

De wetenschap achter iGRO

iGRO is een interactief hulpmiddel dat artsen helpt bij het evalueren van groeieresultaten bij patiënten die een behandeling met groeihormoon (GH) ontvangen. Deze pagina's bieden een overzicht van de concepten en wetenschappelijke basis die aan iGRO ten grondslag liggen.

1. Het concept van groeivoorspelling

De verandering in snelheid van de lengtegroei die wordt geïnduceerd door GH-behandelingen (de groeirespons), kan aanzienlijk verschillen bij kinderen met groeistoornissen. Dit verschil in groei hangt samen met verschillen in respons op GH en is afhankelijk van de basiskenmerken van de patiënt en de gevoeligheid voor de behandeling.¹ Als er geen rekening wordt gehouden met deze verschillen, is het mogelijk dat sommige patiënten een te lage of een onnodig hoge dosis GH ontvangen, dat ze de streeflengte op basis van gemiddelde ouderlengte (MPH) niet bereiken en dat bijkomende ziekten of ontoereikende therapietrouw niet worden herkend.²

Het is voor artsen een grote uitdaging om de meest effectieve behandelingsstrategie te bepalen.¹ Groeipredictiemodellen kunnen hierbij helpen.²

Belangrijke terminologie

Algoritme: een wiskundige beschrijving van variabelen die verband houden met groeirespons.³

Respons: de wijziging in een parameter als gevolg van behandeling. Dit is over het algemeen afhankelijk van de gebruikte dosering en kan worden gekwantificeerd in een dosis-responscurve.³

Responsiveness (gevoeligheid): de aangeboren capaciteit van een individu om te groeien als reactie op groeihormoon. Dit wordt geëvalueerd door de voorspelde groeirespons van een kind op basis van zijn/haar biologische eigenschappen te vergelijken met zijn/haar werkelijke reactie op GH. Een groeirespons die kleiner is dan verwacht, geeft aan dat de patiënt minder sterk op GH reageert dan andere kinderen van dezelfde leeftijd en met dezelfde biologische eigenschappen.³

Index of Responsiveness (IoR, gevoeligheidsindex): de meting van de aangeboren capaciteit van een individu om te groeien als reactie op groeihormoon.³

$$\text{IoR} = \frac{(\text{Werkelijke snelheid van de lengtegroei} - \text{voorspelde snelheid van de lengtegroei})}{\text{Fout bij standaarddeviatie (SD) van voorspelde respons}}$$

Streeflengte op basis van gemiddelde ouderlengte: de voorspelde lengte van een kind op basis van de lengte van de ouders. De gemiddelde ouderlengte (MPH) geeft een schatting van het normale genetische potentieel van een individu en wordt als volgt berekend:

$$\text{Streeflengte standaarddeviatiescore (SDS)} = (\text{lengte-SDS van de vader} + \text{lengte-SDS van de moeder})/1,61^4$$

2. iGRO: het geïndividualiseerde hulpmiddel voor groeirespons optimalisatie

iGRO maakt gebruik van groeipredictiealgoritmen die zijn gebaseerd op gegevens uit de grootste database ter wereld van kinderen die met groeihormoon zijn behandeld, de KIGS (internationale groeidatabase van Pfizer).⁵⁻¹¹ Deze database bevat groeigegevens van circa 83.000 kinderen, verzameld over een periode van 25 jaar.² iGRO biedt groeivoorspellingen op basis van gegevens die worden verzameld in de routinematige klinische praktijk (Tabel 1). De huidige beschikbare modellen bevatten algoritmen voor prepuberale en puberale groei bij kinderen met idiopathische groeihormoondeficiëntie (IGHD), kinderen met het syndroom van Turner en kleine kinderen die te licht of te klein voor de zwangerschapsduur (SGA) zijn geboren. De geldigheid van deze modellen is aangetoond in grote groepen patiënten en de wetenschappelijke basis voor iGRO kan worden gevonden in de wetenschappelijke literatuur.⁵⁻¹² Meer informatie over iGRO-modellen en de ontwikkeling en validatie ervan vindt u hieronder.

