

iGROn tieteellinen perusta

iGRO on vuorovaikutteinen ohjelma, joka voi auttaa lääkäreitä arvioimaan kasvun etenemistä kasvuhormonihoitoa saavilla potilailla. Tässä esitellään yhteenveto iGROn tieteellisestä taustasta.

1. Kasvuennusteen käsite

Kasvuhormonihoidon aiheuttamat muutokset kasvunopeudessa (kasvuvaste) voivat vaihdella huomattavasti lapsilla, joilla on kasvuhäiriöitä. Tämä kasvun vaihtelu johtuu mm. siitä, että vaste kasvuhormonille vaihtelee laajasti ja on riippuvainen potilaan perusominaisuuksista ja herkyydestä hoidolle.¹ Jos näitä eroja ei oteta huomioon, jotkut potilaat voivat saada liian pienen tai liian suuren annoksen kasvuhormonia, he eivät ehkä saavuta ennustettua vanhempien keskipituutta (mid-parental height, MPH) ja samanaikaiset sairaudet ja huono hoitoon sitoutuminen voivat jäädä huomaamatta.²

Parhaimman hoitosuunnitelman laatiminen yksittäisille potilaalle voi olla sangen vaikeaa arjen kliinistä työtä tekeväille lääkärille.¹ Kasvuennustemallien käyttäminen voi helpottaa päätöksentekoa.²

Keskeiset termit

Algoritmi: Matemaattinen kuvaus muuttujista, jotka korreloivat kasvuvasteen kanssa.³

Vaste: Hoidon aiheuttama parametrien muutos. Vaste riippuu yleensä annostuksesta, joka voidaan määrittää annos–vastekuvaajan avulla.³

Vasteherkkyys: Yksilön luontainen kyky kasvaa kasvuhormonin vaikutuksesta. Tämä arvioidaan vertaamalla lapsen ennustettua kasvuvastetta, joka perustuu hänen biologisiin ominaisuuksiinsa, hänen todelliseen kasvuhormonivasteeseensa. Ennustettua pienempi kasvuvaste ilmaisee, että potilaan vaste kasvuhormonille on heikompi kuin muilla samanikäisillä lapsilla, joilla on samanlaiset biologiset ominaisuudet.³

Vasteherkkyysindeksi (Index of Responsiveness, IoR): Luku, joka ilmaisee yksilön kykyä reagoida kasvuhormoniin.³

$$\text{IoR} = \frac{\text{todellinen kasvunopeus} - \text{ennustettu kasvunopeus}}{\text{ennustetun vasteen standardipoikkeamavirhe (SD)}}$$

Odotuspituus (vanhempien laskennallisen keskipituuden perusteella): Lapsen ennustettu pituus, joka perustuu hänen vanhempiensa pituuteen. Vanhempien laskennallinen keskipituus (mid-parental height, MPH) on lapsen lopullisen pituuden arvio, kun otetaan huomioon perimän luomat pituuskasvun edellytykset, ja se lasketaan seuraavasti:

$$\text{Tavoitepituuden standardipoikkeamapisteytys (SDS)} = \left(\frac{\text{Isän pituuden SDS} + \text{Äidin pituuden SDS}}{2} \right) / 1,61^4$$

2. iGRO: yksilöllisen kasvuvasteen optimoinnin työkalu

iGRO käyttää validoituja kasvuennustealgoritmeja, jotka perustuvat maailman laajimpaan, kasvuhormonihoitoa saaneiden lasten tietokantaan (KIGS – Pfizer International Growth Database).^{5–11} KIGS sisältää yli 25 vuoden aikana kerättyjä kasvatietoja noin 83 000 lapsesta.² iGROn kasvuennusteet pohjautuvat tavanomaisessa kliinisessä hoitotyössä tallennettuihin potilastietoihin (**taulukko 1**). Tällä hetkellä käytävissä olevat mallit sisältävät tietoja esipuberteetin- ja puberteetinaikaisesta kasvusta lapsilla, joilla on idiopaattinen kasvuhormonin puutos (idiopathic growth hormone deficiency, IGHD) tai Turnerin oireyhtymä tai jotka ovat syntyneet pieninä raskauden keston nähden (small for gestational age, SGA). Näiden mallien pätevyys on osoitettu suurilla potilaskohorteilla, joita on hoidettu rekombinantti-GH:lla, ja iGROn tieteellinen perusta on näytetty toteen tieteellisessä kirjallisuudessa.^{5–12} Yksityiskohtaiset tiedot iGROn malleista ja siitä, miten ne on kehitetty ja validoitu, esitetään seuraavilla sivuilla.

