

Die Wissenschaft hinter iGRO

iGRO ist ein interaktives Tool, das Ärzte bei der Auswertung der Wachstumsdaten ihrer Patienten unter Wachstumshormonbehandlung (GH-Behandlung) unterstützt. Das vorliegende Dokument vermittelt einen Überblick über die Konzepte und die wissenschaftliche Grundlage von iGRO.

1. Das Konzept der Wachstumsvorhersage

Die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit (Wachstumsantwort), die bei Kindern mit Wachstumsstörungen durch die GH-Behandlung induziert wird, kann sehr stark variieren. Dieses unterschiedliche Wachstum ist Ausdruck der variierenden Ansprechempfindlichkeit auf GH, der Abhängigkeit der Baselinecharakteristika des Patienten und der Sensitivität gegenüber der Behandlung.¹ Werden diese Unterschiede außer Acht gelassen, erhalten einige Patienten eine zu niedrige oder eine unnötig hohe GH-Dosis, die Patienten erreichen nicht die angestrebte genetische Zielgröße (target mid-parental height – MPH), und begleitende Pathologien oder mangelnde Compliance werden unter Umständen nicht aufgedeckt.²

Die Ermittlung der jeweils wirksamsten Behandlungsstrategie für die einzelnen Patienten bringt erhebliche Herausforderungen für Ärzte mit sich.¹ Die Anwendung von Wachstumsvorhersagemodellen kann diese Entscheidung erleichtern.²

Wichtige Begriffe

Algorithmus: Mathematische Beschreibung von Variablen, die mit der Wachstumsantwort korrelieren.³

Wachstumsantwort: Veränderung eines Parameters, die durch die Behandlung angestoßen wird. In der Regel abhängig von der Dosis. Quantifizierte Darstellung als Kurve Dosis/Wachstumsantwort (dose-response curve).³

Ansprechempfindlichkeit: Angeborene Fähigkeit einer Person, als Reaktion auf GH zu wachsen. Auswertung durch den Vergleich der vorhergesagten Wachstumsantwort gemäß den biologischen Merkmalen des Kindes mit der tatsächlichen Wachstumsantwort als Reaktion auf GH. Ist die Wachstumsantwort kleiner als erwartet, so reagiert der Patient weniger stark auf GH als andere gleichaltrige Kinder mit den gleichen biologischen Merkmalen.³

Index of Responsivness (IoR): ein Maß für die individuelle Fähigkeit auf Wachstumshormon anzusprechen.³

$$\text{IoR} = \frac{\text{aktuelle Wachstumsgeschwindigkeit} - \text{vorhergesagte Wachstumsgeschwindigkeit}}{\text{Fehler/Standardabweichung (SD) der vorhergesagten Wachstumsantwort}}$$

Genetische Zielgröße: Vorhergesagte Größe eines Kindes auf der Grundlage der Größe beider Elternteile. Die genetische Zielgröße liefert eine Schätzung des normalen genetischen Potenzials eines Patienten und wird wie folgt berechnet:

$$\text{Standardabweichungs-Score (SDS) der Zielgröße} = (\text{SDS der Größe des Vaters} + \text{SDS der Größe der Mutter})/1,61^4$$

2. iGRO: Tool für die Optimierung der individuellen Wachstumsantwort

Die Wachstumsvorhersagealgorithmen in iGRO beruhen auf Daten aus der internationalen Wachstumsdatenbank von Pfizer (KIGS), der weltweit größten Datenbank von Kindern unter GH-Behandlung.⁵⁻¹¹ KIGS enthält Wachstumsdaten von etwa 83.000 Kindern, die über einen Zeitraum von 25 Jahren hinweg erfasst wurden.² iGRO optimiert die Wachstumsvorhersage anhand von Daten, die in der Regel routinemäßig erfasst werden (**Tabelle 1**). Die derzeit verfügbaren Modelle umfassen Algorithmen für das präpubertäre und pubertäre Wachstum von Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel (IGHD), für Kinder mit Ullrich-Turner-Syndrom sowie für Kinder, die bei der Geburt zu klein und zu leicht für das Gestationsalter waren (SGA). Die Validität dieser Modelle wurde in großen Patientenkohorten bestätigt, und die wissenschaftliche Grundlage von iGRO ist in der Fachliteratur einschlägig dargestellt und anerkannt.⁵⁻¹² Im Folgenden werden die iGRO-Modelle und ihre Entwicklung und Validierung ausführlich beschrieben.