Tabel 1. Basisgegevensset en aanvullende variabelen die zijn vereist voor groeipredictiealgoritmen van iGRO voor het eerste jaar van de GH-therapie.

Minimale set van variabelen die zijn vereist tijdens de jaren vóór de puberteit⁵⁻⁸

- Geboortedatum
- Geslacht
- Primaire diagnose
- Geboortegewicht
- Lengte van ouders
- Lengte
- Gewicht
- Leeftijd bij start van behandeling
- Dosis groeihormoon

Aanvullende variabelen die zijn vereist tijdens de jaren vóór de puberteit

- Alleen voor kinderen met IGHD (optioneel)^{5,8}
 - Maximale GH-piekwaarde
 - Zwangerschapsduur
- Alleen voor meisjes met het syndroom van Turner^{6,10}
 - Status van behandeling met oxandrolon
 - Aantal injecties per week

Alleen voor voorspellingen van de totale puberale groei^{9,10}

- Puberteitsstadium en startleeftijd
- Botleeftijd bij start van puberteit
- Lengte bij start van puberteit
- Geslacht

GH, groeihormoon; IGHD, idiopathische GH-deficiëntie.

3. Methodologie van algoritmeontwikkeling

Bij het genereren van groeipredictiealgoritmen werd gebruikgemaakt van gegevens van patiënten uit de KIGS-database. Hierbij werden de volgende insluitingscriteria voor patiënten gebruikt.⁵⁻¹¹

- Patiënten ontvingen 6-7 injecties met recombinant menselijk groeihormoon per week.
- IGHD: maximale GH-piekwaarde lager dan 10 µg/l (in ten minste twee standaardtests) en een juiste omvang bij de geboorte.
- Syndroom van Turner: diagnose bevestigd door karyotypeanalyse.
- SGA: SDS geboortegewicht voor de zwangerschapsduur lager dan -1,28, zwangerschapsduur van ten minste 30 weken en maximale GH-piekwaarde hoger dan 5 µg/l.

De eigenschappen van de patiënten wiens gegevens zijn gebruikt bij de ontwikkeling van de modellen zijn te vinden in de originele publicaties.⁵⁻¹¹ Patiënten werden gedefinieerd als puberaal als het gemiddelde testikelvolume bij jongens hoger was dan 3 ml, de borstontwikkeling bij meisjes gelijk aan of hoger was dan stadium B2 (Tanner), of als de puberteit farmacologisch was geïnduceerd.

Factoren die verband houden met de snelheid van de lengtegroei of de totale lengtetoeename tijdens de puberteit werden geïdentificeerd met behulp van meervoudige lineaire regressie.

3.1 IGHD

Groei bij prepuberale kinderen met IGHD

Voor voorspellende algoritmen werden gegevens van 593 prepuberale patiënten met IGHD gebruikt.⁵

KIGS Algoritme voor voorspellingen in het eerste jaar

GH-piekwaarde, leeftijd, lichaamsgewicht en GH-dosis bij de start van de behandeling, het verschil tussen lengte en

MPH, en geboortegewicht bleken onafhankelijk verband te houden met de snelheid van de lengtegroei in het eerste jaar (**Tabel 2**). Het model gaf een verklaring voor 61% van de variabiliteit van de respons (fout standaarddeviatie [SD], 1,46 cm). Als de maximale GH-piekwaarde wordt uitgesloten, verklaart het model nog steeds 45% van de variabiliteit van de respons (fout SD, 1,72 cm).

KIGS Algoritmen voor voorspellingen in het tweede, derde en vierde jaar

De behandeling werd gedurende 4 jaar voortgezet bij minstens 180 patiënten. Met de gegevens van deze patiënten konden predictiealgoritmen worden opgesteld voor het tweede tot en met het vierde jaar van de behandeling. Leeftijd, GH-dosis, lichaamsgewicht bij de start van de groeiperiode en de snelheid van de lengtegroei in het voorafgaande jaar waren de variabelen die verband hielden met de snelheid van de lengtegroei in het tweede, derde en vierde jaar (**Tabel 2**). De modellen voor het tweede tot en met het vierde behandelingsjaar verklaarden respectievelijk 40%, 37% en 30% van de variabiliteit in groeirespons (fout SD's, 1,19 cm, 1,05 cm en 0,95 cm).

