

# Az iGRO tudományos háttere

Az iGRO egy interaktív eszköz, amelynek segítségével az orvosok könnyebben mérhetik fel a növekedési ütemet olyan betegeknél, akik növekedési hormon (GH) kezelést kapnak. A következő oldalakon az iGRO általános áttekintését és tudományos hátterét olvashatja.

## 1. A növekedési előrejelzés fogalma

A GH-kezelésben részt vevő, növekedési zavarban szenvedő gyermekek növekedési üteme (növekedési válasza) jelentősen eltérhet. Ebből a növekedéskülönbségből jól látszik, hogy a GH-ra való reakciók lényegesen eltérhetnek – a beteg alapértékei és a kezelésre való fogékonysága alapján.<sup>1</sup> Ha az orvos nem veszi figyelembe ezeket a különbségeket, egyes betegek túl alacsony vagy szükségtelenül magas dózisu növekedési hormont kaphatnak, amelynek eredményeképp nem fogják elérni a célzott szülői középmagasságot (MPH), illetve előfordulhat, hogy az egyidejű betegségek és a nem megfelelő együttműködés nem kerülnek felismerésre.<sup>2</sup>

A beteg számára leghatékonyabb kezelési terv elkészítése komoly mindennapos kihívást jelenthet az orvosok számára.<sup>1</sup> A növekedés-előrejelzési modellek alkalmazása e döntésekben segít.<sup>2</sup>

### Alapvető terminológia

**Algoritmus:** olyan változók matematikai leírása, amelyek összefüggésben vannak a növekedési válasszal.<sup>3</sup>

**Válasz:** egy paraméter változása a kezelés hatására. Ez általában a dózistól függ, és a dózis-hatás görbével mennyiségileg kifejezhető.<sup>3</sup>

**Reakció:** az egyén természetes növekedési fogékonysága a növekedési hormonra. Ez a gyermek biológiai tulajdonságai alapján meghatározott előrejelzett növekedési válasz és a növekedési hormonra adott valódi válasz összehasonlításával számítható ki. A vártnál kisebb növekedési válasz azt jelzi, hogy a beteg hasonló korú, hasonló biológiai adottságokkal rendelkező gyermekekhez képest kevésbé reagál jól a növekedési hormonra.<sup>3</sup>

**Reakcióindex (IoR):** az egyén növekedési hormonra adott reakciójának mérőszáma.<sup>3</sup>

$$\text{IoR} = \frac{\text{(Valódi növekedési ütem} - \text{előrejelzett növekedési ütem)}}{\text{Az előrejelzett válasz hibaszórása (SD)}}$$

**Célzott szülői középmagasság:** a gyermek várható magassága a szülők magassága alapján. A szülői középmagasság (MPH) az egyén normál genetikai esélyeire vonatkozó hozzávetőleges érték, amelynek számítása a következő módon történik:

$$\text{A célmagasság standard deviációs értéke (SDS)} = \frac{\text{(apa magassági SDS} + \text{anya magassági SDS)}}{1,61^4}$$

## 2. iGRO: a személyre szabott optimalizációs eszköz a növekedési válasza vonatkozóan

Az iGRO olyan validált növekedés-előrejelzési algoritmusokat használ, amelyek alapját a világ legnagyobb, a GH-kezelésnek alávetett gyermekek adatait tartalmazó adatbázisa, a KIGS Pfizer Nemzetközi növekedési adatbázisa jelenti.<sup>5-11</sup> A KIGS mintegy 83 000 gyermek több mint 25 év alatt gyűjtött adatait tartalmazza.<sup>2</sup> Az iGRO a betegnek a mindennapi klinikai vizsgálatok során összegyűjtött általános tulajdonságai alapján állítja fel a növekedési előrejelzést (**1. táblázat**). A jelenleg elérhető modellek többek között a pubertáskor előtti és pubertáskori növekedést tartalmazzák idiopathiás növekedési hormon hiányban (IGHD) és Turner-szindrómában szenvedő gyermekeknél, illetve olyan alacsony gyermekeknél, akik a gesztációs időhöz képest kis súllyal (SGA) születtek. Ezen modellek érvényességét a nagyszámú betegcsoportokon végzett rekombináns GH-kezelések bizonyítják, az iGRO tudományos hátterét pedig a szakirodalom jelenti.<sup>5-12</sup> Az iGRO-modellek részleteiről, illetve azok fejlesztési és validálási folyamatairól alább talál részletes információt.

