

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

5. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New Engl J Med* 2000;343:1064-9.
6. Balfour-Lynn L. Childhood asthma and puberty. *Arch Dis Child* 1993;68:677-9.
7. Massarano AA, Hollis S, Devlin J et al. Growth in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1993;68:677-9.
8. Priftis K, Milner AD, Conway E et al. Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 1990;65:838-40.
9. Shohat M, Shohat T, Kedem R et al. Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child* 1987;62:63-5.
10. Schou AJ, Heuck C, Wolthers OD. Ultrasound of skin in prednisolone-induced short-term growth suppression. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:973-80.
11. Wolthers OD, Pedersen S. Short term linear growth in asthmatic children during treatment with prednisolone. *Br Med J* 1990;301:145-8.
12. Oberger E, Engstrom I, Karlberg J. Long-term treatment with glucocorticosteroids/ACTH in asthmatic children. Effects on growth and adult height. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:77-83.
13. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-55.
14. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466-74.
15. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
16. Alejandro TM, Alejandro CJ, Kofman CD et al. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:111-5.
17. Doull IJ, Freezer NJ, Holgte ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Crit Care Med* 1995;151:1715-9.
18. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J et al. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113:87-94.
19. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999 Issue 3. Art. No.: CD001282. DOI:10.1002/14651858.CD001282.
20. LoCascio V, Bomucci E, Imbimbo B. Bone loss in response to long term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
21. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000;83:330-3.
22. Wolthers OD, Allen DB. Inhaled steroids, growth and compliance. *N Engl J Med* 2002; 347:1210-1.
23. Wolthers OD. Methodological aspects of short-term knemometry in the assessment of exogenous glucocorticoid-induced growth suppression in children. *Ann Hum Biol* 1997;24:539-46.
24. Wolthers OD, Konstantin-Hansen K, Pedersen S et al. Knemometry in the assessment of short term linear growth in a population of healthy school children. *Horm Res* 1992;37:156-9.
25. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991;301:163-5.
26. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics* 1992;89:839-42.
27. Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G et al. Short term growth and collagen turnover in asthmatic adolescents treated with the inhaled glucocorticoid budesonide. *Steroids* 1997;62:659-64.
28. Bisgaard H. Systemic activity of inhaled topical steroid in toddlers studied by knemometry. *Acta Paediatr* 1993;82:1066-71.
29. Wolthers OD, Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993;68:673-6.
30. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Resp J* 1997;10:1507-12.
31. Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G et al. Adverse effects of high doses of inhaled glucocorticoids on growth and collagen turnover in asthmatic children: a double blind comparison of once versus twice daily administration. *J Pediatr* 1998;133:608-12.
32. Thorsson L, Edsbacker S, Conradsen TB. Lung deposition of budesonide from turbuhaler is twice that from a pressured metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Resp J* 1994;7:1839-44.
33. Schou AJ, Plomgaard AM, Thomsen K et al. Lower leg growth suppression caused by inhaled glucocorticoids is not accompanied by reduced thickness of the cutis or subcutis. *Acta Paediatr* 2004;93:623-7.
34. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD. A randomised controlled trial of short term growth and collagen turn over in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child* 2000;83:334-9.
35. Visser MJ, van Aalderen WM, Elliot BM et al. Short-term growth in asthmatic children using fluticasone propionate. *Chest* 1998;113:584-6.
36. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glucocorticoids. *Allergy* 2004;59:1193-7.
37. Moller C, Stromberg L, Oldaeus G et al. Efficacy of once-daily versus twice-daily administration of budesonide by Turbuhaler in children with stable asthma. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:337-43.

Væksthormonbehandling af korte børn født small for gestational age

Overlæge Henrik B. Thybo Christesen, reservelæge Rikke Bodin Beck Jensen, overlæge Niels H. Birkebæk, overlæge Niels Thomas Hertel, overlæge Katharina M. Main, professor Henrik B. Mortensen, overvelæge Rune W. Næraa & overlæge Anders Juul

Odense Universitetshospital, Børneafdelingen, H:S Rigshospitalet, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Børneafdelingen, Amtssygehuset i Glostrup, Børneafdelingen, og Kolding Sygehus, Børneafdelingen