Er werden geen significante statistische verschillen waargenomen tussen de voorspelde en geobserveerde groei op het moment waarop de algoritmen werden gevalideerd aan de hand van gegevens van drie groepen prepuberale patiënten met IGHD die met groeihormoon werden behandeld. Deze groepen waren als volgt samengesteld:

- 237 patiënten die waren geregistreerd in KIGS maar niet werden gebruikt bij de ontwikkeling van de algoritmen
- 33 patiënten van een ziekenhuis in Tübingen, Duitsland
- 29 patiënten die waren geregistreerd in OZGROW, de Australische nationale groeidatabase.¹³

Het vierjarige responsmodel gaf ook nauwkeurige prospectieve groeivoorspellingen voor het vijfde tot en met het achtste prepuberale jaar van GH-behandelingen in een subset van patiënten in de KIGS-database (n = 48).

Tabel 2. Rang van voorspellende factoren van snelheid lengtegroei in het eerste, tweede, derde en vierde jaar bij patiënten met IGHD. Gebaseerd op Ranke *et al.*⁵ met toestemming van The Endocrine Society. Toestemming verkregen via Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rang				
	Eerste jaar (n = 593)		Tweede jaar (n = 573)	Derde jaar (n = 335)	Vierde jaar (n = 180)
	+ GH-piekwaarde	- GH-piekwaarde			
Maximale GH-piekwaarde (in µg/l)	1 (-ve)	-	-	-	-
Leeftijd bij start van therapie (jaren)	2 (-ve)	2 (-ve)	3 (-ve)	3 (-ve)	4 (-ve)
Lengte - MPH (SDS)	3 (-ve)	1 (-ve)	-	-	-
Lichaamsgewicht (SDS)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
GH-dosis (in IU/kg/week)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Geboortegewicht (SDS)	6 (+ve)	3 (+ve)	-	-	-
Snelheid lengtegroei tijdens voorafgaand jaar (cm/jaar)	-	-	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

GH, groeihormoon; IGHD, idiopathische GH-deficiëntie; ln, natuurlijk logaritme; MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

Groei bij zeer jonge, prepuberale kinderen met IGHD

De respons op GH in het eerste behandelingsjaar is doorgaans groter bij jongere patiënten (< 3 jaar) dan bij oudere patiënten.⁸ Daarom zijn er ook voor erg jonge patiënten predictiealgoritmen ontwikkeld met gegevens van 265 kinderen (180 jongens, 85 meisjes) met IGHD in de leeftijd van 0 tot 3 jaar.⁸

KIGS Algoritme voor voorspellingen in het eerste jaar

Voor het eerste behandelingsjaar zijn er twee predictiemodellen opgesteld. Voor model A bleek het verschil tussen lengte en MPH, leeftijd, lichaamsgewicht, geboortegewicht en GH-dosis verband te houden met de snelheid van de lengtegroei in het eerste jaar (**Tabel 3**). Dit model gaf een verklaring voor 45% van de variabiliteit van de respons (fout SD, 2,3 cm). Model B was gebaseerd op dezelfde parameters als model A, maar bevatte ook maximale GH-piekwaarde als voorspellende factor (**Tabel 3**). Dit model verklaart 54% van de variabiliteit van de respons (fout SD, 2,1 cm). Terwijl de voorspellende factoren in model A en B dezelfde waren als in andere predictiemodellen voor prepuberale kinderen met IGHD, verschilde de belangrijkheid. Met name de bijdrage van de GH-dosis was hoger bij deze jongere groep.