**1. táblázat** Az iGRO növekedés-előrejelzési algoritmusokhoz szükséges alapértékek és egyéb változók a GH-kezelés első évére vonatkozóan.

### A pubertáskor előtti évekből minimálisan meghatározandó változók<sup>5-8</sup>

- Születési dátum
- Nem
- Elsődleges diagnózis
- Születési súly
- Szülők magassága
- Magasság
- Testsúly
- Életkor a kezelés kezdetekor
- GH dózis

### A pubertáskor előtti évek során meghatározandó további változók

- Csak IGHD betegek esetén (opcionális)<sup>5,8</sup>
  - Maximum GH-csúcs
  - Gesztációs kor
- Csak Turner-szindrómás lányok esetén<sup>6,10</sup>
  - Oxandrolon-kezelés állapota
  - Hetente beadott injekciók száma

### Csak teljes pubertáskori növekedési előrejelzés esetén<sup>9,10</sup>

- Pubertalis állapot és a pubertás kezdetének életkora
- Csontkor a pubertás kezdetekor
- Magasság a pubertás kezdetekor
- Nem

GH, növekedési hormon; IGHD, idiopathiás növekedési hormon hiány.

### 3. Az algoritmusok összeállításának módszertana

A növekedés-előrejelzési algoritmusok alapját a KIGS-adatbázisban szereplő betegek adatai képezik. A betegek beválasztása az alábbi feltételek szerint történt.<sup>5-11</sup>

- A betegek 6–7 injekciós rekombináns emberi növekedési hormont kaptak hetente.
- IGHD: a maximum GH-csúcs értéke 10 µg/l alatti (legalább kettő standard teszt alapján), megfelelő születés kori mérettel.
- Turner-syndroma: kariotípus elemzés által megerősített diagnózis.
- SGA: gesztációs kor szerinti születési súly SDS értéke –1,28 alatt; legalább 30 hetes gesztációs kor és a maximum GH-csúcs 5 µg/l felett.

Az algoritmusok fejlesztése alapjául szolgáló betegadatok az eredeti publikációkban megtalálhatók.<sup>5-11</sup> A betegek akkor számítnak pubertáskorúnak, ha fiúk esetében a herék átlagos térfogata meghaladja a 3 ml-t, lányok esetében a mellfejlődés eléri vagy meghaladja a B2 stádiumot (Tanner) vagy a pubertást gyógyszeres úton beindították.

A növekedési ütemmel és a teljes pubertáskori növekedéssel összefüggésben lévő tényezők meghatározása többváltozós lineáris regresszió segítségével történt.

#### 3.1 IGHD

##### Pre-pubertás korú gyermekek növekedése IGHD esetén

Az előrejelzési algoritmusokat 593 pre-pubertás korú IGHD beteg adatai alapján állítottuk össze.<sup>5</sup>

##### KIGS elsőéves előrejelzési algoritmus

A vizsgálatok alapján az elsőéves növekedési ütemmel független módon korreláló tényezők a következők voltak: GH-csúcs, életkor, testsúly és GH dózis a kezelés kezdetekor,

**2. táblázat** Az IGHD betegségben szenvedő betegek növekedési ütemének első, második, harmadik és negyedik évre vonatkozó prediktorainak rangsora. A Ranke *et al.*<sup>5</sup> dokumentumból adaptálva, a The Endocrine Society engedélyével. Az engedélyt a Copyright Clearance Center, Inc. biztosította.