Resume

Korte børn født *small for gestational age* (SGA) kan defineres som børn med fødselsvægt og/eller fødselslængde <-2 standarddeviationer (SD) i forhold til gestationsalder og en højde i fireårsalderen på mindre end $-2,5$ SD. Det er nu sikkert påvist, at højden øges signifikant (gennemsnitligt 12 cm) ved væksthormonbehandling af sådanne SGA-børn. Væksthormonbehandling har derfor siden 2003 været en godkendt indikation for SGA-børn som fortsat er små i fireårsalderen. I denne oversigtsartikel beskrives fælles danske retningslinjer for diagnostik, behandling og kontrol af disse børn.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Væksthormonbehandling af børn, som er korte som følge af væksthormonmangel, Turners syndrom og kronisk nyreinsufficiens, har vist gavnlig effekt på sluthøjden og er et veletablerede behandlingstilbud. Væksthormonbehandling af andre korte børn (som f.eks. børn med familiær nanismus) har ikke haft tilstrækkelig dokumenteret effekt med de hidtil anvendte doser. Imidlertid er det nu påvist, at højden – og ikke mindst sluthøjden – kan øges signifikant hos en undergruppe af andre korte børn, nemlig børn som er født *small for gestational age* (SGA) [1-9]. Disse undersøgelser førte i 2003 til, at man i EU godkendte »korte børn født SGA« som en ny indikation for væksthormonbehandling (Tabel 1), såfremt de efter fireårsalderen fortsat har en højde på $<-2,5$ standarddeviationer (SD) (korrigeret for alder og køn), ikke har *catch up*-højdevækst, og ligger mere end 1 SD under forældrenes højdepotentiale.

Definition af small for gestational age

»Korte børn født SGA« betegner en række tilstande med hæmmet såvel intrauterin som postnatal vækst. Mens diagnosen intrauterin vækstretardering (IUGR) (ICD10: P05.9) stilles på baggrund af det intrauterine vækstforløb baseret på serielle ultralydsmålinger af fostervægten, er SGA-diagnosen (ICD10: P05.0, P05.1), som udelukkende baseres på fødselsvægt og længde, langt lettere at anvende. SGA kan defineres som fødselsvægt og/eller fødselslængde <-2 SD i forhold til gestationsalder baseret på nationale referencematerialer. Ud fra ovennævnte kriterier forekommer der SGA hos 5,6% af i øvrigt raske nyfødte [10]. Ved seks månedersalderen har 20% af disse børn endnu ikke haft *catch up*-vækst til en højde på mere end 2 SD under gennemsnittet, mens 10% af børnene fortsat er små i 2-3-års-alderen. Det antages, at 8-10% af de børn, der er født SGA, har lav højde også i voksenalderen [10]. Det er således sjældent, at SGA-børn, som er korte i 2-3-års-alderen har *catch-up*-vækst på et senere tidspunkt. Såfremt disse tal appliceres på danske forhold, betyder det, at ud af en fødselsårgang på 63.000 børn, vil ca. 3.500 være født SGA. Af disse SGA-børn vil ca. 300 vedblive at være små i fireårsalderen. Kun en

del af disse ca. 300 børn vil dog være omfattet af den nye indikation for væksthormonbehandling, når der tages højde for inklusionskriterierne.

I denne artikel tilstræbes det at give en oversigt over ætiologien og de hidtidige behandlingsresultater for korte børn, som er født SGA og behandlet med væksthormon, samt resultatet af et dansk konsensusmøde om fælles retningslinjer for diagnostik, behandling og kontrol af disse børn.

Årsager til intrauterin væksthæmning og small for gestational age

Årsagerne til et sygdomsbillede med såvel SGA/IUGR som manglende *catch up*-højdevækst indbefatter både genetiske årsager og miljøfaktorer. Kandidatgener med betydning for såvel prænatal som postnatal vækst er generne for *insulin-like growth factor* (IGF)-I, insulin, IGF-I- og insulinreceptorerne, andre ligander, der binder sig til dette IGF-I-insulinreceptor-kompleks og talrige signalstoffer på postreceptorniveau som f.eks. STAT5 [11].

Genetiske årsager

IGF-I-gendelektioner forårsager svær IUGR og postnatal væksthæmning [12], ligesom mutationer i IGF-I-receptoren [13] er påvist hos korte børn født SGA. Mutationer i IGF-I-genet forekommer yderst sjældent, men visse naturligt forekommende polymorfier i IGF-I-genet eller i dets promotorregion er langt hyppigere forekommende hos korte børn født SGA end hos raske børn, ligesom visse såkaldte *variable number of tandem repeats* (VNTR)-insulin-polymorfiklasser ligeledes er korreleret med lav fødselsvægt og senere variationer i *catch up*-væksten.

Silver-Russells syndrom er en klinisk diagnose, som indbefatter IUGR, postnatal væksthæmning, et karakteristisk trekantet ansigt og asymmetrier af ekstremiteterne. Hos omkring 10% af børnene med denne diagnose findes der maternal uniparental disomi af den potente væksthæmmer Grb10, som binder til insulin-IGF-I-receptor-komplekset. Sådanne patienter kan betragtes som en variant af korte børn født SGA. Fremtidens klarlægning af en række nye genetiske årsager til korte børn født SGA vil uden tvivl kunne bidrage til afklaringen af forskelle i spontanforløb og behandlingsrespons.