Tabel 3. Rang van voorspellende factoren van snelheid lengtegroei (HV) in het eerste jaar bij patiënten met idiopathische groeihormoondeficiëntie (IGHD). Gebaseerd op Ranke *et al.*⁸ met toestemming van The Endocrine Society. Toestemming verkregen via Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rang	
	Model A	Model B
Leeftijd bij start van behandeling (jaren)	1 (-ve)	1 (-ve)
GH-dosis (log IU/kg/week)	2 (+ve)	3 (+ve)
Geboortegewicht (SDS)	3 (+ve)	6 (+ve)
Lengte – MPH (SDS)	4 (-ve)	5 (-ve)
Lichaamsgewicht (SDS)	5 (+ve)	4 (+ve)
Maximale GH-piekwaarde (log µg/l)	–	2 (-ve)

MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

Totale puberale groei bij kinderen met IGHD

De mate van groei tijdens de puberteit is verantwoordelijk voor circa 25% van de totale postnatale lengte en is groter bij jongens dan bij meisjes.⁹ Gegevens voor de ontwikkeling van predictiealgoritmen voor totale prepuberale groei werden verkregen via 303 patiënten (180 jongens, 123 meisjes) met IGHD.⁸ Deze zijn allemaal ten minste 5 jaar lang behandeld met groeihormoon, waaronder minimaal 2 jaar vóór de puberteit, en minimaal 2 jaar tijdens de puberteit. De totale puberale groei werd gedefinieerd als het verschil (in cm) tussen de lengte aan het begin van de puberteit en de lengte als bijna-volwassene.

KIGS Predictiealgoritme voor totale puberale groei

Geslacht, leeftijd bij aanvang puberteit, het verschil tussen lengte en MPH, en gemiddelde GH-dosis tijdens de puberteit bleken onafhankelijk verband te houden met de snelheid van de lengtegroei tijdens de puberteit (**Tabel 4**). Dit model verklaart 70% van de variabiliteit van de respons (fout SD, 4,2 cm).

Tabel 4. Rang van voorspellende factoren voor totale puberale groei bij patiënten met IGHD. Gebaseerd op Ranke *et al.*⁹ met toestemming van The Endocrine Society. Toestemming verkregen via Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rang
Mannelijk geslacht	1 (+ve)
Leeftijd bij start van puberteit (jaren)	2 (-ve)
Lengte – MPH bij start van puberteit (SDS)	3 (-ve)
Gemiddelde GH-dosis tijdens puberteit (mg/kg/dag)	4 (+ve)

GH, groeihormoon; IGHD, idiopathische GH-deficiëntie; MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

De algoritmen werden gevalideerd bij 36 patiënten van het academisch kinderziekenhuis in Tübingen, Duitsland. Er was geen significant verschil tussen de voorspelde en de werkelijke groei.

Totale puberale groei bij patiënten met IGHD – bijgewerkt met toevoeging van botleeftijd

Groeipredictiealgoritmen, met botleeftijd als onafhankelijke voorspeller, werden opgesteld met behulp van gegevens van 576 patiënten (355 jongens, 221 meisjes) met IGHD.¹⁰ Alle patiënten waren gedurende ten minste 5 jaar behandeld met groeihormoon, waaronder minimaal 2 jaar vóór de start van de puberteit.

KIGS Predictiealgoritme voor totale puberale groei

Leeftijd bij start van puberteit, vertraagde botleeftijd bij start van puberteit, het verschil tussen lengte en MPH SDS bij start van puberteit en de gemiddelde GH-dosis tijdens puberteit bleken voorspellende factoren te zijn voor de totale puberale groei (**Tabel 5**). Er was geen verschil tussen adolescenten met of zonder geïnduceerde/ gehandhaafde puberteit. Responsparameters van het eerste prepuberale jaar met GH bleken geen voorspellende waarde te hebben voor de totale puberale groei. Het model geeft een verklaring voor respectievelijk 66% en 65% van de variabiliteit van puberale groei voor jongens en meisjes (fout SD's, 4,5 cm en 3,8 cm).

