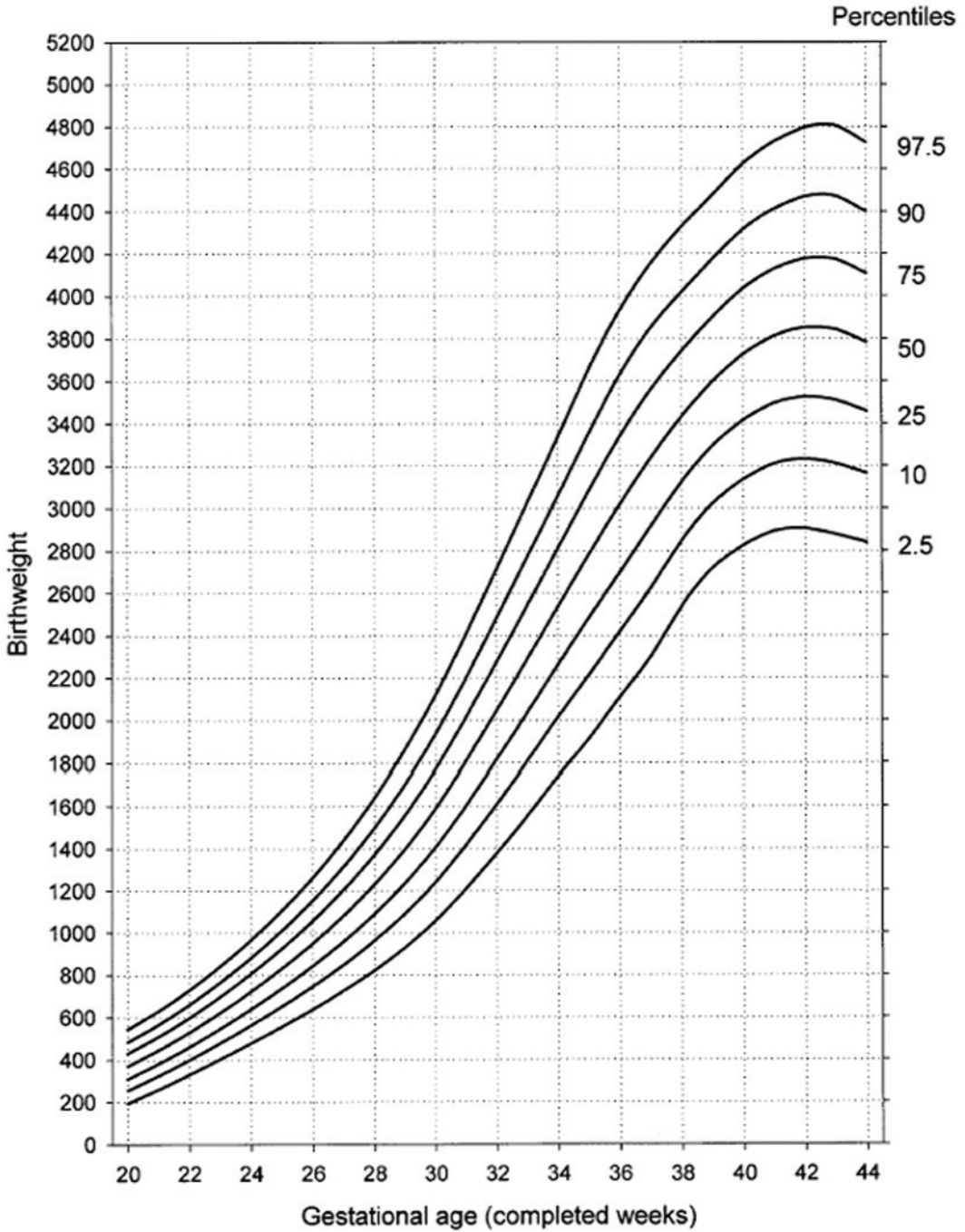
De gjeldende norske vekstkurvene bruker percentiler og ikke standard deviasjoner (SD). De gjeldende svenske kurvene bruker derimot SD (Figur 2 a og 2b, side 82-83), og derfor vil det være praktisk å bruke disse når en vurderer mulige kandidater for veksthormonbehandling. Det finnes også flere dataprogrammer som kan være til hjelp.