Miljømæssige faktorer

Miljøbetingede årsager til SGA indbefatter maternal ernæring, infektioner, tobaksbrug, alkoholbrug og placentainufficiens af anden årsag, herunder flerfoldsgraviditet. Disse årsager fører sjældent til manglende *catch up*-højdevækst postnalt. En undtagelse er svært alkoholsyndrom, mens lettere alkoholskaders betydning for den postnatale vækst er vanskelige at vurdere. Tilfældige sammenfald mellem en årsag til SGA og en anden årsag til senere lav højde forekommer i ukendt omfang. Lav højde i barnealderen som følge af endokrin eller metabolisk lidelse, emotionel deprivation, svær

Forkortelsesliste

FV: fødselsvægt

SGA: *small for gestational age*

AGA: *appropriate for gestational age*

IUGR: intrauterin vækstretardering

SD: standarddeviation

SDS: standarddeviation (SD)-score

IGF-I: *insulin-like growth factor I*

IGFBP-3: *insulin-like growth factor binding protein 3*

VNTR: *variable number of tandem repeats*

DHEAS: dihydroepiandrosteronsulfat

FSH: follikelstimulerende hormon

LH: luteiniserende hormon

VIDENS KAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Europæiske rekommandationer^a for væksthormonbehandling til *small for gestational age* (SGA)-børn med blivende lav højde.

Inklusionskriterier

1. SGA (fødselslængde eller fødselsvægt <-2 standarddeviationer (SD))
2. Fra fireårsalderen (kun præpubertale børn) såfremt
 - a. Højde $<-2,5$ SD
 - b. Højde >1 SD lavere end genetisk sluthøjdepotentiale^b
 - c. Ingen *catch up*-vækst inden for det sidste år (Δ height velocity (HV) SD-score (SDS) <0)

Behandling

1. Standarddosis 35 μ g/kg/dag. Ved gentagne *S-insulin-like growth factor* (IGF)-I $>+2$ SD evt. dosisreduktion vejledt af *S-insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP-3)
2. Seponering ved manglende vækstrespons efter et år (defineret som Δ HV SDS $<+1$)
3. Ophør ved sluthøjde (HV <2 cm/år, eller ved knoglealder >14 år for piger, og 16 år for drenge)

- a) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (CPMP/3478/03).
- b) Genetisk sluthøjdepotentiale defineres som $0,5 \times$ (faderens højde + moderens højde ± 13 cm) (13 cm adderes hos drenge og subtraheres hos piger). Dette krav bevirker, at f.eks. adoptivbørn med ukendt forældrehøjde ikke kan inkluderes ifølge indikationen.

kronisk sygdom som f.eks. nyreinsufficiens, cystisk fibrose, mb. Cordis og medikamina med indflydelse på væksthormon har derfor været eksklusionskriterier i studierne af væksthormonbehandling til korte børn født SGA. Der er derfor ikke belæg for at inkludere sådanne patienter i indikationen.

Væksthormon-IGF-I-aksen hos *small for gestational age*-børn

SGA-børn er som gruppe karakteriseret ved nedsat IGF-I og varierende grader af væksthormonhypersekretion, som ledsages af insulinresistens og lipolyse og kan opfattes som en adaptation til nedsat (substrat) næringstilbud, hvorved glukose tilbuddet til hjernen sikres [14]. Korte børn født SGA har i 2-5-års-alderen fortsat forhøjet basalt væksthormonniveau og flere, men lavere, væksthormontoppe ved 24-timers-måling [15]. I 6-9-års-alderen ses derimod subnormale 24-timers-værdier af væksthormon med en gennemsnitlig sekretionsrate på 56% i forhold til raske kontrolpersoner [1, 15-17]. De gennemsnitlige IGF-I- og *insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP-3)-værdier er ligeledes subnormale, hhv. $-0,7$ til $-1,2$ SD-score (SDS) og $-0,4$ til $-1,7$. En varierende andel af SGA-børn er i forskellige opgørelser beskrevet som havende væksthormonmangel, hvorfor dette bør udelukkes inden evt. påbegyndelse af behandling.

Materiale og metode

Den tilgængelige litteratur er gennemgået efter søgning i PubMed (søgeord: *SGA*, *growth hormone*), og relevante artikler er uddraget på denne baggrund. Artiklens retningslinjer er fremkommet efter et nationalt konsensusmøde i januar 2003 med repræsentanter fra alle landets børneafdelinger.

Væksthormonbehandling af korte børn født *small for gestational age*

Virksomheder på vækst og sluthøjden

Der findes flere randomiserede, kontrollerede studier af væksthormonbehandling af korte børn født SGA. I disse studier har syndromer, der er korreleret med SGA og senere lav højde, været ekskluderet, med undtagelse af Silver-Russells syndrom. Der er således ikke belæg for at inkludere patienter med f.eks. akondroplasi eller hypokondroplasi i den nye indikation for væksthormonbehandling.

