

Vetenskapen bakom iGRO

iGRO är ett interaktivt verktyg som kan hjälpa läkare utvärdera tillväxtresultat för patienter som får behandling med tillväxthormon (GH). Dessa sidor ger en översikt över begreppen och den vetenskapliga grunden bakom iGRO.

1. Begreppet tillväxtprediktion

Förändringen i tillväxthastighet som induceras av GH-behandling (tillväxtresponsen) kan variera avsevärt bland barn med tillväxtrubbningar. Denna variation i längdtillväxt återspeglar ett brett intervall av behandlings svar/responsivness för GH och beror på en patients förutsättningar och känslighet för behandlingen.¹ Om man inte tar hänsyn till dessa skillnader kan vissa patienter få en otillräcklig eller onödigt hög dos av GH, de kanske inte uppnår mållängden, föräldrarnas medellängd (MPH, mid-parental height), och samtidiga sjukdomar eller bristande efterlevnad kan passera obemärkt förbi.²

Det kan vara en stor utmaning för läkare i daglig klinisk praxis att avgöra den mest effektiva individuella behandlingsstrategin.¹ Användning av modeller för tillväxtprediktion kan vara till hjälp vid dessa beslut.²

Väsentlig terminologi

Algoritm: en matematisk beskrivning av variabler som korrelerar med tillväxtrespons.³

Respons: förändringen av en parameter som induceras av behandling. Detta beror vanligtvis på den använda doseringen och kan kvantifieras i form av en dos-respons-kurva.³

Responsivness: en individs medfödda förmåga att växa som respons på GH. Detta utvärderas genom att jämföra ett barns förväntade tillväxtrespons, baserat på hans/hennes biologiska egenskaper, med hans/hennes faktiska respons på GH. En tillväxtrespons som är lägre än förväntat indikerar att patienten är mindre mottaglig för GH än andra barn i samma ålder och med samma biologiska egenskaper.³

Index of responsiveness (IoR): mått på en individs förmåga att svara på GH.³

$$\text{IoR} = \frac{(\text{Aktuell tillväxthastighet} - \text{förväntad tillväxthastighet})}{\text{Standardavvikelse (SD) för förväntad respons}}$$

Mållängd, föräldrarnas medellängd: ett barns förväntade slutlängd baserad på föräldrarnas längd. Beräkningen av föräldrarnas medellängd (MPH) ger en uppskattning av en individs normala genetiska potential och beräknas enligt följande:

$$\text{Standardavvikelsepoäng (SDS) för mållängd} = (\text{SDS för faderns längd} + \text{SDS för moderns längd})/1,61^4$$

2. iGRO: Individualised growth response optimisation

I iGRO används validerade algoritmer för tillväxtprediktion som baseras på världens största databas med data från GH-behandlade barn: KIGS–Pfizer International Growth Database.^{5–11} KIGS innehåller tillväxtdata från cirka 83 000 barn som samlats in under en 25-årsperiod.² För prediktioner i iGRO behövs endast lättillgängliga data (se **tabell 1**). Modellerna som för närvarande finns tillgängliga innehåller algoritmer för prepubertal och pubertal tillväxt hos barn med idiopatisk tillväxthormonbrist (IGHD, idiopathic GH deficiency), Turners syndrom och korta barn som fötts små i förhållande till fostertidens längd (SGA, small for gestational age). Modellernas validitet har visats i stora patientkohorter och den vetenskapliga grunden för iGRO har fastställts i den vetenskapliga litteraturen.^{5–12} Fullständig information om iGRO-modeller och hur de har utvecklats och validerats finns nedan.

Tabell 1. Grundläggande datauppsättning och ytterligare nödvändiga variabler för iGRO-algoritmer för tillväxtprediktion för det första året med GH-behandling.

Minsta uppsättning variabler som krävs prepubertalt^{5–8}

- Födelsedatum
- Kön
- Primär diagnos
- Födelsevikt
- Föräldrarnas längd
- Längd
- Vikt
- Ålder vid behandlingsstart
- GH-dos

Prepubertalt

- Endast för barn med IGHD (valfritt)^{5,8}
 - Maximal GH-topp
 - Gestationsålder
- Endast för flickor med Turners syndrom^{6,10}
 - Status för oxandrolonbehandling
 - Antal injektioner per vecka

Endast för prediktioner av total pubertetstillväxt^{9,10}

- Pubertal status och ålder för pubertetsstart
- Skelettålder vid pubertetsstart
- Längd vid pubertetsstart
- Kön

GH – tillväxthormon; IGHD – idiopatisk tillväxthormonbrist.