Tabelle 1. Baseline-Datenmenge und weitere Variablen, die für die Wachstumsvorhersagealgorithmen in iGRO für die GH-Behandlung erforderlich sind.

Minimale Variablengruppe für die präpubertäre Phase⁵⁻⁸

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Primäre Diagnose
- Geburtsgewicht
- Größe der Eltern
- Größe
- Gewicht
- Alter bei Behandlungsbeginn
- GH-Dosis

Weitere für die pubertäre Phase erforderliche Variablen

- Nur für Kinder mit IGHG (optional)^{5,8}
 - Max.GH-Peak
 - Gestationsalter
- Nur für Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)^{6,10}
 - Oxandrolon-Behandlungsstatus
 - Anzahl der Injektionen pro Woche

Nur für Vorhersagen des gesamten pubertären Wachstums^{9,10}

- Pubertätsstatus und Beginn der Pubertät
- Knochenalter zu Beginn der Pubertät
- Gewicht zu Beginn der Pubertät
- Geschlecht

GH: Wachstumshormon; IGHG: idiopathischer Wachstumshormonmangel.

3. Methodik bei der Entwicklung der Algorithmen

Die Wachstumsvorhersagealgorithmen wurden auf der Grundlage der Daten von Patienten in der KIGS-Datenbank entwickelt. Es galten die nachfolgenden Patienteneinschlusskriterien.⁵⁻¹¹

- Die Patienten erhielten 6–7 Injektionen rekombinantes humanes GH pro Woche.
- IGHD: Max. GH-Höchstwert unter 10 µg/l (in mindestens zwei Standardtests) und geeignete Geburtslänge.
- Ullrich-Turner-Syndrom (UTS): Diagnose durch Karyotyp-Analyse bestätigt.
- SGA: SDS des Geburtsgewichts bei Gestationsalter unter –1,28, Gestationsalter mindestens 30 Wochen, max. GH-Peak über 5 µg/l.

Die Merkmale der Patienten, deren Daten bei der Entwicklung der Modelle herangezogen wurden, sind in den ursprünglichen Publikationen zu finden.⁵⁻¹¹

Die Patienten wurden als pubertär definiert, wenn bei Jungen das mittlere Hodenvolumen größer als 3 ml war bzw. bei Mädchen das Brustentwicklungsstadium 2 (Tanner) vorlag oder die Pubertät pharmakologisch induziert wurde.

Die mit der Wachstumsgeschwindigkeit (dem pubertären Gesamtaufholwachstum) korrelierenden Faktoren wurden durch lineare Mehrfachregression ermittelt.

3.1 IGHD

Wachstum bei präpubertären Kindern mit IGHD

Die Vorhersagealgorithmen wurden auf der Datengrundlage von 593 präpubertären Patienten mit IGHD entwickelt.⁵

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das erste Jahr

GH-Peak, Alter, Körpergewicht und GH-Dosis bei Behandlungsbeginn, Differenz zwischen Größe und mittlerer Elterngröße (MPH)

Tabelle 2. Rangfolge der Prädiktoren für die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten, zweiten, dritten und vierten Jahr für Patienten mit IGHD. Nach Ranke *et al.*⁵ mit freundlicher Genehmigung von The Endocrine Society. Genehmigung über Copyright Clearance Center, Inc., erteilt.

Parameter	Rangfolge				
	Erstes Jahr (n = 593)		Zweites Jahr (n = 573)	Drittes Jahr (n = 335)	Viertes Jahr (n = 180)
	+ GH-Höchstwert	– GH-Höchstwert			
Max. GH-Peak (log µg/l)	1 (–ve)	–	–	–	–
Alter bei Behandlungsbeginn (Jahre)	2 (–ve)	2 (–ve)	3 (–ve)	3 (–ve)	4 (–ve)
Größe – MPH (SDS)	3 (–ve)	1 (–ve)	–	–	–
Körpergewicht (SDS)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
GH-Dosis (log IE/kg/Woche)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Geburtsgewicht (SDS)	6 (+ve)	3 (+ve)	–	–	–
Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Jahr (cm/Jahr)	–	–	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

GH: Wachstumshormon; IGHD: idiopathischer Wachstumshormonmangel; ln: natürlicher Logarithmus; MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsantwort korreliert; –ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsantwort korreliert.

und Geburtsgewicht korrelierten unabhängig voneinander mit der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr (**Tabelle 2**). Das Modell erklärte 61 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Standardabweichung [SD] 1,46 cm). Unter Ausschluss des maximalen GH-Höchstwerts erklärte das Modell noch 45 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler-SD 1,72 cm).