De Zegher et al fandt et dosisafhængigt højdevækstrespons hos børn, som påbegyndte behandling i gennemsnitligt fem-årsalderen [18]. Efter 5-6 års behandling sås en højdeforøgelse på op til 0,7 SDS ved en dosis på 66 μ g/kg/dag i forhold til 33 μ g/kg/dag [1, 7, 18]. Efter fem års behandling var den tilsvarende forskel for undergruppen af præpubertale børn helt oppe på 0,95 SDS [2]. Den faldende dosis-respons-effekt i puberteten understreges af sluthøjdedata, der kun giver en ekstra effekt på +0,2 SDS ved anvendelse af højdosis (66 μ g/kg/dag) svarende til +2 cm og ingen forskel i sluthøjde, når der korrigeres for forældrehøjden [1]. Med anvendelse af en væksthormondosis på 33 μ g/kg/dag (standarddosis) fandtes en ekstra højdevækst på 11 cm hos piger og på 12 cm hos drenge efter 7-8 års behandling og behandlingsopstart i otteårsalderen (gennemsnitsværdier) [1]. Størstedelen (98%) af de behandlede børn opnåede en sluthøjde inden for genetisk sluthøjdepotentiale-range, og 85% opnåede en sluthøjde >-2 SD. I et helt nyt svensk studium fandt man en sluthøjdegevinst på +1,7 SDS (svarende til 12 cm) hos præpubertale SGA-børn uden *catch up*-vækst (dosis 33 μ g/kg/dag) [19]. I dette studium fandt man også, at børn, som havde påbegyndt væksthormonbehandling mindre end to år før pubertetens indtræden, havde en reduceret sluthøjdegevinst (+0,9 SD, svarende til ca. 6 cm).

Ved behandling med væksthormon i en dosis på 66 μ g/kg/dag (højdosis) fra 12½-års-alderen blev der opnået en ekstra sluthøjde på kun +4 cm i forhold til hos ubehandlede kontrolpersoner [8, 9]. Tidlig behandlingsstart er således vigtig for gevinsten på sluthøjden. EU har som grundlag for sin rekommandation fået foretaget en metaanalyse af sluthøjdedata fra to studier, i alt 56 patienter, som opfyldte EU-rekommandationens inklusionskriterier (Tabel 1). I denne metaanalyse nåede 82% af børnene genetisk sluthøjdepotentiale $\pm 1,3$ SDS uden signifikant forskel på standarddosis og den højere dosis (upubliceret, fremlagt på årsmøde 2003 i European Society of Pediatric Endocrinology, Ljubljana). *De Zegher et al* [18] har foreslået, at højdosisbehandling er at foretrække i de første to behandlingsår, hvorefter dosis skal reduceres. Den optimale dosis er således fortsat omdiskuteret.

Andre potentielt gavnlige effekter

Korte børn født SGA har relativt store hænder og fødder i forhold til deres højde. Disse dysproportionale træk normaliseres i løbet af seks års væksthormonbehandling [7]. Ligeledes

havde seks års væksthormonbehandling af korte børn født SGA gavnlige effekt på kropssammensætningen vurderet ved *body mass index* (BMI) og hudfedtfoldsmålinger [6]. SGA-børn har nedsat knogledensitet og dermed potentielt øget risiko for at få osteoporose. Generelt giver væksthormon forøgelse af knogledensiteten, men der foreligger ikke systematiske data for effekten af væksthormonbehandling på knogledensiteten hos korte børn født SGA.

Korte børn født SGA scorede lavere ved kognitive test udført i syvårsalderen, havde en lavere selvpfattelse og var mere opmærksomhedsforstyrrede end ikke-SGA-børn. Korte børn født SGA havde endvidere et mindre hovedomfang (-1,8 SDS ved fødslen og -0,9 SDS i femårsalderen), hvilket normaliseredes efter tre års behandling med væksthormon, mest ved tidlig behandlingsstart, mens ubehandlede børn havde uændret hovedomfang SDS. Disse samt andre data giver en formodning om, at væksthormonbehandling til korte børn født SGA kan forbedre børnenes intelligens, adfærdsscore og selvpfattelse, hvilket for nylig er blevet vist i et hollandsk studie med opfølgning i to år efter otte års behandling (genemsnitstal) [20].

Der er behov for supplerende studier for at afklare, om væksthormonbehandling af korte børn født SGA på længere sigt fører til bedre livskvalitet og/eller ændret sygelighed.