Tabel 5. Rang van voorspellende factoren voor totale puberale groei bij patiënten met IGHD. Gebaseerd op Ranke *et al.*¹⁰ met toestemming. ©2011, Karger Publishers, Basel, Zwitserland.

Parameter	Rang
Leeftijd bij start van puberteit (jaren)	1 (-ve)
Vertraagde botleeftijd bij start van puberteit (jaren)	2 (+ve)
Lengte – MPH bij start van puberteit (SDS)	3 (-ve)
Gemiddelde GH-dosis tijdens puberteit (mg/kg/dag)	4 (+ve)

GH, groeihormoon; IGHD, idiopathische GH-deficiëntie; MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

De algoritmen werden gevalideerd bij 63 patiënten met IGHD (44 jongens, 19 meisjes) die waren geregistreerd in KIGS.

3.2 Syndroom van Turner

Groei bij prepuberale meisjes met het syndroom van Turner

Voor predictiealgoritmen werden gegevens van 686 prepuberale patiënten met het syndroom van Turner gebruikt.⁶

KIGS Algoritme voor voorspellingen in het eerste jaar

GH-dosis, leeftijd bij de start van de behandeling, SDS lichaamsgewicht, therapie met oxandrolon, verschil tussen SDS lengte en MPH-SDS en het aantal wekelijkse injecties bleken onafhankelijk verband te houden met de snelheid van de lengtegroei in het eerste jaar (**Tabel 6**). Dit model verklaart 46% van de variabiliteit van de respons (fout SD, 1,26 cm).

KIGS Algoritmen voor voorspellingen in het tweede, derde en vierde jaar

De behandeling werd gedurende 4 jaar voortgezet bij tenminste 294 patiënten. Met de gegevens van deze patiënten konden predictiealgoritmen worden opgesteld voor het tweede tot en met het vierde jaar van de behandeling. De snelheid van de lengtegroei in het voorafgaande jaar, GH-dosis, leeftijd en gewicht SDS bij de start van de desbetreffende groeiperiode en therapie met oxandrolon waren de variabelen die verband hielden met de snelheid van de lengtegroei in het tweede, derde en vierde jaar (**Tabel 6**). De modellen voor het tweede tot en met het vierde behandelingsjaar verklaarden respectievelijk 32%, 29% en 30% van de variabiliteit in groeirespons (fout SD's, 1,09 cm, 0,99 cm en 1,01 cm).

Er werden geen significante statistische verschillen waargenomen tussen de voorspelde en geobserveerde groei op het moment waarop de algoritmen werden gevalideerd aan de hand van gegevens van twee groepen patiënten met het syndroom van Turner die met

groeihormoon werden behandeld. Deze groepen waren als volgt samengesteld:

- 76 patiënten die waren geregistreerd in KIGS maar niet werden gebruikt bij de ontwikkeling van de algoritmen
- 81 patiënten van een ziekenhuis in Tübingen, Duitsland

Het volgende responsmodel gaf ook nauwkeurige prospectieve groeivoorspellingen voor het vijfde tot en met het achtste prepuberale jaar van GH-behandeling in een subset van patiënten in de KIGS-database (n = 291).³

Totale puberale groei bij meisjes met het syndroom van Turner

Voor de voorspellende algoritmen werden gegevens van 419 patiënten met het syndroom van Turner gebruikt.¹⁰

KIGS Predictiealgoritme voor totale puberale groei

Leeftijd bij start van puberteit, vertraagde botleeftijd bij start van puberteit, het verschil tussen lengte en MPH bij start van puberteit en gemiddelde GH-dosis tijdens puberteit bleken voorspellende factoren te zijn voor de totale puberale groei (**Tabel 7**). Er was geen verschil tussen patiënten met spontane of geïnduceerde puberteit. Het model verklaart 68% van de variabiliteit van puberale groei (fout SD, 2,9 cm).

De algoritmen werden gevalideerd bij 44 patiënten met het syndroom van Turner die waren geregistreerd in KIGS.