Paraméter	Pozíció				
	Első év (n = 593)		Második év (n = 573)	Harmadik év (n = 335)	Negyedik év (n = 180)
	+ GH-csúcs	– GH-csúcs			
Maximális GH-csúcs (µg/l)	1 (–)	–	–	–	–
Életkor a kezelés kezdetekor (év)	2 (–)	2 (–)	3 (–)	3 (–)	4 (–)
Magasság – MPH (SDS)	3 (–)	1 (–)	–	–	–
Testsúly (SDS)	4 (+)	5 (+)	2 (+)	2 (+)	1 (+)
GH dózis (NE/kg/hét)	5 (+)	4 (+)	4 (+)	4 (+)	3 (+)
Születési súly (SDS)	6 (+)	3 (+)	–	–	–
Növekedési ütem az előző évben (cm/év)	–	–	1 (+)	1 (+)	2 (+)

GH, növekedési hormon; IGHD, idiopathiás GH hiány; ln, természetes log; MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (–), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

a magasság és az MPH közötti különbség, illetve a születési súly (**2. táblázat**). A modell a válaszok közötti különbségek 61%-ára adott magyarázatot (hibaszórás [SD]: 1,46 cm). A modell a válaszok közötti különbségek 45%-ára adott magyarázatot még a maximum GH-csúcs kizárása mellett is (hibaszórás: 1,72 cm).

##### KIGS másod-, harmad- és negyedéves előrejelzési algoritmusok

A kezelést 4 évig folytatták, legalább 180 betegnél. A kezelés második, harmadik és negyedik évre vonatkozó növekedés-előrejelzési algoritmusok alapját ezeknek a betegeknek az adatai képezik. A másod-, harmad- és negyedéves növekedési ütemmel korreláló változók a következők voltak: életkor, GH dózis, testsúly a növekedési időszak kezdetén, illetve az előző évben tapasztalt növekedési ütem (**2. táblázat**). A második, harmadik és negyedik évre vonatkozó modellek a növekedési válasz eltéréseinek 40%-ára, 37%-ára és 30%-ára adtak magyarázatot (hibaszórás: 1,19 cm, 1,05 cm és 0,95 cm).

Az algoritmusok az IGHD betegségtől szenvedő, GH-kezelésnek alávetett, pre-pubertás korú betegek három csoportjának adatai alapján történő validálása során jelentős eltérést nem tapasztaltunk az előrejelzett és a megfigyelt növekedésre vonatkozóan. A csoportok a következő betegekből álltak:

- 237 beteg, akik részt vettek a KIGS-ben, de adataik az algoritmusok számításába nem számítottak bele
- 33 beteg a Tübingenben, Németországban található klinikáról
- 29 beteg az OZGROW ausztrál nemzeti növekedési adatbázisból.<sup>13</sup>

A negyedik évre vonatkozó válaszmodell is pontos növekedési előrejelzést adott a GH-kezelés pubertáskor előtti ötödiktől nyolcadik évre vonatkozóan a KIGS adatbázisban szereplő betegek egy részhez (n = 48).

## Pre-pubertás korú, nagyon fiatal gyermekek növekedése IGHD esetén

A GH-ra adott válasz a kezelés első évében a fiatalabb (< 3 év) betegek esetében általában nagyobb, mint az idősebb betegek esetében.<sup>8</sup> Ezért a nagyon fiatal betegek számára is létrehoztunk előrejelzési algoritmusokat, amelyek alapjául 265 0–3 éves, IGHD betegségben szenvedő gyermek (180 fiú, 85 lány) adata szolgált.<sup>8</sup>

### KIGS elsőéves előrejelzési algoritmus

A kezelés első évéhez két előrejelzési modellt fejlesztettünk ki. Az A modellben az elsőéves növekedési ütemmel korreláló tényezők a következők voltak: a magasság és az MPH közötti különbség, életkor, testsúly, születési súly, illetve a GH dózis (3. táblázat). Ez a modell a válaszok közötti különbségek 45%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 2,3 cm). A B modell paraméterei megegyeztek az A modellel, de ebben a modellben a maximum GH-csúcs is szerepelt prediktorként (3. táblázat). Ez a modell a válaszok közötti különbségek 54%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 2,1 cm). Bár az A és a B modell prediktorai ugyanazok voltak, mint az IGHD betegségben szenvedő pre-pubertás korú gyermekek esetében használt egyéb előrejelzési modelleknél, fontossági sorrendjük eltérő volt – a legjelentősebb különbséget az jelentette, hogy a GH dózis szerepe nagyobb volt ebben a fiatalabb csoportban.

**3. táblázat** Az idiopáthiás növekedési hormon (GH) hiányban szenvedő betegek növekedési ütemének (HV, height velocity) első évére vonatkozó prediktorok rangsora. A Ranke *et al.*<sup>8</sup> dokumentumból adaptálva, a The Endocrine Society engedélyével. Az engedélyt a Copyright Clearance Center, Inc. biztosította.