Potentielle bivirkninger

Induktion af insulinresistens

Det er kendt, at væksthormonbehandling af patienter med væksthormonmangel, Turners syndrom og andre sygdomme medfører en vis grad af reversibel insulinresistens, og at en let øget risiko for type 2-diabetes ikke kan udelukkes [21]. Dertil kommer, at SGA-børn med *catch up*-vægt og efterfølgende adipositas har en a priori højere risiko for at få insulinresistens. En betydelig bekymring ved anvendelse af væksthormon til korte børn født SGA er derfor, hvorvidt behandlingen på længere sigt kan forårsage det metaboliske syndrom (hyperinsulinæmi, glukoseintolerans, hyperlipidæmi og hypertension). *Barker* har fremsat hypotesen, at adaptationen til et næringsfattigt intrauterint miljø bevirker senere maladaptation til et postnatale næringsrigt miljø og dermed øget risiko for udvikling af det metaboliske syndrom.

Korte børn født SGA udgør formentlig en undtagelse, idet mange af disse børn er karakteriseret ved at have meget lav appetit og lavt BMI [6]. Seks års væksthormonbehandling (33 eller 66 µg/kg/dag) forøgede deres BMI fra ca. -1 SDS til knap 0 SDS, men inducerede ikke adipositas [6]. Serum-niveauerne af triglycerid og lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol samt systolisk og diastolisk blodtryk blev signifikant reduceret ved behandling gennem seks år eller indtil sluthøjde (33 eller 66 µg/kg/dag), med en lille, ikke-signifikant stigning i alle parametre seks måneders efter behandlingsophør [22]. Faste glukose, faste insulin og glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) steg efter seks års behandling (33 eller 66 µg/kg/dag),

men gik tilbage til udgangsværdierne seks måneder efter ophør med behandling [14, 22]. Et lille studie med fem præpubertale børn viste dog fortsat reduceret insulinsensitivitet tre måneder efter ophør af væksthormonbehandling [23]. Langtidsopfølgingsstudier er således påkrævet til yderligere belysning af risikoen for udvikling af det metaboliske syndrom eller elementer heraf.

Supranormale insulin-like growth factor-I-niveauer

Serum-IGF-I- og IGFBP-3-niveauerne ligger generelt betydelig højere ved behandling med væksthormon hos patienter, der ikke har væksthormonmangel, end hos patienter med væksthormonmangel. Ydermere er IGF-I SDS højere end IGFBP-3 SDS, hvilket indikerer et endnu højere frit IGF-I-niveau. Hos voksne patienter med væksthormonmangel er en høj IGF-I-værdi korreleret med øget forekomst af bivirkninger som væskeretention, gynækomasti og karpaltunnelsyndrom, men der er ikke rapporteret om disse bivirkninger hos børn. Epidemiologiske studier af raske voksne tyder på en sammenhæng mellem IGF-I-værdier højt i normalområdet og en øget risiko for udvikling af visse kræftformer, f.eks. brystkræft [24]. I enkelte præliminære rapporter og retrospektive opgørelser har man diskuteret, om der er en sammenhæng mellem tidligere væksthormonbehandling og risiko for udvikling af f.eks. leukæmi og mave-tarm-kræft [25, 26]. Imidlertid er der ikke fundet øget risiko for malignitet inklusive leukæmi hos børn, som er behandlet med væksthormon, heller ikke hos børn med tidligere malign lidelse i behandling med væksthormon [27]. I de danske konsensusretningslinjer (**Tablet 2**) anbefales det således også, at væksthormondosis titreres afhængigt af vækstrespons og af serum-IGF-I, således at sidstnævnte ikke overstiger den øvre normalgrænse for alderen [28].

Pubertetsudviklingen

I nogle studier er det fundet, at piger født SGA ubehandlet har tendens til at få tidlig menarche [29]. Den præpubertale vækstrate eller graden af *catch up*-vækst hos SGA børn ser ud til at forklare korrelationen mellem fødselsvægt og alder for første menstruation [29, 30]. Væksthormonbehandling har i enkelte tilfælde medført præmatur brystudvikling hos piger, formentlig via en direkte stimulerende virkning af IGF-I på brystvævet. Det er således relevant at bekymre sig om en mangeårig behandlings potentielle virkning på brystudviklingen. Imidlertid har man i eksisterende studier samstemmende vist, at væksthormonbehandling af korte børn født SGA ikke fører til tidlig pubertet eller egentlig pubertas præcox [16, 31]. Der er dog en tendens til, at knoglealderen modnes hurtigere ved behandling med væksthormon, ligesom det er beskrevet, at tempoet af puberteten skrider hurtigere frem ved væksthormonbehandling for væksthormonmangel [32].