3.3 SGA

Groei bij kleine prepuberale kinderen die SGA zijn geboren

Voor voorspellende algoritmen werden gegevens gebruikt van 613 prepuberale patiënten (408 jongens, 205 meisjes) die SGA zijn geboren.⁷

Tabel 6. Rang van voorspellende factoren voor snelheid van de lengtegroei in het eerste, tweede, derde en vierde jaar bij patiënten met het syndroom van Turner. Gebaseerd op Ranke *et al.*⁶ met toestemming van The Endocrine Society. Toestemming verkregen via Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rang			
	Eerste jaar (n = 686)	Tweede jaar (n = 681)	Derde jaar (n = 293)	Vierde jaar (n = 291)
GH-dosis (in IU/kg/week)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
Leeftijd bij start van GH-therapie (jaren)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Lichaamsgewicht (SDS)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
Therapie met oxandrolon	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Lengte – MPH (SDS)	5 (-ve)	–	–	–
Aantal injecties per week	6 (+ve)	–	–	–
Snelheid lengtegroei tijdens voorafgaand jaar (cm/jaar)	–	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

GH, groeihormoon; ln, natuurlijk logaritme; MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

Tabel 7. Rang van voorspellende factoren voor totale puberale groei bij patiënten met het syndroom van Turner. Gebaseerd op Ranke et al.¹⁰ met toestemming. ©2011, Karger Publishers, Basel, Zwitserland.

Parameter	Rang
Leeftijd bij start van puberteit (jaren)	1 (-ve)
Vertraagde botleeftijd bij start van puberteit (jaren)	2 (+ve)
Lengte – MPH bij start van puberteit (SDS)	3 (-ve)
Gemiddelde GH-dosis tijdens puberteit (mg/kg/dag)	4 (+ve)

GH, groeihormoon; MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

KIGS Algoritme voor voorspellingen in het eerste jaar

GH-dosis, leeftijd bij start, SDS gewicht bij start en SDS MPH bleken onafhankelijk verband te houden met de snelheid van de lengtegroei in het eerste jaar (**Tabel 8**). Het model verklaart 52% van de variabiliteit van de respons (fout SD, 1,3 cm).

KIGS Algoritmen voor voorspellingen in het tweede jaar

Op basis van de gegevens van 385 patiënten die gedurende 2 jaar werden behandeld, konden twee predictiemodellen voor het tweede behandelingsjaar worden opgesteld. Model A is gebaseerd op dezelfde vier voorspellende factoren als het model voor het eerste jaar, terwijl model B gebaseerd is op drie parameters waarin ook de snelheid van de lengtegroei in het voorafgaande behandelingsjaar is meegenomen. Voor model A waren de leeftijd bij de start van de behandeling, GH-dosis, SDS gewicht na 1 jaar GH en SDS MPH de variabelen die verband hielden met de snelheid van de lengtegroei in het tweede jaar (**Tabel 8**). Dit model verklaart 30% van de variabiliteit in groeirespons (fout SD, 1,1 cm). Voor model B waren de snelheid van de lengtegroei tijdens het eerste behandelingsjaar, leeftijd bij de start van de behandeling en GH-dosis de variabelen die verband hielden met de snelheid van de lengtegroei in het tweede jaar (**Tabel 8**). Dit model verklaart 34% van de variabiliteit in groeirespons (fout SD, 1,1 cm).

De algoritmen werden gevalideerd in een patiëntengroep (68 voor het model voor het eerste jaar en 43 voor het model voor het tweede jaar) die waren geregistreerd in

KIGS, maar niet werden gebruikt voor de ontwikkeling van de algoritmen. Er werden geen significante statistische verschillen waargenomen tussen de voorspelde en geobserveerde groeiresponsen.