3. Metodik för algoritmutveckling

Data från patienter registrerade i KIGS-databasen användes för skapandet av algoritmerna för tillväxtprediktion. Följande inklusionskriterier användes för patienterna.⁵⁻¹¹

- Patienter som fick 6–7 injektioner av rekombinant humant GH per vecka.
- IGHD: maximal GH-topp under 10 µg/l (vid minst två standardtest) och normalstor vid födseln.
- Turners syndrom: diagnos bekräftad med karyotypanalys.
- SGA: SDS för födelsevikt för gestationsålder under –1,28, gestationsålder på minst 30 veckor och maximal GH-topp över 5 µg/l.

Egenskaperna hos patienterna vars data användes vid utveckling av modellerna finns i de ursprungliga publikationerna.⁵⁻¹¹ Pojkarna definierades som pubertala om den genomsnittliga testikelvolymen var större än 3 ml och flickorna, om bröstutvecklingen motsvarade minst stadium B2 (Tanner) eller om puberteten var farmakologiskt inducerad. Faktorer som korrelerar med tillväxthastighet eller total pubertal längdökning identifierades med hjälp av multipel linjär regression.

3.1 IGHD

Längdtillväxt hos prepubertala barn med IGHD

Prediktiva algoritmer konstruerades med hjälp av data från 593 prepubertala patienter med IGHD.⁵

KIGS prediktionsalgoritm för första året

GH-topp, ålder, kroppsvikt och GH-dos vid behandlingsstart, skillnaden mellan längd och MPH samt födelsevikt befanns vara oberoende korrelerade med tillväxthastighet under

Tabell 2. Rankning av prediktorer för tillväxthastighet under det första, andra, tredje och fjärde året för patienter med IGHD. Anpassad från Ranke *et al.*⁵ med tillstånd från The Endocrine Society. Tillståndet har förmedlats genom Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rankning				
	Första året (n = 593)		Andra året (n = 573)	Tredje året (n = 335)	Fjärde året (n = 180)
	+ Maximal GH	– Maximal GH			
Maximal GH-topp (ln µg/l)	1 (–ve)	–	–	–	–
Ålder vid behandlingsstart (år)	2 (–ve)	2 (–ve)	3 (–ve)	3 (–ve)	4 (–ve)
Längd – MPH (SDS)	3 (–ve)	1 (–ve)	–	–	–
Kroppsvikt (SDS)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
GH-dos (ln IE/kg/vecka)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Födelsevikt (SDS)	6 (+ve)	3 (+ve)	–	–	–
tillväxthastighet under föregående år (cm/år)	–	–	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

GH – tillväxthormon; IGHD – idiopatisk tillväxthormonbrist; ln – naturlig logaritm; MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; –ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

det första året (**tabell 2**). Modellen förklarade 61 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse [SD] 1,46 cm). När maximal GH-topp exkluderades förklarade modellen ändå 45 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse [SD] 1,72 cm).

KIGS prediktionsalgoritmer för andra, tredje och fjärde året

Behandlingen fortsatte under 4 år för minst 180 patienter. Data från dessa patienter användes för att konstruera prediktionsalgoritmerna för behandlingen under det andra, tredje och fjärde året. Ålder, GH-dos, kroppsvikt vid tillväxtperiodens början och tillväxthastighet under det föregående året var de variabler som korrelerade med tillväxthastigheten under det andra, tredje och fjärde året (**tabell 2**). Modellerna för behandlingen under det andra, tredje och fjärde året förklarade 40 %, 37 % respektive 30 % av variabiliteten i tillväxtrespons (standardavvikelser 1,19 cm, 1,05 cm och 0,95 cm).

Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan den förväntade och den observerade längdtillväxten när algoritmerna validerades med data från tre kohorter av prepubertala patienter med IGHD som behandlades med GH. Dessa innefattade:

- 237 patienter som var registrerade i KIGS men inte användes vid konstruktion av algoritmerna
- 33 patienter från en klinik i Tübingen, Tyskland
- 29 patienter registrerade i OZGROW, Australiens nationella tillväxtdataas.¹³

Den fyraåriga responsmodellen visade sig även ge korrekta prospektiva prediktioner av längdtillväxt för det femte till det åttonde prepubertala året med GH-behandling hos en undergrupp patienter i KIGS-databasen (n = 48).