Taulukko 1. Lähtötiedot ja lisätiedot, jotka tarvitaan iGROn kasvuennustealgoritmeihin ensimmäisen vuoden GH-hoidon aikana.

Minimitiedot, jotka tarvitaan esipuberteettivuosien aikana^{5–8}

- Syntymäaika
- Sukupuoli
- Primaaridiagnoosi
- Syntymäpaino
- Vanhempien pituudet
- Pituus
- Paino
- Ikä hoidon alkaessa
- Kasvuhormoniannos

Lisätiedot, jotka tarvitaan esipuberteettivuosien aikana

- Vain lapsille, joilla on IGHD (valinnainen)^{5,8}
- Kasvuhormonin huippupitoisuus plasmassa
- Gestaatioikä
- Vain tytöille, joilla on Turnerin oireyhtymä^{6,10}
- Tiedot oksandroloni-hoidosta
- Annettujen injektioiden määrä viikossa

Vain murrosiän aikaisen kokonaiskasvun ennustamiseen^{9,10}

- Puberteetin vaihe ja sen alkamisikä
- Luustoikä puberteetin alkaessa
- Pituus puberteetin alkaessa
- Sukupuoli

GH: kasvuhormoni, IGHD: idiopaattinen kasvuhormonin puutos.

3. Algoritmien kehittäminen

Kasvuennustealgoritmien luomisessa käytettiin KIGS-potilastietokannan tietoja. Potilaat valittiin seuraavien kriteerien perusteella.⁵⁻¹¹

- Potilaat saivat 6–7 injektiota rekombinanttia ihmisperäistä kasvuhormonia viikoittain.
- IGHD: kasvuhormonin huippupitoisuus seerumissa oli alle 10 µg/l (vähintään kahdessa standarditutkimuksessa) ja lapsen syntymäkoko oli kriteerien mukainen.
- Turnerin oireyhtymä: karyotyypianalyysin vahvistama diagnoosi.
- SGA: syntymäpaino suhteessa gestaatioikään: SDS alle -1,28, gestaatioikä vähintään 30 viikkoa ja kasvuhormonin huippupitoisuus plasmassa yli 5 µg/l.

Algoritmien kehittämisessä käytetyt tiedot potilaiden ominaisuuksista löytyvät alkuperäisistä julkaisuista.⁵⁻¹¹ Potilaiden määriteltiin saavuttaneen puberteetin, jos pojilla keskimääräinen kivesten tilavuus oli suurempi kuin 3 ml, jos rintojen kehitys tytöillä vastasi tai ylitti kehitysvaiheen B2 (Tanner) tai jos puberteetti käynnistettiin lääkkeellisesti. Tekijät, jotka korreloivat kasvunopeuden tai puberteetinai- kaisen kokonaispituuskasvun kanssa, tunnistettiin lineaari- sella monimuuttujaregressioanalyysillä.

3.1 Idiopaattinen kasvuhormonin puutos (IGHD)

Kasvu esipuberteettisilla lapsilla, joilla on IGHD

Ennustealgoritmeihin käytettiin 593 esipuberteettisen IGHD-potilaan tiedot.⁵

Taulukko 2. Kasvunopeutta ennustavien tekijöiden järjestys (rank) ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen vuoden aikana potilail- la, joilla on IGHD. Muokattu Endocrine Society -yhteisön luvalla lähteestä Rankeet *al.*⁵ Luvan välittänyt Copyright Clearance Center, Inc.