Selv om barn født SGA pleier å vise spontan innhentingsvekst før 2 års alder er det noen få som bruker lengre tid på sin innhentingsvekst, spesielt gjelder det premature barn (15). Derfor er bruksområdet definert for barn eldre en 4 år. Studier har også vist god effekt av behandling med veksthormon av 6-7 års varighet (5). Derfor skulle det være tilstrekkelig å begynne behandling fra og med 6-8 års alder, men dette må vurderes i hvert enkelt tilfelle. Videre er det anbefalt kontinuerlig behandling til sluttthøyde fordi data tyder på at seponering av behandling før pubertet fører til signifikant reduksjon i tilveksthastighet (16). Vanligvis vil en avslutte behandling når årlig tilvekst er < 2 cm.

Utredning av SGA-barn før oppstart av veksthormonbehandling:

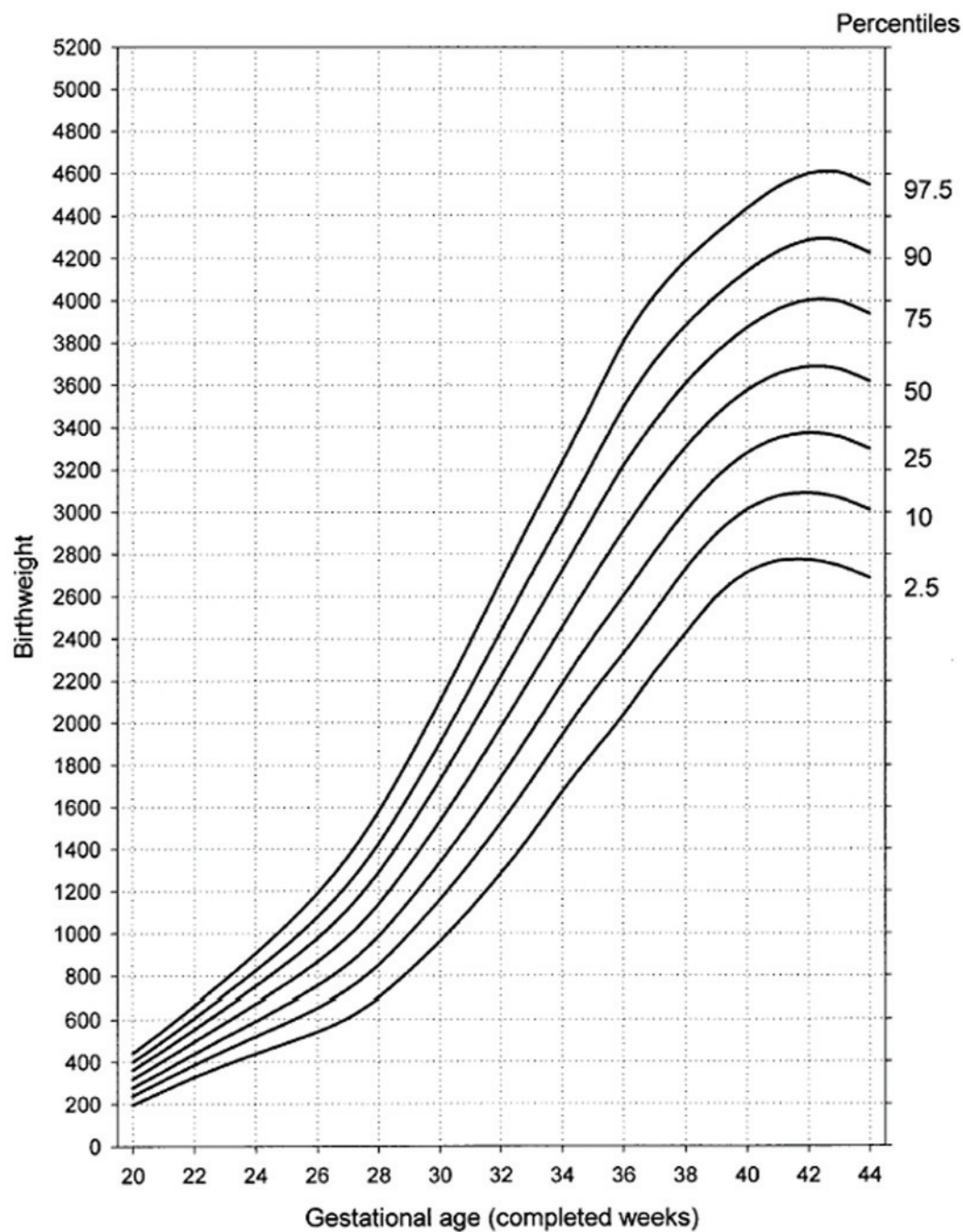
Alle kortvokste barn bør utredes med tanke på underliggende årsaker for kortvokstheten. Dette gjelder ikke minst barn født SGA. Studier har ikke klart å påvise noen sammenheng mellom veksthormonstatus forut for behandling og behandlingseffekt (5, 17). Dette har vært brukt som argument for ikke å utføre veksthormonutredning før behandlingsstart (18). Vi mener imidlertid at det er vesentlig å vite hva en behandler, og derfor er utredning av veksthormonaksen (stimulasjons-