KIGS-Vorhersagealgorithmen für das zweite, dritte und vierte Jahr

Die Behandlung wurde bei mindestens 180 Patienten vier Jahre lang fortgesetzt. Die Daten dieser Patienten wurden bei der Entwicklung der Vorhersagealgorithmen für das zweite, dritte und vierte Behandlungsjahr herangezogen. Die Variablen Alter, GH-Dosis, Körpergewicht bei Einsetzen der Wachstumsperiode und Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Jahr korrelierten mit den Wachstumsgeschwindigkeiten im zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahr (**Tabelle 2**). Die Modelle für das zweite, dritte und vierte Behandlungsjahr erläuterten 40 %, 37 % bzw. 30 % der Variabilität der Wachstumsantwort (SD 1,19 cm, 1,05 cm bzw. 0,95 cm).

Bei der Validierung der Algorithmen anhand der Daten von drei Kohorten präpubertärer Patienten mit IGHD, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem vorhergesagten und dem beobachteten Wachstum festgestellt. Diese Kohorten setzten sich wie folgt zusammen:

- 237 Patienten, die in KIGS rekrutiert waren, jedoch nicht bei der Entwicklung der Algorithmen berücksichtigt wurden
- 33 Patienten einer Praxis in Tübingen
- 29 Patienten, die in OZGROW rekrutiert waren (nationale Wachstumsdatenbank in Australien).¹³

An einer Teilgruppe von Patienten in der KIGS-Datenbank (n = 48) wurde zudem nachgewiesen, dass das Modell für das vierte Behandlungsjahr auch für das fünfte bis achte präpubertäre Jahr der GH-Behandlung eine präzise prospektive Wachstumsvorhersage zeigte.

Wachstum bei sehr jungen präpubertären Kindern mit IGHD

Die Wachstumsantwort auf GH ist im ersten Behandlungsjahr typischerweise bei jungen Kindern (< 3 Jahre) größer als bei älteren.⁸ Daher wurde ein Wachstumsalgorithmus aus Daten von 265 Kindern (180 Jungen und 85 Mädchen) für sehr junge Patienten mit IGHD entwickelt, die zwischen 0 und 3 Jahre sind.⁸

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das erste Behandlungsjahr

Für das erste Behandlungsjahr wurden 2 Vorhersagealgorithmen entwickelt. Im Modell A korreliert die Differenz zwischen Größe und mittlerer Elterngröße, Alter, Geburtsgewicht und GH-Dosis mit der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Behandlungsjahr (**Tabelle 3**). Das Modell erklärt 45 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler/SD 2,3 cm). Das Modell B basiert auf denselben Parametern wie Modell A, bezieht aber den max. GH-Peak als Prädiktor mit ein (**Tabelle 3**). Das Modell erklärt 54 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler/SD 2,1 cm). Obwohl die Prädiktoren in Modell A und Modell B mit anderen Vorhersagemodellen für präpubertäre Kinder mit IGHD deckungsgleich sind, ist die Reihenfolge in Bezug auf die Wichtigkeit unterschiedlich – besonders der Beitrag der GH-Dosis war bei der jüngeren Patientengruppe höher.

Tabelle 3. Rangfolge der Prädiktoren für die Wachstumsgeschwindigkeit (Height Velocity, HV) im ersten, zweiten, dritten und vierten Jahr für Patienten mit idiopathischem Wachstumshormonmangel (IGHD). Nach Ranke *et al.*⁸ mit freundlicher Genehmigung von The Endocrine Society. Genehmigung über Copyright Clearance Center, Inc., erteilt.