Parametri	Järjestys (rank)				
	Ensimmäinen vuosi (n = 593)		Toinen vuosi (n = 573)	Kolmas vuosi (n = 335)	Neljäs vuosi (n = 180)
	+ kasvuhormonin huippupitoisuus	- kasvuhormonin huippupitoisuus			
Plasman kasvuhormonin huippupitoisuus (ln µg/l)	1 (-ve)	-	-	-	-
Ikä hoidon alussa (vuosia)	2 (-ve)	2 (-ve)	3 (-ve)	3 (-ve)	4 (-ve)
Pituus – MPH (SDS)	3 (-ve)	1 (-ve)	-	-	-
Paino (SDS)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
GH-annos (ln IU/kg/viikko)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Syntymäpaino (SDS)	6 (+ve)	3 (+ve)	-	-	-
Kasvunopeus edellisen vuoden aikana (cm/vuosi)	-	-	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

GH: kasvuhormoni, IGHD: idiopaattinen kasvuhormonin puutos, ln: luonnollinen logaritmi, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapisteeset, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

KIGS ensimmäisen vuoden ennustealgoritmi

Kasvuhormonin huippupitoisuus plasmassa, ikä, paino, kasvuhormonin annos hoidon alussa, pituuden ja MPH-arvon välinen erotus sekä syntymäpaino korreloivat ensimmäisen ikävuoden kasvunopeuden kanssa (**taulukko 2**). Malli selitti 61 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe [SD] 1,46 cm). Kun plasman kasvuhormonin huippupitoisuutta ei otettu huomioon, malli selitti yhä 45 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 1,72 cm).

KIGS toisen, kolmannen ja neljännen vuoden ennustealgoritmit

Ainakin 180 potilasta hoidettiin vähintään 4 vuotta. Näiden potilaiden tietoja käytettiin toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden kasvuennustealgoritmien luomisessa. Ikä, kasvuhormoniannos, paino kasvun alussa ja edellisen vuoden kasvunopeus korreloivat kasvunopeuden kanssa toisena, kolmantena ja neljäntenä vuonna (**taulukko 2**). Mallit toiselle, kolmannelle ja neljälle hoitovuodelle selittivät 40 %, 37 % ja 30 % kasvuvasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirheet 1,19 cm, 1,05 cm ja 0,95 cm).

Tilastollisesti merkitseviä eroja ennustetun ja todetun kasvun välillä ei ollut, kun algoritmit validoitiin kolmen eri kohortin tiedoilla. Näiden kohorttien potilailla oli kasvuhormonilla hoi- dettu IGHD ja potilaat olivat prepuberteettisia. Kohortit olivat:

- 237 potilasta, jotka olivat KIGS-tietokannassa, mutta joita ei käytetty algoritmien luomisessa
- 33 potilasta, jotka hoidettiin Saksan Tübingenissä sijaitsevalla klinikalla
- 29 potilasta, jotka olivat osa OZGROW-tietokantaa (Australian kansallinen kasvutietokanta).¹³

Neljännen vuoden vastemallin todettiin antavan tarkkoja kasvuennusteita puberteettia edeltävän 5.–8. hoitovuoden osalta KIGS-tietokannan osajoukolle (n = 48).

Hyvin nuorten prepuberteettisten IGHD-potilaiden kasvu

Kasvuhormonivaste on yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana voimakkaampi nuorilla potilailla (ikä < 3 v.) kuin vanhemmilla potilailla.⁸ Siksi ennustealgoritmit on luotu myös erittäin nuorille potilaille käyttämällä 265:n, iältään 0–3-vuotiaiden IGHD-lasten (180 poikaa, 85 tyttöä) tietoja.⁸

KIGS ensimmäisen vuoden ennustealgoritmi

Ensimmäistä hoitovuotta varten on luotu kaksi ennustemallia. Mallissa A ero pituuden ja MPH:n välillä, ikä, paino, syntymäpaino ja kasvuhormoniannos korreloivat ensimmäisen vuoden kasvunopeuden kanssa (**taulukko 3**). Tämä malli selitti 45 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 2,3 cm). Malli B pohjautui samoihin parametreihin kuin malli A, mutta siihen sisältyi myös plasman kasvuhormonipitoisuuden maksimiarvo ennustavana tekijänä (**taulukko 3**). Tämä malli selitti 54 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 2,1 cm). Vaikka ennustavat tekijät malleissa A ja B olivat samat kuin muissa ennustemalleissa esipuberteettisille lapsille, joilla on IGHD, näiden tekijöiden tärkeysjärjestys oli erilainen, erityisesti kasvuhormoniannoksen painoarvo oli suurempi tässä nuorempien ryhmässä.