Gonadefunktion

Piger født SGA har nedsat uterus- og ovarievolumen i teenage-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

årene i forhold til piger født *appropriate for gestational age* (AGA) [33]. Allerede i etårsalderen kan sådanne forskelle erkendes med ultralyd [34]. I undersøgelser foretaget af *Ibanez et al* har man hos piger født SGA fundet forhøjede follikelstimulerende hormon (FSH)-værdier i 4- og 12-måneders-alderen såvel som i 14- og 18-års-alderen [34] samt en øget forekomst af anovulation eller nedsat ovulationsrate [35]. I en nyere dansk undersøgelse af et stort antal tre måneder gamle piger kunne der imidlertid ikke findes forhøjede FSH-værdier hos de piger, som var født SGA i forhold til hos de piger, som var født AGA [36]. Ovariefunktionen hos voksne kvinder er også påvirket af

det intrauterine vækstmønster. Således er SGA korreleret med tidligere menopause og en øget risiko for ovariecancer.

Der findes ingen tilgængelige studier af væksthormon-behandlings mulige virkninger på ovarie- og uterusvækst samt på ovariefunktion.

Gonadefunktionen hos drenge og mænd er formentlig også påvirket af det intrauterine miljø. Lav fødselsvægt/SGA er korreleret med en øget risiko for kryptorkisme, uforklaret pseudohermafroditisme, nedsat testikelvolumen og nedsat sædkvalitet [37]. Der forekommer en øget incidens af testikelkræft hos drenge og mænd med lav fødselsvægt [38].

Tabel 2. Dansk konsensusvejledning om håndtering af væksthormonbehandling til korte børn født *small for gestational age* (SGA).

Rekrutteringsstrategi

Information til henvisende instanser, ingen aktiv opsporing af potentielle patienter

Inklusionskriterier

1. Fødselsvægt eller fødselslængde <-2 standarddeviationer (SD) for gestationsalder (GA) (stadiometermåling ønskes; præmature inkluderes uden nedre GA-grænse) og
2. Højde $<-2,5$ SD ved mindst fire år og før pubertet (brystudvikling Tanner I, testes <4 ml) og
3. Højde <1 SD fra genetisk sluthøjdepotentiale-SD-score (SDS)
4. Ingen *catch up*-vækst inden for det seneste år (Δ height velocity (HV) SDS <0)

Standard SGA-inklusionskriteriet indbefatter ikke

1. Dysmorfe børn/børn med syndromer (undtagen Silver-Russells syndrom)
2. Børn med anden svær somatisk sygdom
3. Børn med ukendt forældrehøjde (en eller begge)
4. Børn, som ikke selv er og/eller hvis forældre ikke er opvokset i Skandinavien (manglende normalreferencer)

Anamnese og forundersøgelser

1. Graviditetsoplysninger (tobak, alkohol, flerfoldsgraviditet og diabetes)
2. Dispositioner (diabetes, hyperkolesterolemie, hjerte-kar-sygdom og hypertension)
3. Standard objektiv undersøgelse for nanismus, inklusive udelukkelse af thyroidealidelse, lever- og nyrelidelse, cøliaki samt Turners syndrom hos piger, radiologisk knoglealder
4. Væksthormonstimulationstest (to test, hvis den første er patologisk)
5. Oral glukosebelastning inkl. måling af S-insulin, S-C-peptid, S-glykeret hæmoglobin (HbA_{1c})
6. Androgen status. Ultralydundersøgelse af ovarier hos piger
7. Evt. blod til genetiske undersøgelser

Væksthormondosis

Væksthormon administreres subkutant i en daglig dosis på 35 µg/kg, dog halv dosis i den første behandlingsmåned. Dosisjustering afhængigt af vækstrespons samt ved titrering af serum-*insulin like growth factor* (IGF)-I, således at supranormale IGF-I ($>+2$ SD) undgås

Risikoinformation før start

Insulinresistens, type 2-diabetes, cancer (coli), leukæmi, Calvé-Perthes' sygdom, pseudotumor cerebri, samt aktuel viden om SGA/korte børn født SGA og deres morbiditet uden behandling

Behandlingskontrol

1. Hver 3. måned: højde, vægt, Tanner-stadie, IGF-I, *insulin like growth factor binding protein 3* (IGFBP-3), ikkefastende blodglukose, blodtryk
2. Hver 6. måned: S-thyroideastimulerende hormon (TSH), total T4, frit T4
3. Hver 12. måned: androgenstatus, HbA_{1c}, fasteglukose-insulin-ratio. Hos piger vurderes genitalia interna (ovarievolumen, follikelaktivitet, uterusvolumen og *flow* i a. uterina) med ultralyd fra seksårsalderen
4. Hvert 2. år: Knoglealder a.m. Greulich-Pyle eller RUS
5. Hvert 3. år: OGTT inkl. bestemmelse af insulin, C-peptid, dog hvert år efter pubertetens indtræden
6. Follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH), testosteron/østradiol og inhibiner efter behov
7. Registrering af evt. bivirkninger