Paraméter	Pozíció	
	A modell	B modell
Életkor a kezelés kezdetekor (év)	1 (-)	1 (-)
GH dózis (log NE/kg/hét)	2 (+)	3 (+)
Születési súly (SDS)	3 (+)	6 (+)
Magasság – MPH (SDS)	4 (-)	5 (-)
Testsúly (SDS)	5 (+)	4 (+)
Maximális GH-csúcs (log µg/l)	-	2 (-)

MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (-), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

## Teljes pubertáskori növekedés gyermekeknél, IGHD esetén

A pubertás során történő növekedés nagysága a születés után elért teljes magasság 25%-át teszi ki, és a fiúknál nagyobb, mint a lányok esetében.<sup>9</sup> A teljes pubertáskori növekedésre vonatkozó előrejelzési algoritmusok összeállításához 303 IGHD betegségben szenvedő beteg (180 fiú, 123 lány) adatait használtuk fel.<sup>8</sup> Mindegyikőjüket legalább 5 évig kezelték GH-val, beleértve legalább 2 pubertáskor előtti évet, illetve minimum 2 pubertáskori évet. A teljes pubertáskori növekedés a pubertás kezdetekor mért magasság és a felnőttkorhoz közeli állapot magassága között mért különbség, cm-ben kifejezve.

### KIGS teljes pubertáskori növekedési előrejelzési algoritmus

A vizsgálatok alapján a pubertás során a növekedési ütemmel független módon korreláló tényezők a következők voltak: nem, életkor a pubertás kezdetekor, a magasság és az MPH közötti különbség, illetve

**4. táblázat** Az IGHD betegségben szenvedő betegek teljes pubertáskori növekedésére vonatkozó előrejelzéseinek rangsora. A Ranke *et al.*<sup>9</sup> dokumentumból adaptálva, a The Endocrine Society engedélyével. Az engedélyt a Copyright Clearance Center, Inc. biztosította.

Paraméter	Pozíció
Fiú	1 (+)
Életkor a pubertás kezdetekor (év)	2 (-)
Magasság – MPH a pubertás kezdetekor (SDS)	3 (-)
Átlag GH dózis a pubertás során (mg/kg/nap)	4 (+)

GH, növekedési hormon; IGHD, idiopáthiás GH hiány; MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (-), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

az átlagos GH dózis a pubertás során (4. táblázat). A modell a válaszok közötti különbségek 70%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 4,2 cm).

Az algoritmusok validálása 36 beteg bevonásával történt a Tübingenben, Németországban található gyermekkórházban. Az előrejelzett, illetve a valódi növekedés között jelentős eltérés nem mutatkozott.

## Az IGHD betegségben szenvedő betegek teljes pubertáskori növekedése – a csontkor szerepeltetésére vonatkozó frissítés

A csontkort mint független prediktort is tartalmazó növekedés-előrejelzési algoritmusokat 576 IGHD betegségben szenvedő beteg (355 fiú, 221 lány) adatai alapján állítottuk össze.<sup>10</sup> A betegeket legalább 5 évig kezelték GH-val, beleértve legalább 2 pubertás előtti évet.

### KIGS teljes pubertáskori növekedési előrejelzési algoritmus

A vizsgálatok a teljes pubertáskori növekedésre vonatkozóan a következő előrejelző tényezőket határozták meg: életkor a pubertás kezdetekor, csontkor elmaradása a pubertás kezdetekor, a magasság és az MPH közötti különbség a pubertás kezdetekor, illetve az átlagos GH dózis a pubertás során (5. táblázat). Nem okozott különbséget a serdülők eredményeiben, hogy a pubertást beindították-e/fenntartották-e esetükben, vagy sem. A pubertáskor előtti első év GH válaszparaméterei nem bizonyultak előrejelzőnek a teljes pubertáskori növekedésre vonatkozóan. A modell a fiúk és lányok pubertáskori növekedése eltéréseinek 66%-ára és 65%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 4,5 cm és 3,8 cm).