Parameter	Rangfolge	
	Modell A	Modell B
Alter bei Behandlungsbeginn (Jahre)	1 (-ve)	1 (-ve)
GH-Dosis (log IE/kg/Woche)	2 (+ve)	3 (+ve)
Geburtsgewicht (SDS)	3 (+ve)	6 (+ve)
Größe – MPH (SDS)	4 (-ve)	5 (-ve)
Körpergewicht (SDS)	5 (+ve)	4 (+ve)
Max. GH-Höchstwert (log µg/l)	–	2 (-ve)

MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsantwort korreliert; -ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsantwort korreliert.

Gesamtes pubertäres Wachstum bei Kindern mit IGHD

Die Größenordnung des Wachstums während der Pubertät umfasst etwa 25 % der gesamten postnatalen Größe und ist bei Jungen größer als bei Mädchen.⁹ Die Daten für die Entwicklung der Vorhersagealgorithmen für das gesamte pubertäre Wachstum stammen von 303 Patienten (180 Jungen und 123 Mädchen) mit IGHD.⁸ Alle Patienten wurden mindestens 5 Jahre lang mit Wachstumshormon behandelt, davon mindestens 2 Jahre vor und mindestens 2 Jahre während der Pubertät. Das gesamte pubertäre Wachstum war definiert als die Differenz (in cm) zwischen der Größe bei Beginn der Pubertät und der Größe kurz vor Erreichen des Erwachsenenalters.

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das gesamte pubertäre Wachstum

Geschlecht, Alter bei Beginn der Pubertät, Differenz zwischen Größe und MPH sowie die mittlere GH-Dosis während der Pubertät korrelierten unabhängig voneinander mit der Wachstumsgeschwindigkeit während der Pubertät (**Tabelle 4**). Dieses Modell erläuterte 70 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler-SD 4,2 cm).

Tabelle 4. Rangfolge der Prädiktoren für das gesamte pubertäre Wachstum bei Patienten mit IGHD. Nach Ranke *et al.*⁹ mit freundlicher Genehmigung von The Endocrine Society. Genehmigung über Copyright Clearance Center, Inc., erteilt.

Parameter	Rangfolge
Männliches Geschlecht	1 (+ve)
Alter bei Beginn der Pubertät (Jahre)	2 (-ve)
Größe – genetische Zielgröße zu Beginn der Pubertät (SDS)	3 (-ve)
Mittlere GH-Dosis während der Pubertät (mg/kg/Tag)	4 (+ve)

GH: Wachstumshormon; IGHD: idiopathischer Wachstumshormonmangel; MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsantwort korreliert; -ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsantwort korreliert.

Die Algorithmen wurden an 36 Patienten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen validiert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem vorhergesagten Wachstum und dem tatsächlichen Wachstum festgestellt.

Gesamtes pubertäres Wachstum bei Patienten mit IGHD – unter zusätzlicher Berücksichtigung des Knochenalters

Die Wachstumsvorhersagealgorithmen mit dem Knochenalter als unabhängiger Prädiktor wurden auf der Grundlage der Daten von 576 Patienten (355 Jungen und 221 Mädchen) mit IGHD entwickelt.¹⁰ Alle Patienten wurden mindestens 5 Jahre lang mit Wachstumshormon behandelt, davon mindestens 2 Jahre vor Beginn der Pubertät.

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das gesamte pubertäre Wachstum

Alter bei Beginn der Pubertät, Verzögerung des Knochenalters bei Beginn der Pubertät, Differenz zwischen Größe und MPH bei Beginn der Pubertät sowie die mittlere GH-Dosis während der Pubertät lassen auf das gesamte pubertäre Wachstum schließen (**Tabelle 5**). Bei Jugendlichen mit oder ohne eingeleiteter/konstant gehaltener Pubertät zeigten sich keine Unterschiede. Die Parameter des Wachstumsansprechens aus dem ersten präpubertären Jahr unter GH-Behandlung ließen nicht auf das gesamte pubertäre Wachstum schließen. Das Modell erläuterte 66 % bzw. 65 % der Variabilität beim pubertären Wachstum von Jungen und Mädchen (Fehler-SD 4,5 cm bzw. 3,8 cm).

Tabelle 5. Rangfolge der Prädiktoren für das gesamte pubertäre Wachstum bei Patienten mit IGHD. Nach Ranke *et al.*¹⁰ mit freundlicher Genehmigung. © 2011 Karger Publishers, Basel (Schweiz).