Ophør af behandling

1. Nonrespons efter 1 år (ændring af højdehastighed $<+1$ SDS)
2. Ved alle bivirkninger (let insulinresistens under behandling tilladelig)
3. Når genetisk sluthøjdepotentiale er opnået, dog skal højden mindst være inden for normalområdet (>-2 SD for udvoksede personer)
4. Ved afsluttet vækst, defineret som højdetilvækst <2 cm/år, eller ved knoglealder >14 år for piger, og >16 år for drenge

Opfølgning

Efter ophør af behandling registreres som minimum blodtryk, højde, vægt (BMI), IGF-I, IGFBP-3, HbA_{1c}, OGTT inkl. insulin og C-peptid årlig til sluthøjde, samt i 20-, 25- og 30-års-alderen. Der er ønske om en national database til registrering af effekt og potentielle langtidsbivirkninger

Binyrefunktion

I studier fra Sverige og Spanien har man fundet, at piger, der er født SGA og har udviklet insulinresistens, har en øget forekomst af præmatur adrenarche (forhøjet dihydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)) med tidlig pubesbehåring til følge. Adrenal hyperandrogenisme hos pubertale piger og voksne kvinder med polycystisk ovariesyndrom er korreleret med lav fødselsvægt i flere studier [39]. Det er dog ikke i alle studier, at DHEAS-niveauet findes forhøjet hos SGA-børn, ligesom et års væksthormonbehandling ikke medførte en øget forekomst af præmatur pubarche.

Fremtidsperspektiver

Behandlingen af korte børn født SGA med væksthormon har vist dokumenteret effekt på højden under behandlingen, på sluthøjden og en positiv effekt på andre områder. Behandlingen af korte børn født SGA med væksthormon har vist dokumenteret effekt og er uden væsentlige bivirkninger. Det nye behandlingstilbud bør som sådan varetages i pædiatrisk-endokrinologisk regi med registrering af effekt og eventuelle bivirkninger på kort og lang sigt.

Det anbefales fra international side, at flest mulige patienter fortsat behandles som led i forskningsprotokoller med henblik på at få mere viden om:

- ætiologi (udredning af genetiske årsager)
- optimal væksthormondosis, starttidspunkt og kriterier for ophør af behandling
- monitorering af virkninger (lineære højdetilvækst) og mulige bivirkninger.

Vi tilstræber i Danmark med indeværende konsensusretningslinjer (Tabel 2) at få standardiseret behandlingen med henblik på at opnå fælles rekrutteringsstrategi (information til henvissende læger) og fælles inklusions- og eksklusionskriterier, herunder:

- forbedret måling af fødselslængde med stapediometer i stedet for målebånd
- ensartet anvendelse af normalreferencekurver for fødselslængde og vægt såvel som for senere højde mhp. ensartet diagnostik af korte børn født SGA
- registrering af data på alle patienter i en database
- fælles krav til langtidsopfølgning.

Vi ønsker især at kunne monitorere evt. bivirkninger på nationalt plan. Dette indbefatter, at der foretages oral glukosebelastning forud for behandlingsstart og hvert tredje behandlingsår, klinisk vurdering af pubertetsudviklingen hver tredje måned, røntgen af venstre hånd mhp. knoglealderbestemmelse a.m. Greulich og Pyle hvert andet behandlingsår, bestemmelse af FSH, luteiniserende hormon (LH), testosteron, østradiol, SHBG og inhibin A og inhibin B efter behov, årlig

transabdominal ultralydskanning af piger fra seksårsalderen mhp. at bestemme ovarie- og uterusvolumen samt follikelaktivitet i forhold til danske normalområder [40] samt androgenstatus en gang årlig. De danske konsensusretningslinjer indbefatter også opfølgning af alle væksthormonbehandlede patienter under denne nye indikation i 20-, 25- og 30-årsalderen som et foreløbigt minimum.

Korrespondance: *Anders Juul*, Afdeling for Vækst og Reproduktion GR, Afsnit 5064, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: ajuul@rh.dk

Antaget: 10. august 2005

Interessekonflikter: *Henrik Thybo Christesen* har modtaget honorar for videnskabelige foredrag arrangeret af Eli Lilly og Novo Nordisk. *Rikke Beck Jensen* har i opstartfasen af sit forskningsprojekt været aflønnet af forskningsbevilling fra Novo Nordisk. *Niels Birkebæk* har modtaget honorar for videnskabelige foredrag arrangeret af Novo Nordisk. *Niels Thomas Hertel* har modtaget honorar for videnskabelige foredrag arrangeret af Pfizer og Novo Nordisk, og er national koordinator for international væksthormonregister (KIGS), som sponsoreres af Pfizer. *Katharina Main* har modtaget honorar for videnskabelige foredrag fra Pfizer og Novo Nordisk. *Henrik B. Mortensen* er Chairmand for »The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes«, som er oprettet i partnerskab med Novo Nordisk. *Rune Næraa* har modtaget honorar for videnskabelig foredrag fra Novo Nordisk. *Anders Juul* har modtaget honorar for videnskabelige foredrag arrangeret af Pfizer, Novo Nordisk og Eli Lilly. Er principal investigator på Nordeuropæisk multicenterstudium vedr. safety under væksthormonbehandling af SGA-børn. Studiet modtager økonomisk støtte fra Novo Nordisk.