**5. táblázat** Az IGHD betegségben szenvedő betegek teljes pubertáskori növekedésére vonatkozó prediktorok rangsora. A Ranke *et al.*<sup>10</sup> dokumentumból engedélyezett formában adaptálva. ©2011, Karger Publishers, Basel, Svájc.

Paraméter	Pozíció
Életkor a pubertás kezdetekor (év)	1 (-)
Csontkor késedelmé a pubertás kezdetekor (év)	2 (+)
Magasság – MPH a pubertás kezdetekor (SDS)	3 (-)
Átlag GH dózis a pubertás során (mg/kg/nap)	4 (+)

GH, növekedési hormon; IGHD, idiopáthiás GH hiány; MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (-), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

Az algoritmusok validálását IGHD-ban szenvedő 63 beteg bevonásával végeztük (44 fiú, 19 lány), akik szerepeltek a KIGS adatbázisban.

## 3.2 Turner-syndroma

### Pre-pubertás korú lánygyermek növekedése Turner-syndroma esetén

Az előrejelzési algoritmusokat 686 pre-pubertás korú, Turner-syndromában szenvedő beteg adatai alapján állítottuk össze.<sup>6</sup>

#### KIGS elsőéves előrejelzési algoritmus

A vizsgálatok alapján az elsőéves növekedési ütemmel független módon korreláló tényezők a következők voltak: GH dózis, életkor a kezelés kezdetekor, testsúly SDS, oxandrolon-kezelés, a magasság és az MPH közötti különbség, illetve a hetente beadott injekciók száma (**6. táblázat**). Ez a modell a válaszok közötti különbségek 46%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 1,26 cm).

#### KIGS másod-, harmad- és negyedéves előrejelzési algoritmusok

A kezelést legalább 294 betegnél folytatták 4 évig. A kezelés második, harmadik és negyedik évre vonatkozó növekedés-előrejelzési algoritmusok alapját ezeknek a betegeknek az adatai képzik. A másod-, harmad- és negyedéves növekedési ütemmel korreláló változók a következők voltak: az előző évben tapasztalt növekedési ütem, GH dózis, életkor, illetve a testsúly SDS a vonatkozó növekedési időszak kezdetén és az oxandrolon-kezelés (**6. táblázat**). A második, harmadik és negyedik évre vonatkozó modellek a növekedési válasz eltéréseinek 32%-ára, 29%-ára és 30%-ára adtak magyarázatot (hibaszórás: 1,09 cm, 0,99 cm és 1,01 cm).

Az algoritmusoknak a Turner-syndromában szenvedő, GH-kezelésnek alávetett betegek két csoportjának adatai alapján történő validálása során statisztikailag szignifikáns

eltérést nem tapasztaltunk az előrejelzett és a megfigyelt növekedésre vonatkozóan.

A csoportok a következő betegekből álltak:

- 76 beteg, akik részt vettek a KIGS-ben, de adataik az algoritmusok számításába nem számítottak bele
- 81 beteg a Tübingenben, Németországban található klinikáról.

A következő válaszmodell is pontos növekedési előrejelzést adott a GH-kezelés pubertáskor előtti ötödiktől nyolcadik évére vonatkozóan a KIGS adatbázisban szereplő betegek egy részhez (n = 291).<sup>3</sup>

### Teljes pubertáskori növekedés lánygyermeknél Turner-syndroma esetén

Az előrejelzési algoritmusokat 419 Turner-syndromában szenvedő beteg adatai alapján állítottuk össze.<sup>10</sup>

#### KIGS teljes pubertáskori növekedési előrejelzési algoritmus

A vizsgálatok a teljes pubertáskori növekedésre vonatkozóan a következő előrejelző tényezőket határozták meg: életkor a pubertás kezdetekor, csontkor elmaradása a pubertás kezdetekor, a magasság és az MPH közötti különbség a pubertás kezdetekor, illetve az átlagos GH dózis a pubertás során (**7. táblázat**). Nem okozott különbséget a betegek eredményeiben, hogy a pubertás spontán módon indult, vagy azt beindították. A modell a pubertás alatti növekedésben tapasztalt különbségek 68%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 2,9 cm).

Az algoritmusok validálását Turner-syndromában szenvedő 44 beteg bevonásával végeztük, akik szerepeltek a KIGS adatbázisban.