A



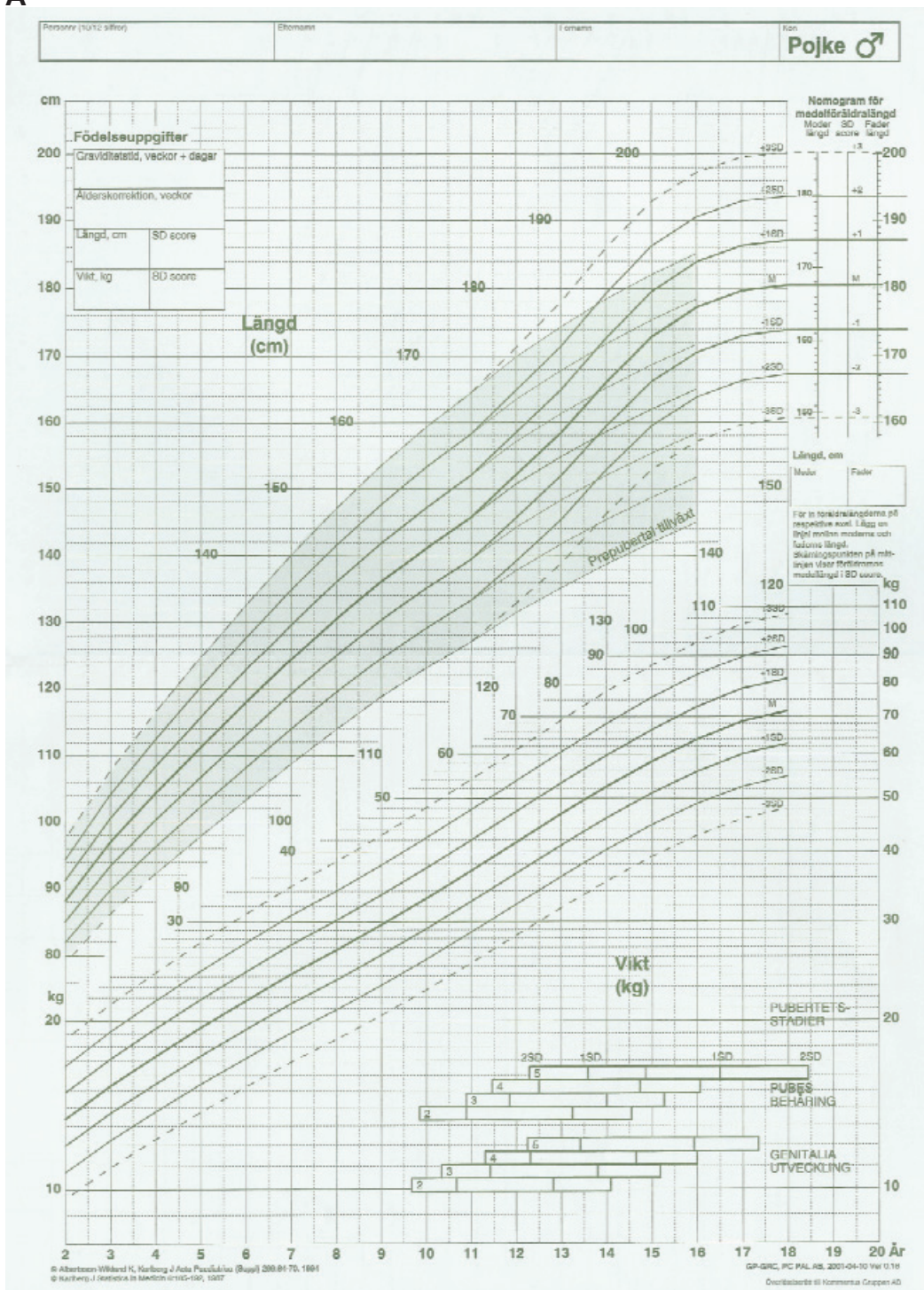
Figur 1 a

Fødselsvekt hos gutter for gestasjonsalder 20-44 uker; 2,5 percentilen svarer omtrent til -2 SD. Gjengitt fra ref. 19 med tillatelse fra forfatter og forlag