Taulukko 3. Kasvunopeutta ennustavien tekijöiden järjestys (rank) ensimmäisenä vuotena potilailla, joilla on idiopaattinen kasvuhormonin (GH) puutos. Muokattu Endocrine Society -yhteisön luvalla lähteestä Ranke *et al.*⁸ Luvan välittänyt Copyright Clearance Center, Inc.

Parametri	Järjestys (rank)	
	Malli A	Malli B
Ikä hoidon alussa (vuosia)	1 (-ve)	1 (-ve)
GH-annos (logaritmi IU/kg/viikko)	2 (+ve)	3 (+ve)
Syntymäpaino (SDS)	3 (+ve)	6 (+ve)
Pituus – MPH (SDS)	4 (-ve)	5 (-ve)
Paino (SDS)	5 (+ve)	4 (+ve)
GH:n enimmäishuippu (logaritmi µg/l)	–	2 (-ve)

GH: kasvuhormoni, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapistees, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

Puberteetiaikainen kokonaiskasvu lapsilla, joilla on IGHD

Puberteetiaikainen kasvu edustaa n. 25 % postnataalisesta pituudesta ja on suurempi pojilla kuin tytöillä.⁹ Tiedot puberteetiaikaisen kokonaiskasvun ennustealgoritmien laatimiseksi saatiin 303 potilaalta (180 poikaa, 123 tyttöä), joilla on IGHD.⁸ Kaikkia oli hoidettu kasvuhormonilla vähintään 5 vuotta, joihin sisältyi vähintään 2 hoitovuotta ennen puberteettia ja vähintään 2 hoitovuotta puberteetin aikana. Puberteettinen kokonaiskasvu määriteltiin pituuserona (senttimetreissä) pituudessa puberteetin alkaessa ja lähellä aikuisuutta.

KIGS puberteetiaikaisen kokonaiskasvun ennustealgoritmi

Sukupuoli, ikä puberteetin alkaessa, pituuden ja MPH:n välinen ero sekä keskimääräinen kasvuhormoniannos puberteetin aikana korreloivat itsenäisesti

Taulukko 4. Puberteetiaikaista kokonaiskasvua ennustavien tekijöiden järjestys (rank) IGHD-potilailla. Muokattu Endocrine Society -yhteisön luvalla lähteestä Ranke *et al.*⁹ Luvan välittänyt Copyright Clearance Center, Inc.

Parametri	Järjestys (rank)
Sukupuoli: poika	1 (+ve)
Ikä puberteetin alussa (vuosia)	2 (-ve)
Pituus – MPH puberteetin alussa (SDS)	3 (-ve)
Keskimääräinen GH-annos puberteetin aikana (mg/kg/päivä)	4 (+ve)

GH: kasvuhormoni, IGHD: idiopaattinen kasvuhormonin puutos, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapistees, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

puberteetiaikaisen kasvunopeuden kanssa (**taulukko 4**). Tämä malli selitti 70 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 4,2 cm).

Algoritmit on validoitu 36 potilaalla, joita hoidettiin Saksan Tübingenin yliopistollisessa lastensairaalassa. Ennustetun kasvun ja todetun kasvun välillä ei ollut merkitseviä eroja.

Puberteetiaikainen kokonaiskasvu potilailla, joilla on IGHD – päivitetty luustoiän suhteen

Kasvunennustealgoritmit, jotka huomioivat luustoiän erillisenä ennustavana tekijänä, laadittiin 576 IGHD-potilaan (355 poikaa, 221 tyttöä) tietojen perusteella.¹⁰ Kaikkia potilaita oli hoidettu kasvuhormonilla vähintään viisi vuotta, joihin sisältyi vähintään kaksi hoitovuotta ennen puberteetin alkua.

KIGS puberteetiaikaisen kokonaiskasvun ennustealgoritmi

Puberteetiaikaista kokonaiskasvua ennustivat ikä puberteetin alkaessa, luustoiän viivästyminen puberteetin alussa, pituuden ja MPH:n välinen erotus puberteetin alussa sekä keskimääräinen kasvuhormoniannos puberteetin aikana (**taulukko 5**). Murrosikäisillä, joilla puberteetti oli käynnistetty/ylläpidetty, ei ollut eroa muihin murrosikäisiin. Ensimmäisen esipuberteettivuoden kasvuhormonivastemuuttujat eivät ennustaneet puberteetiaikaista kokonaiskasvua. Malli selitti 66 % poikien (standardipoikkeamavirhe 4,5 cm) ja 65 % tyttöjen (3,8 cm) puberteetiaikaisen kasvun vaihtelusta.