Denne oversigtsartikel er udarbejdet af ovennævnte forfattere, som udgør medlemmerne af Endokrinologiudvalget under Dansk Pædiatrisk Selskab, og *Henrik Thybo Christesen*, *Rikke Beck Jensen* og *Katharina M. Main*. De danske rekommandationer er baseret på et konsensusmøde arrangeret af Endokrinologiudvalget og Dansk Studiegroupe for Pædiatrisk Endokrinologi, som blev afholdt på H:S Rigshospitalet lørdag den 17. januar 2004. I mødet deltog også (nævnt i alfabetisk rækkefølge) *Ole Andersen*, Børneafdelingen, Hillerød Sygehus, *Peter Christensen*, Børneafdelingen, Amtssygehuset i Glostrup, *Anne Ellermann*, Børneafdelingen, Holbæk Centralsygehus, *Kjeld Gade*, Børneafdelingen, Amtssygehuset Roskilde, *Kirsten Holm*, Børneafdelingen, Hillerød Sygehus, *Bendt Brock Jakobsen*, Børneafdelingen, Odense Universitetshospital, *Knud W. Kastrup*, Børneafdelingen, Amtssygehuset i Glostrup, *Kaj Lillquist*, Børneafdelingen, Hjørring Sygehus, Vendsyssel, *Elisabeth Lund*, Børneafdelingen, Kolding Sygehus, *Eva Mosfeldt-Laursen*, Børneafdelingen, Amtssygehuset i Glostrup, *Claus Thøgers Nielsen*, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, *Karen Nørgaard Hansen*, Børneafdelingen, Viborg Sygehus, *Carsten Pedersen*, Børneafdelingen, Kolding Sygehus, *Marianne Rix*, Børneafdelingen, Aalborg Sygehus, *Niels E. Skakkebæk*, Afdeling for Vækst og Reproduktion, H:S Rigshospitalet, *Bent Stagegaard*, Børneafdelingen, Centralsygehuset i Næstved, *Brigitte Scherling*, Børneafdelingen, Amtssygehuset Roskilde, og *Ebbe Thisted*, Børneafdelingen, Amager Hospital.

Litteratur

1. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M et al. 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.
2. Sas T, de Waal W, Mulder P et al. 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.
3. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: meta-analysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:27-31.
4. De Zegher F, Maes M, Gargosky SE et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1887-92.
5. De Zegher F, Maes M, Heinrichs C et al. High-dose growth hormone therapy for short children born small for gestational age. Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:77.
6. 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.
7. Sas TC, Gerver WJ, De Bruin R et al. Body proportions during 6 years of GH

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:675-81.
8. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P et al. 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.
 9. Coutant R, Carel JC, Letrait M et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1070-4.
 10. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
 11. Kofoed EM, Hwa V, Little B et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 2003;349:1139-47.
 12. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996;335:1363-7.
 13. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22.
 14. De Zegher F, Ong K, van Helvoirt M et al. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:148-51.
 15. 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.
 16. Sas T, De Waal W, Mulder P et al. 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.
 17. De Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:621-30.
 18. De Zegher F, du CM, Heinrichs C et al. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1558-61.
 19. Dahlgren J, Albertsson WK. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2004;57:216-22.
 20. Van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS et al. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5295-302.
 21. Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355:610-3.
 22. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M et al. Effect 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.
 23. Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C et al. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *J Pediatr* 2003;142:113-6.
 24. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-18.
 25. Nishi Y, Tanaka T, Takano K et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1961-5.
 26. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P et al. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002;360:273-7.
 27. Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res* 2000;10:306-17.
 28. Juul A, Bang P, Hertel NT et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:744-52.
 29. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001;107:E59.
 30. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102:E72.
 31. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P et al. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5753-8.
 32. Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P et al. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development. *Horm Res* 1992;38(suppl 1):9-13.
 33. Ibanez L, Potau N, Enriquez G et al. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000;47:575-7.
 34. Ibanez L, Potau N, Enriquez G et al. Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod* 2003;18:1565-9.
 35. Ibanez L, Potau N, Ferrer A et al. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3391-3.
 36. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM et al. Inhibin A, Inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3315-20.
 37. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004;159:49-58.
 38. Swerdlow AJ, de Stavola BL, Swanwick MA et al. Risk factors for testicular cancer: a case-control study in twins. *Br J Cancer* 1999;80:1098-102.
 39. Ibanez L, Potau N, Marcos MV et al. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:523-7.
 40. Holm K, Laursen EM, Brocks V et al. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:175-81.