B**Figur 1 b**

Fødselsvekt hos jenter for gestasjonsalder 20-44 uker; 2,5 percentilen svarer omtrent til -2 SD. Gjengitt fra ref. 19 med tillatelse fra forfatter og forlag

A



Figur 2 a
 De gjeldende svenske vekstkurvene for gutter. Gjengitt med tillatelse.

test, eventuell nattprofil, IGF-I, IGFBP3) en del av utredningen av disse barna. I tillegg kommer de øvrige undersøkelsene som naturlig hører med for å ekskludere andre kjente årsaker til kortvoksthet (Tabell 1).

Hvilken doser benyttes?

Det er vist at det på kort sikt er en viss dose-respons for tilveksten hos SGA-barn som får veksthormonbehandling. Doser opp til 0,067 mg/kg/dag har i korttidsstudier også vist seg å være trygge, men det er grunn til å merke seg at en signifikant andel av barna får suprafysiologiske verdier av IGF-I med denne veksthormondosen (18). Langtidseffekten av dette er ukjent. Foreløpig foreligger ikke data som tyder på at 0,067 mg/kg/dag gir bedre slutthøyde en 0,033 mg/kg/dag (5), og derfor anbefales den laveste dosen. Behandlingen må likevel individualiseres bl.a. ut fra vekstrespons og IGF-I nivåer.

Oppfølging av barna

Selv om veksthormonbehandling av barn som er født SGA og ikke har innhentingsvekst nå er en godkjent indikasjon, trenger vi mer langtidsresultater på sikkerhet av denne terapien. Dette er nok et argument for å inkludere pasientene som blir behandlet i Norge i en av de eksisterende databasene for registrering av mulige bivirkninger (f. eks. KIGS eller NORDINET) for å sikre systematisk registrering av data.

Når det gjelder oppfølging av det enkelte barn anbefales følgende registrert to ganger årlig: Høyde, vekt, veksthormondose, IGF-I, IGFBP3, TSH, fritt-T4, LDL, total kolesterol, HbA1c, fastende blodsukker og insulin (Tabell 1). Glukosebelastning må vurderes hos overvektige pasienter, der det er type 2 diabetes i familien og hos de som har acanthosis nigricans. I tillegg vil det være indisert å vurdere skjelettmodning en gang årlig.

Tabell 1

Indikasjon for veksthormonbehandling av barn født SGA:

- Fødselslengde og/eller vekt < 2 SD
- Høyde < - 2,5 SDS
- Høyde > 1 SDS under midtforeldrehøyden
- Alder over 4 år
- Veksthastighet < 0 SDS det siste året

Utredning før behandlingsstart:

- Generell utredning med tanke på underliggende årsaker
- Veksthormonstimulasjonstest (to stimuli; for eksempel arginin-insulin)
- Eventuell måling av spontan sekresjon av veksthormon
- IGF-I, IGFBP3, HbA1c, fastende blodsukker og insulin, total kolesterol, LDL

Oppfølging under behandling:

To ganger årlig:

- Høyde, vekt, pubertetsutvikling
- Blodtrykk
- Blodprøver til IGF-I, IGFBP3, HbA1c, fastende blodsukker og insulin, total kolesterol, LDL

En gang årlig:

- Rtg. ve. hånd for bestemmelse av skjelettalder

Referanser

1. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
2. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Spontaneous growth and final height in SGA infants. *Pediatr Res* 1993;33:53A.
3. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2599-606.
4. Aarskog D, Bjerknes R. Veksthormonbehandling av kortvokste barn født små for gestasjonsalder. *Pediatrisk Endokrinologi* 2001;15:47-52.
5. Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90.
6. Carel J-C, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain J-L. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1587-93.
7. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70.
8. De Zegher, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breysen L, Lofstrom A, Jonsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1887-92.
9. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia international database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125-31.
10. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
11. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88:3645-50.
12. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92.
13. Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effects of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:347-53.
14. Boonstra V, Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5753-8.
15. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, et al. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-71.
16. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1234-9.
17. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, Westphal O, Lipsanen-Nyman M, Sipila I, Gellert P, Muller J, Madsen B. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998;87:257-63.
18. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89:740-4.
19. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:440-9.