## 3.3 SGA

### Alacsony, pre-pubertás korú gyermekek növekedése SGA esetén

Az előrejelzési algoritmusokat 613 pre-pubertás korú, SGA-val született beteg adatai alapján állítottuk össze (408 fiú, 205 lány).<sup>7</sup>

**6. táblázat** A Turner-syndroma betegségben szenvedő betegek növekedési ütemének első, második, harmadik és negyedik évre vonatkozó prediktorainak rangsora. A Ranke *et al.*<sup>6</sup> dokumentumból adaptálva, a The Endocrine Society engedélyével. Az engedélyt a Copyright Clearance Center, Inc. biztosította.

Paraméter	Pozíció			
	Első év (n = 686)	Második év (n = 681)	Harmadik év (n = 293)	Negyedik év (n = 291)
GH dózis (NE/kg/hét)	1 (+)	2 (+)	4 (+)	4 (+)
Életkor a GH-kezelés kezdetekor (év)	2 (-)	3 (-)	5 (-)	2 (-)
Testsúly (SDS)	3 (+)	5 (+)	3 (+)	5 (+)
Oxandrolon-kezelés	4 (+)	4 (+)	2 (+)	3 (+)
Magasság – MPH (SDS)	5 (-)	–	–	–
Hetente beadott injekciók száma	6 (+)	–	–	–
Növekedési ütem az előző évben (cm/év)	–	1 (+)	1 (+)	1 (+)

GH, növekedési hormon; ln, természetes log; MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (-), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

**7. táblázat** A Turner-szindróma betegségben szenvedő betegek teljes pubertáskori növekedésére vonatkozó prediktorok rangsora. A Ranke *et al.*<sup>10</sup> dokumentumból engedélyezett formában adaptálva. ©2011, Karger Publishers, Basel, Svájc.

Paraméter	Pozíció
Életkor a pubertás kezdetekor (év)	1 (-)
Csontkor elmaradása a pubertás kezdetekor (év)	2 (+)
Magasság – MPH a pubertás kezdetekor (SDS)	3 (-)
Átlag GH dózis a pubertás során (mg/kg/nap)	4 (+)

GH, növekedési hormon; MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (-), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

### KIGS elsőéves előrejelzési algoritmus

A vizsgálatok alapján az elsőéves növekedési ütemmel független módon korreláló tényezők a következők voltak: GH dózis, életkor a kezdéskor, testsúly SDS a kezdéskor, illetve MPH SDS (**8. táblázat**). A modell a válaszok közötti különbségek 52%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 1,3 cm).

### KIGS másodéves előrejelzési algoritmusok

A kezelés második évére vonatkozó két előrejelzési modell alapját ennek a körülbelül 2 évig kezelt 385 betegnek az adatai képzik. Az A modell alapját ugyanaz a négy prediktor adta, mint az elsőéves modell esetében, a B modell pedig egy háromparaméteres modell volt, amelyben szerepelt a kezelés előző évében tapasztalt növekedési ütem is. A második év növekedési ütemével korreláló változók az A modell esetében a következők voltak: életkor a kezelés kezdetekor, GH dózis, testsúly SDS 1 év GH után, illetve MPH SDS (**8. táblázat**). Ez a modell a növekedési válaszok közötti különbségek 30%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 1,1 cm). A második év növekedési ütemével korreláló változók a B modell esetében a következők voltak: növekedési ütem a kezelés első évében, életkor a kezelés kezdetekor, illetve a GH dózis (**8. táblázat**). Ez a modell a növekedési válaszok közötti különbségek 34%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 1,1 cm).

Az algoritmusok validálását olyan betegcsoport (68 személy az elsőéves modellre, illetve 43 személy

a másodéves modellre vonatkozóan) bevonásával végeztük, akik részt vettek a KIGS-ben, de adataik az algoritmusok számításába nem számítottak bele. Az előrejelzett, illetve a valódi növekedési válaszok között statisztikailag szignifikáns eltérés nem mutatkozott.