Taulukko 5. Puberteetiaikaista kokonaiskasvua ennustavien tekijöiden järjestys (rank) IGHD-potilailla. Muokattu lähteestä Ranke *et al.*¹⁰. ©2011, Karger Publishers, Basel, Sveitsi.

Parametri	Järjestys (rank)
Ikä puberteetin alussa (vuosia)	1 (-ve)
Luustoiän viivästyminen puberteetin alussa (vuosia)	2 (+ve)
Pituus – MPH puberteetin alussa (SDS)	3 (-ve)
Keskimääräinen GH-annos puberteetin aikana (mg/kg/päivä)	4 (+ve)

GH: kasvuhormoni, IGHD: idiopaattinen kasvuhormonin puutos, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapistees, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

Nämä algoritmit validoitiin 63 potilaalla, joilla on IGHD (44 poikaa, 19 tyttöä) ja jotka olivat mukana KIGS-tietokannassa.

3.2 Turnerin oireyhtymä

Turnerin oireyhtymää sairastavien esipuberteettisten tyttöjen kasvu

Ennustealgoritmit tehtiin käyttämällä tietoja, jotka saatiin 686 esipuberteettiselta potilaalta, jolla on Turnerin oireyhtymä.⁶

KIGS ensimmäisen vuoden ennustealgoritmi

Kasvuhormoniannos, ikä hoidon alkaessa, painon SDS, oksandrolonihoito, pituuden ja MPH:n välinen erotus sekä viikoittaisten injektioiden lukumäärä korreloivat itsenäisesti ensimmäisen vuoden kasvunopeuden kanssa (**taulukko 6**). Tämä malli selitti 46 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 1,26 cm).

KIGS toisen, kolmannen ja neljännen vuoden ennustealgoritmit

Hoitoa jatkettiin neljä vuotta vähintään 294 potilaalla. Näiden potilaiden tietoja käytettiin toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden kasvuennustealgoritmien luomiseen. Edellisen vuoden kasvunopeus, kasvuhormoniannos, iän ja painon SDS kunkin kasvukauden alussa ja oksandrolonihoito korreloivat kasvunopeuden kanssa toisena, kolmantena ja neljäntenä vuonna (**taulukko 6**). Mallit toiselle, kolmannelle ja neljännelle hoitovuodelle selittivät kukin 32 %, 29 % ja 30 % vaihtelusta kasvuvasteessa (standardipoikkeamavirheet 1,09 cm, 0,99 cm ja 1,01 cm).

Tilastollisesti merkitseviä eroja ennustetun ja todetun kasvun välillä ei ollut, kun algoritmit validoitiin kahden

kasvuhormonihoitoa saaneen Turner-kohortin tiedoilla. Kohortit olivat:

- 76 potilasta, jotka olivat mukana KIGS-tietokannassa, mutta joiden tietoja ei käytetty algoritmien luomisessa
- 81 potilasta yhdeltä klinikalta Saksan Tübingenissä.

Seuraava vastemalli ennusti myös kasvua tarkasti 5.–8. hoitovuoteen asti KIGS-tietokannan osajoukolle (n = 291), joka oli saanut kasvuhormonihoitoa ennen puberteettia.³

Turnerin oireyhtymää sairastavien tyttöjen kokonaiskasvu puberteetin aikana

Ennustealgoritmit tehtiin käyttämällä tietoja, jotka saatiin 419:ltä Turnerin oireyhtymää sairastavalta potilaalta.¹⁰

KIGS puberteetinaikaisen kokonaiskasvun ennustealgoritmi

Ikä puberteetin alkaessa, luustoiän viivästyminen puberteetin alkaessa, pituuden ja MPH:n välinen erotus puberteetin aikana ennustivat puberteetinaikaista kokonaiskasvua (**taulukko 7**). Tutkimuksissa ei havaittu eroja potilasryhmien välillä, joilla puberteetti oli alkanut spontaanisti ja joilla puberteetti oli käynnistetty. Malli selitti 68 % puberteettisen kasvun vaihteluista (standardipoikkeamavirhe 2,9 cm).