Totale groei bij kleine patiënten die SGA zijn geboren

Hoewel er al groeipredictiemodellen zijn ontwikkeld voor de eerste 2 prepuberale jaren bij kleine patiënten die SGA zijn geboren,⁷ zijn er modellen nodig voor de voorspelling van groei tot aan de uiteindelijke lengte. Gegevens van 317 kleine kinderen die SGA zijn geboren (72% jongens) werden gebruikt voor de ontwikkeling van een nieuw predictiemodel voor het derde prepuberale jaar.¹¹

KIGS Algoritme voor voorspellingen in het derde jaar

Snelheid van lengtegroei in het voorafgaande jaar, leeftijd bij start van behandeling, lichaamsgewicht, MPH en GH-dosis bleken onafhankelijk verband te houden met de groeirespons tijdens het derde behandelingsjaar (**Tabel 9**). Dit model verklaart 33% van de variabiliteit van de respons (fout SD, 1,0 cm).

Het model werd gevalideerd op basis van gegevens van 34 patiënten die waren geregistreerd in KIGS maar niet werden gebruikt bij de ontwikkeling van de algoritmen.

KIGS Algoritme voor voorspellingen in het vierde jaar

Behandeling werd voortgezet voor een volledig vierde jaar bij 182 patiënten (62% jongens), maar de aantallen waren te klein om een predictiealgoritme te ontwikkelen voor het vierde prepuberale jaar met GH-therapie. Hiervoor in de plaats werd voor de patiënten die SGA waren geboren, het eerder ontwikkelde predictiemodel voor het vierde jaar voor kinderen met IGHD gebruikt.^{5,11} Er werden geen significante verschillen waargenomen tussen de voorspelde en geobserveerde groei met dit model. Dit betekent dat het kan worden gebruikt voor kleine patiënten die SGA zijn geboren.

KIGS Algoritme voor totale puberale groei

De analyse van de totale puberale groei is gebaseerd op 59 kleine patiënten die SGA zijn geboren (35 jongens, 24 meisjes) en die gedurende ten minste 5 jaar, en minimaal 2 jaar vóór de start van de puberteit, werden behandeld.¹¹ De aantallen waren te klein om een predictiealgoritme te ontwikkelen, maar hiervoor in de plaats werd het eerdere model voor totale puberale groei bij kinderen met

Tabel 8. Rang van voorspellende factoren van snelheid lengtegroei in het eerste en tweede jaar bij kinderen met SGA. Gebaseerd op Ranke et al.⁷ met toestemming van The Endocrine Society. Toestemming verkregen via Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rang		
	Eerste jaar (n = 613)	Tweede jaar (n = 385)	
		Model A	Model B
Leeftijd bij start van behandeling (jaren)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
GH-dosis (mg/kg/dag)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Lichaamsgewicht (SDS)	3 (+ve)	3 (+ve)	-
MPH (SDS)	4 (+ve)	4 (+ve)	-
Snelheid lengtegroei tijdens voorafgaand jaar (cm/jaar)	-	-	1 (+ve)

GH, groeihormoon; MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; SGA, te klein of te licht voor de zwangerschapsduur; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

Tabel 9. Rang van voorspellende factoren voor groei in het derde jaar bij kleine patiënten die SGA zijn geboren. Gebaseerd op Ranke et al.¹¹ met toestemming. ©2011, gelicentieerd door BioMed Central.

Parameter	Rang
Snelheid lengtegroei tijdens voorafgaand jaar (cm/jaar)	1 (+ve)
Leeftijd bij start van GH-therapie (jaren)	2 (-ve)
Gewicht bij start van GH-therapie (SDS)	3 (+ve)
MPH (SDS)	4 (+ve)
GH-dosis (mg/kg/dag)	5 (+ve)

GH, groeihormoon; MPH, gemiddelde ouderlengte; SDS, standaarddeviatiescore; SGA, te klein of te licht voor de zwangerschapsduur; +ve, variabele houdt positief verband met groeirespons; -ve, variabele houdt negatief verband met groeirespons.

IGHD gebruikt. Er werden geen significante verschillen waargenomen tussen de voorspelde en geobserveerde groei met dit model. Dit betekent dat het kan worden gebruikt voor kleine patiënten die SGA zijn geboren.

4. Referenties

- 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.