Parameter	Rangfolge
Alter bei Beginn der Pubertät (Jahre)	1 (-ve)
Verzögerung des Knochenalters bei Beginn der Pubertät (Jahre)	2 (+ve)
Größe – genetische Zielgröße zu Beginn der Pubertät (SDS)	3 (-ve)
Mittlere GH-Dosis während der Pubertät (mg/kg/Tag)	4 (+ve)

GH: Wachstumshormon; IGHD: idiopathischer Wachstumshormonmangel; MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsantwort korreliert; -ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsantwort korreliert.

Die Algorithmen wurden an 63 Patienten mit IGHD (44 Jungen, 19 Mädchen) validiert, die in KIGS rekrutiert waren.

3.2 Ullrich-Turner-Syndrom

Wachstum bei präpubertären Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom

Die Vorhersagealgorithmen wurden auf der Grundlage von Daten von 686 präpubertären Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom entwickelt.⁶

KIGS-Vorhersagealgorithmen für das erste Jahr

GH-Dosis, Alter bei Behandlungsbeginn, Körpergewichts-SDS, Oxandrolonbehandlung, Differenz zwischen Größen-SDS und MPH sowie die Anzahl der wöchentlichen Injektionen korrelierten unabhängig voneinander mit der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr (**Tabelle 6**). Dieses Modell erläuterte 46 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler-SD 1,26 cm).

KIGS-Vorhersagealgorithmen für das zweite, dritte und vierte Behandlungsjahr

Die Behandlung wurde bei mindestens 294 Patienten vier Jahre lang fortgesetzt. Die Daten dieser Patienten wurden bei der Entwicklung der Vorhersagealgorithmen für das zweite, dritte und vierte Behandlungsjahr herangezogen. Die Variablen Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Jahr, GH-Dosis, Alter und Gewichts-SDS bei Einsetzen der jeweiligen Wachstumsperiode sowie Oxandrolonbehandlung korrelierten mit den Wachstumsgeschwindigkeiten im zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahr (**Tabelle 6**). Die Modelle für das zweite, dritte und vierte Behandlungsjahr erläuterten 32 %, 29 % bzw. 30 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler-SD 1,09 cm, 0,99 cm bzw. 1,01 cm).

Bei der Validierung der Algorithmen anhand der Daten von zwei Patientenkohorten mit Ullrich-Turner-Syndrom, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen

Tabelle 6. Rangfolge der Prädiktoren für die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten, zweiten, dritten und vierten Jahr für Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom. Nach Ranke *et al.*⁶ mit freundlicher Genehmigung von The Endocrine Society. Genehmigung über Copyright Clearance Center, Inc., erteilt.

Parameter	Rangfolge			
	Erstes Jahr (n = 686)	Zweites Jahr (n = 681)	Drittes Jahr (n = 293)	Viertes Jahr (n = 291)
GH-Dosis (log IE/kg/Woche)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
Alter bei Beginn der GH-Behandlung (Jahre)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Körpergewicht (SDS)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
Oxandrolonbehandlung	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Größe – MPH (SDS)	5 (-ve)	–	–	–
Anzahl der Injektionen pro Woche	6 (+ve)	–	–	–
Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Jahr (cm/Jahr)	–	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

GH: Wachstumshormon; ln: natürlicher Logarithmus; MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsansprechen korreliert; -ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsansprechen korreliert.

dem vorhergesagten und dem beobachteten Wachstum festgestellt.

Diese Kohorten setzten sich wie folgt zusammen:

- 76 Patienten, die in KIGS rekrutiert waren, jedoch nicht bei der Entwicklung der Algorithmen berücksichtigt wurden
- 81 Patienten einer Klinik in Tübingen

An einer Teilgruppe von Patienten in der KIGS-Datenbank (n = 291) wurde zudem nachgewiesen, dass das folgende Modell auch für das fünfte bis achte präpubertäre Jahr der GH-Behandlung eine präzise prospektive Wachstumsvorhersage zeigte.³

Gesamtes pubertäres Wachstum bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom

Die Vorhersagealgorithmen wurden auf der Grundlage von Daten von 419 Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom entwickelt.¹⁰

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das gesamte pubertäre Wachstum

Alter bei Beginn der Pubertät, Verzögerung des Knochenalters bei Beginn der Pubertät, Differenz zwischen Größe und MPH bei Beginn der Pubertät sowie die mittlere GH-Dosis während der Pubertät lassen auf das gesamte pubertäre Wachstum schließen (**Tabelle 7**). Bei Patienten mit spontaner oder eingeleiteter Pubertät zeigten sich keine Unterschiede. Das Modell erläuterte 68 % der Variabilität des pubertären Wachstums (Fehler-SD 2,9 cm).