### Alacsony betegek teljes növekedése SGA esetén

Bár az SGA-val született, alacsony betegek esetében az első 2 pre-pubertás évre vonatkozóan már kifejlesztettük a növekedés-előrejelzési modelleket,<sup>7</sup> a modelleknek képeseknek kell lenniük a végső magasságig előrejelzést biztosítani. A harmadik pre-pubertás évre vonatkozó új előrejelzési modellhez 317 alacsony, SGA-val született gyermek (72% fiú) adatait használtuk fel.<sup>11</sup>

### KIGS harmadéves előrejelzési algoritmus

A kezelés harmadik évének növekedési válaszával korreláló tényezők a következők voltak: növekedési ütem az előző évben, életkor a kezelés kezdetekor, testsúly, MPH, illetve GH dózis (**9. táblázat**). Ez a modell a válaszok közötti különbségek 33%-ára adott magyarázatot (hibaszórás: 1,0 cm).

A modell validálását 34 olyan beteg bevonásával végeztük, akik részt vettek a KIGS-ben, de adataik az algoritmusok számításába nem számítottak bele.

### KIGS negyedéves előrejelzési algoritmus

A kezelést 182 beteg (62% fiú) bevonásával egy teljes negyedik éven át is folytattuk, de a kapott eredmény nem volt elegendő egy előrejelzési algoritmus összeállításához a GH-kezelés pubertáskor előtti negyedik évére vonatkozóan. Ugyanakkor amikor az IGHD betegségben szenvedő gyermekeknél alkalmazott, negyedik évre vonatkozó előrejelzési modellt az SGA-val született betegeknek alkalmaztuk,<sup>5,11</sup> az aktuális és az előrejelzett növekedés között nem volt jelentős különbség, ami arra a következtetésre vezet, hogy a modell alkalmazható a csökkent testmagasságú, SGA-val született betegek esetében.

### KIGS teljes pubertáskori növekedési algoritmus

A teljes pubertáskori növekedésre vonatkozó elemzésbe összesen 59 olyan alacsony, SGA-val született beteget vontunk be (35 fiú, 24 lány), akiket összesen legalább 5 évig kezeltek, és legalább 2 évig a pubertás kezdete előtt.<sup>11</sup> A betegek száma nem volt elegendő az előrejelzési algoritmus

**8. táblázat** Az SGA-val született gyermekek növekedési ütemének első és második évre vonatkozó prediktorainak rangsora. A Ranke *et al.*<sup>7</sup> dokumentumból adaptálva, a The Endocrine Society engedélyével. Az engedélyt a Copyright Clearance Center, Inc. biztosította.

Paraméter	Pozíció		
	Első év (n = 613)	Második év (n = 385)	
		A modell	B modell
Életkor a kezelés kezdetekor (év)	2 (-)	1 (-)	2 (-)
GH dózis (mg/kg/nap)	1 (+)	2 (+)	3 (+)
Testsúly (SDS)	3 (+)	3 (+)	-
MPH (SDS)	4 (+)	4 (+)	-
Növekedési ütem az előző évben (cm/év)	-	-	1 (+)

GH, növekedési hormon; MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; SGA, Gestatiós időhöz képest kicsi magzat; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (-), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

**9. táblázat** Az SGA-val született alacsony betegek harmadéves növekedésére vonatkozó prediktorainak rangsora. A Ranke *et al.*<sup>11</sup> dokumentumból engedélyezett formában adaptálva. ©2011, a licenc tulajdonosa: BioMed Central.

Paraméter	Pozíció
Növekedési ütem az előző évben (cm/év)	1 (+)
Életkor a GH-kezelés kezdetekor (év)	2 (-)
Testsúly a GH-kezelés kezdetekor (SDS)	3 (+)
MPH (SDS)	4 (+)
GH dózis (mg/kg/nap)	5 (+)

GH, növekedési hormon; MPH, szülői középmagasság; SDS, standard szórás érték; SGA, Gestatiós időhöz képest kicsi magzat; (+), a változó pozitívan korrelált a növekedési válasszal; (-), a változó negatívan korrelált a növekedési válasszal.

kialakításához, ezért a korábban az IGHD betegségben szenvedő gyermekek teljes pubertáskori növekedéséhez kifejlesztett modellt alkalmaztuk. Az aktuális és az előrejelzett növekedés között nem volt jelentős különbség, ami arra a következtetésre vezet, hogy a modell alkalmazható a csökkent testmagasságú, SGA-val született betegek esetében.

## 4. Irodalomjegyzék

- 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.