Nämä algoritmit validoitiin 44 potilaalla, joilla on Turnerin oireyhtymä ja jotka olivat KIGS-tietokannassa.

3.3 SGA

Prepuberteetti-iässä lyhytkasvuisten SGA-lasten kasvu

Ennustealgoritmit tehtiin käyttämällä 613 esipuberteettisen (408 poikaa, 205 tyttöä), pienenä raskauden keston nähden (SGA) syntyneen potilaan tietoja.⁷

Taulukko 6. Kasvunopeutta ennustavien tekijöiden järjestys (rank) ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen vuoden aikana potilailla, joilla on Turnerin oireyhtymä. Muokattu Endocrine Society -yhteisön luvalla lähteestä Ranke *et al.*⁶ Luvan välittänyt Copyright Clearance Center, Inc.

Parametri	Järjestys (rank)			
	Ensimmäinen vuosi (n = 686)	Toinen vuosi (n = 681)	Kolmas vuosi (n = 293)	Neljäs vuosi (n = 291)
GH-annos (ln IU/kg/viikko)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
Ikä GH-hoidon alussa (vuosia)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Paino (SDS)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
Oksandrolonihoito	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Pituus – MPH (SDS)	5 (-ve)	–	–	–
Annettujen injektioiden määrä viikkoa kohti	6 (+ve)	–	–	–
Kasvunopeus edellisen vuoden aikana (cm/vuosi)	–	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

GH: kasvuhormoni, ln: luonnollinen logaritmi, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapisteeet, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

Taulukko 7. Puberteetinaikaista kokonaiskasvua ennustavien tekijöiden järjestys (rank) Turner-potilailla. Muokattu lähteestä Ranke et al.¹⁰. ©2011, Karger Publishers, Basel, Sveitsi.

Parametri	Järjestys (rank)
Ikä puberteetin alussa (vuosia)	1 (-ve)
Luustoiän viivästyminen puberteetin alussa (vuosia)	2 (+ve)
Pituus – MPH puberteetin alussa (SDS)	3 (-ve)
Keskimääräinen GH-annos puberteetin aikana (mg/kg/päivä)	4 (+ve)

GH: kasvuhormoni, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapisteeet, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

KIGS ensimmäisen vuoden ennustealgoritmi

Kasvuhormoniannos, ikä hoidon alkaessa, painon SDS ja MPH:n SDS korreloivat itsenäisesti ensimmäisen vuoden kasvunopeuden kanssa (**taulukko 8**). Tämä malli selitti 52 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 1,3 cm).

KIGS toisen vuoden ennustealgoritmit

Toisen vuoden hoidolle luotiin kaksi ennustemallia kaksi vuotta hoidettujen 385 potilaan tiedoista. Malli A perustui samoihin neljään ennustetekijään kuin ensimmäisen vuoden malli. Malli B oli kolmen parametrin malli, johon sisältyi muuttujana myös edellisen vuoden kasvunopeus. Mallissa A ikä hoidon alussa, kasvuhormoniannos, painon SDS ensimmäisen vuoden kasvuhormonihoitoon jälkeen ja MPH:n SDS korreloivat toisen vuoden kasvunopeuden kanssa (**taulukko 8**). Tämä malli selitti 30 % kasvuvasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 1,1 cm). Mallissa B kasvunopeus ensimmäisen hoitovuoden aikana, ikä hoidon alussa ja kasvuhormoniannos korreloivat toisen vuoden kasvunopeuden kanssa (**taulukko 8**). Tämä malli selitti 34 % kasvuvasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 1,1 cm).

Taulukko 8. SGA-lasten kasvunopeutta ennustavien tekijöiden järjestys (rank) ensimmäisen ja toisen vuoden aikana. Muokattu Endocrine Society -yhteisön luvalla lähteestä Ranke et al.⁷. Luvan välittänyt Copyright Clearance Center, Inc.