Die Algorithmen wurden an 44 Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom validiert, die in KIGS rekrutiert waren.

3.3 SGA

Wachstum bei präpubertären SGA-Kindern

Die Vorhersagealgorithmen wurden auf der Grundlage von Daten von 613 präpubertären SGA-Patienten (408 Jungen, 205 Mädchen) entwickelt.⁷

Tabelle 7. Rangfolge der Prädiktoren für das gesamte pubertäre Wachstum bei Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom. Nach Ranke et al.¹⁰ mit freundlicher Genehmigung. © 2011 Karger Publishers, Basel (Schweiz).

Parameter	Rangfolge
Alter bei Beginn der Pubertät (Jahre)	1 (-ve)
Verzögerung des Knochenalters bei Beginn der Pubertät (Jahre)	2 (+ve)
Größe – genetische Zielgröße zu Beginn der Pubertät (SDS)	3 (-ve)
Mittlere GH-Dosis während der Pubertät (mg/kg/Tag)	4 (+ve)

GH: Wachstumshormon; MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsantwort korreliert; -ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsantwort korreliert.

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das erste Jahr

GH-Dosis, Alter bei Therapiebeginn, Gewichts-SDS bei Therapiebeginn und SDS der genetischen Zielgröße korrelierten unabhängig voneinander mit der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr (**Tabelle 8**). Dieses Modell erläuterte 52 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler-SD 1,3 cm).

Vorhersagealgorithmen für das zweite Jahr

Die Daten von 385 Patienten, die 2 Jahre kontinuierlich behandelt worden waren, wurden zur Entwicklung zweier Vorhersagemodelle herangezogen. Modell A beruht auf denselben vier Prädiktoren wie das Modell für das erste Jahr, Modell B umfasst dagegen drei Parameter (unter anderem die Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Behandlungsjahr). Bei Modell A korrelierten die Variablen Alter bei Beginn der Behandlung, GH-Dosis, Gewichts-SDS nach 1 Jahr GH-Behandlung und SDS der genetischen Zielgröße mit der Wachstumsgeschwindigkeit des zweiten Jahres (**Tabelle 8**). Das Modell erläutert 30 % der Variabilität des Wachstumsansprechens (Fehler-SD 1,1 cm). Bei Modell B korrelierte die Wachstumsgeschwindigkeit während des ersten Behandlungsjahres, das Alter bei Beginn der Behandlung sowie die GH-Dosis mit der Wachstumsgeschwindigkeit des zweiten Jahres (**Tabelle 8**). Das Modell erläutert 34 % der Variabilität des Wachstumsansprechens (Fehler-SD 1,1 cm).

Die Algorithmen wurden in einer Gruppe von Patienten (68 Patienten beim Modell für das erste Jahr, 43 Patienten beim Modell für das zweite Jahr) validiert, die in KIGS rekrutiert waren, jedoch nicht bei der Entwicklung der Algorithmen

Tabelle 8. Rangfolge der Prädiktoren für die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten und zweiten Jahr für SGA-Kinder. Nach Ranke et al.⁷ mit freundlicher Genehmigung von The Endocrine Society. Genehmigung über Copyright Clearance Center, Inc., erteilt.