Parametri	Järjestys (rank)		
	Ensimmäinen vuosi (n = 613)	Toinen vuosi (n = 385)	
		Malli A	Malli B
Ikä hoidon alussa (vuosia)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
GH-annos (mg/kg/päivä)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Paino (SDS)	3 (+ve)	3 (+ve)	–
MPH (SDS)	4 (+ve)	4 (+ve)	–
Kasvunopeus edellisen vuoden aikana (cm/vuosi)	–	–	1 (+ve)

GH: kasvuhormoni, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapisteeet, SGA: pieni gestaatioikään nähden, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

Algoritmit validoitiin KIGS-tietokannan potilasryhmällä (68 ensimmäisen vuoden mallissa ja 43 toisen vuoden mallissa), jonka tietoja ei ollut käytetty algoritmien luomiseen. Ennustetun kasvuvasteen ja todetun kasvuvasteen välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja.

SGA-potilaiden kokonaiskasvu

Vaikka lyhytkasvuisille SGA-lapsille on olemassa kahdelle ensimmäiselle esipuberteettivuodelle soveltuvia kasvunustemalleja,⁷ tarvitaan malleja lopullisen pituuskasvun ennustamiseksi. Uuden ennustemallin luomisessa kolmannelle esipuberteettiselle vuodelle käytettiin tietoja, jotka saatiin 317 lyhytkasvuiselta SGA-lapselta (72 % poikia).¹¹

KIGS kolmannen vuoden ennustealgoritmi

Edellisen vuoden kasvunopeus, ikä hoidon alussa, paino, MPH ja kasvuhormoniannos korreloivat kolmannen hoitovuoden kasvuvasteen kanssa (**taulukko 9**). Tämä malli selitti 33 % vasteen vaihtelusta (standardipoikkeamavirhe 1,0 cm).

Malli validoitiin käyttämällä tietoja 34 potilaasta, jotka olivat mukana KIGS-tietokannassa, mutta joiden tietoja ei käytetty algoritmien luomisessa.

KIGS neljännen vuoden ennustealgoritmi

Hoitoa jatkettiin täydet neljä vuotta 182 potilaalla (62 % poikia), mutta otos oli liian pieni ennustealgoritmin luomiseen neljännelle puberteettia edeltäneelle kasvuhormonihoitovuodelle. Kun IGHD-potilaiden neljännen hoitovuoden ennustemallia sovellettiin SGA-lapsille,^{5,11} ei todettu merkitsevää eroa havaitun ja ennustetun kasvun välillä, eli tätä mallia voidaan käyttää myös lyhytkasvuisiin SGA-potilaisiin.

KIGS puberteetinaikaisen kokonaiskasvun algoritmi

Yhteensä 59 lyhytkasvuista potilasta, jotka olivat syntyneet pieninä gestaatioikään nähden (SGA) (35 poikaa, 24 tyttöä) ja joita hoidettiin yhteensä vähintään viisi vuotta ja vähintään 2 vuotta ennen puberteetin alkua, otettiin mukaan puberteetinaikaisen kokonaiskasvun analyysiin.¹¹ Potilaiden määrä oli kuitenkin liian pieni ennustealgoritmin

Taulukko 9. Kolmannen vuoden kasvua ennustavien tekijöiden järjestys (rank) lyhytkasvuilla SGA-potilailla. Muokattu lähteestä Ranke et al.¹¹. ©2011, BioMed Centralin luvalla.

Parametri	Järjestys (rank)
Kasvunopeus edellisen vuoden aikana (cm/vuosi)	1 (+ve)
Ikä GH-hoidon alussa (vuosia)	2 (-ve)
Paino GH-hoidon alussa (SDS)	3 (+ve)
MPH (SDS)	4 (+ve)
GH-annos (mg/kg/päivä)	5 (+ve)

GH: kasvuhormoni, MPH: vanhempien laskennallinen keskipituus, SDS: standardipoikkeamapisteeet, SGA: pieni gestatioikään nähden, +ve: muuttuja korreloi positiivisesti kasvuvasteen kanssa, -ve: muuttuja korreloi negatiivisesti kasvuvasteen kanssa.

luomiseen, joten analyysissä käytettiin aiemmin IGHD-lapsia varten kehitettyä kokonaiskasvun mallia. Kun tätä mallia käytettiin, ei todettu merkitsevää eroa havaitun ja ennustetun kasvun välillä. Näin ollen tätä mallia voidaan käyttää myös lyhytkasvuisiin SGA-potilaisiin.

4. Viitteet

- 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.