Parameter	Rangfolge		
	Erstes Jahr (n = 613)	Zweites Jahr (n = 385)	
		Modell A	Modell B
Alter bei Behandlungsbeginn (Jahre)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
GH-Dosis (mg/kg/Tag)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Körpergewicht (SDS)	3 (+ve)	3 (+ve)	-
MPH (SDS)	4 (+ve)	4 (+ve)	-
Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Jahr (cm/Jahr)	-	-	1 (+ve)

GH: Wachstumshormon; IGHD: idiopathischer Wachstumshormonmangel; MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; SGA: bei Geburt zu klein und/oder zu leicht für das Gestationsalter; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsantwort korreliert; -ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsantwort korreliert.

berücksichtigt wurden. Zwischen dem vorhergesagten und dem beobachteten Wachstumsansprechen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Gesamtes Wachstum bei SGA-Kindern

Obwohl bereits Modelle zur Wachstumsvorhersage der ersten beiden präpubertären Jahre bei SGA-Kindern entwickelt wurden,⁷ sind weitere Modelle für die Vorhersage des Wachstums bis zum Erreichen der Endgröße erforderlich. Auf der Grundlage der Daten von 317 SGA-Kindern (72 % Jungen) wurde ein neues Vorhersagemodell für das dritte präpubertäre Jahr entwickelt.¹¹

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das dritte Jahr

Die Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Jahr, das Alter bei Beginn der Behandlung, das Körpergewicht, die genetische Zielgröße und die GH-Dosis korrelierten mit dem Wachstumsansprechen während des dritten Behandlungsjahres (**Tabelle 9**). Dieses Modell erläuterte 33 % der Variabilität der Wachstumsantwort (Fehler-SD 1,0 cm).

Das Modell wurde anhand der Daten von 34 Patienten validiert, die in KIGS rekrutiert waren, jedoch nicht bei der Entwicklung der Algorithmen berücksichtigt wurden.

KIGS-Vorhersagealgorithmus für das vierte Jahr

Die Behandlung wurde bei 182 Patienten (62 % Jungen) für ein volles viertes Jahr fortgesetzt; diese Patientengruppe reichte jedoch nicht für die Entwicklung eines Vorhersagealgorithmus für das vierte präpubertäre Jahr mit GH-Behandlung aus. Wenn für diese SGA-Patienten allerdings das Vorhersagemodell für das vierte Jahr angewendet wurde, das für Kinder mit IGHD herangezogen wird,^{5,11} wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem beobachteten und dem vorhergesagten Wachstum beobachtet. Damit eignet sich das Modell auch für SGA-Patienten.

KIGS-Algorithmus für das gesamte pubertäre Wachstum

Die Analyse des gesamten pubertären Wachstums wurde an insgesamt 59 SGA-Patienten (35 Jungen, 24 Mädchen) vorgenommen, die insgesamt mindestens 5 Jahre lang behandelt wurden (davon mindestens 2 Jahre vor Beginn der Pubertät).¹¹ Diese Patientengruppe reichte nicht für die Entwicklung eines Vorhersagealgorithmus aus; stattdessen wurde das Modell für das gesamte pubertäre Wachstum bei IGHD-Kindern angewendet. Bei diesem Modell wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem beobachteten und dem vorhergesagten Wachstum beobachtet. Damit eignet sich das Modell auch für SGA-Patienten.

Tabelle 9. Rangfolge der Prädiktoren für das Wachstum im dritten Jahr bei Patienten mit SGA. Nach Ranke et al.¹¹ mit freundlicher Genehmigung. © 2011, lizenziert durch BioMed Central.

Parameter	Rangfolge
Wachstumsgeschwindigkeit im vergangenen Jahr (cm/Jahr)	1 (+ve)
Alter bei Beginn der GH-Behandlung (Jahre)	2 (-ve)
Gewicht bei Beginn der GH-Behandlung (SDS)	3 (+ve)
MPH (SDS)	4 (+ve)
GH-Dosis (mg/kg/Tag)	5 (+ve)

GH: Wachstumshormon; IGHD: idiopathischer Wachstumshormonmangel; MPH: genetische Zielgröße; SDS: Standardabweichungs-Score; SGA: bei Geburt klein für das Gestationsalter; +ve: Variable ist positiv mit der Wachstumsantwort korreliert; -ve: Variable ist negativ mit der Wachstumsantwort korreliert.

4. Quellenangaben

- Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79:257–70.
- Kaspers S, Ranke MB, Han D et al. Implications of a datadriven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11: 237–49.
- Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:1–11.
- Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 Suppl 2:64–6.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174–83.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4212–18.
- Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125–31.
- Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K et al. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1966–71.
- Ranke MB, Lindberg A, Martin DD et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748–53.
- Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423–32.
- Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38.
- Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67.
- Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Paediatr Child Health* 1996;32:86–93.