Längdtillväxt hos mycket unga prepubertala barn med IGHD

Responser på GH-behandling under det första behandlingsåret är vanligtvis större hos yngre patienter (< 3 års ålder) än hos äldre patienter.⁸ Därför tog man även fram prediktiva algoritmer för mycket unga patienter med data från 265 barn (180 pojkar, 85 flickor) med IGHD mellan 0 och 3 år.⁸

KIGS prediktionsalgoritm för första året

Två prediktionsmodeller konstruerades för det första behandlingsåret. För modell A sågs skillnaden mellan längd och MPH, ålder, kroppsvikt, födelsevikt och GH-dos korrelera med tillväxthastigheten under det första året (**tabell 3**). Den här modellen förklarade 45 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse 2,3 cm). Modell B baserades på samma parametrar som modell A, men inkluderade även maximal GH-topp som prediktor (**tabell 3**). Den här modellen förklarade 54 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse 2,1 cm). Även om prediktorerna i modell A och B var samma som i andra prediktionsmodeller för prepubertala barn med IGHD skiljde sig deras betydelse åt. I synnerhet påverkade GH-dosen mer i den yngre gruppen.

Tabell 3. Rankning av prediktorer för tillväxthastighet (HV, height velocity) hos patienter med idiopatisk tillväxthormonbrist. Anpassad från Ranke *et al.*⁸ med tillstånd från The Endocrine Society. Tillståndet har förmedlats genom Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rankning	
	Modell A	Modell B
Ålder vid behandlingsstart (år)	1 (-ve)	1 (-ve)
GH-dos (log IE/kg/vecka)	2 (+ve)	3 (+ve)
Födelsevikt (SDS)	3 (+ve)	6 (+ve)
Längd – MPH (SDS)	4 (-ve)	5 (-ve)
Kroppsvikt (SDS)	5 (+ve)	4 (+ve)
Maximal GH-topp (log µg/l)	–	2 (-ve)

MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; –ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

Total pubertetstillväxt hos barn med IGHD

Tillväxten under puberteten utgör cirka 25 % av den totala postnatala längdtillväxten och är större hos pojkar än hos flickor.⁹ Data för konstruktion av prediktiva algoritmer för total pubertetstillväxt erhöles från 303 patienter (180 pojkar, 123 flickor) med IGHD.⁸ Alla hade behandlats med GH i minst fem år, inklusive minst två prepubertala år, och minst två år under puberteten. Total pubertetstillväxt definierades som skillnaden (i cm) mellan längden vid pubertetsstart och längden nära vuxen slutlängd.

KIGS prediktionsalgoritm för total pubertetstillväxt

Kön, ålder vid pubertetsstart, skillnaden mellan längd och MPH samt genomsnittlig GH-dos under puberteten hade en oberoende korrelation med tillväxthastigheten under puberteten (**tabell 4**). Den här modellen förklarade 70 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse 4,2 cm).

Tabell 4. Rankning av prediktorer för total pubertal längdtillväxt hos patienter med IGHD. Anpassad från Ranke *et al.*⁹ med tillstånd från The Endocrine Society. Tillståndet har förmedlats genom Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rankning
Manligt kön	1 (+ve)
Ålder vid pubertetsstart (år)	2 (-ve)
Längd – MPH vid pubertetsstart (SDS)	3 (-ve)
Genomsnittlig GH-dos under puberteten (mg/kg/dag)	4 (+ve)

GH – tillväxthormon; IGHD – idiopatisk tillväxthormonbrist; MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; –ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

Algoritmerna validerades hos 36 patienter från University Children's Hospital i Tübingen i Tyskland. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan förväntad längdtillväxt och faktisk längdtillväxt.

Total pubertetstillväxt hos patienter med IGHD – uppdaterad för att inkludera skelettålder

Algoritmer för tillväxtprediktion, där skelettålder ingår som en oberoende prediktor, konstruerades med hjälp av data som erhöles från 576 patienter (355 pojkar, 221 flickor) med IGHD.¹⁰ Alla patienter hade behandlats med GH under totalt minst fem år, inklusive minst två år före pubertetsstarten.

KIGS prediktionsalgoritm för total pubertetstillväxt

Ålder vid pubertetsstart, skelettåldersförorsening vid pubertetsstart, skillnaden mellan längd och MPH vid pubertetsstart samt genomsnittlig GH-dos under puberteten befanns vara prediktivt för total pubertetstillväxt (**tabell 5**). Det fanns ingen skillnad mellan ungdomar med och utan inducerad/bibehållen pubertet. Responsparametrarna från det första prepubertala året med GH befanns inte vara prediktivt för total pubertal längdtillväxt. Modellen förklarade 66 % respektive 65 % av variabiliteten i pubertal längdtillväxt för pojkar och flickor (standardavvikelse 4,5 cm och 3,8 cm).

Tabell 5. Rankning av prediktorer för total pubertal längdtillväxt hos patienter med IGHD. Anpassad från Ranke *et al.*¹⁰ med tillstånd. ©2011, Karger Publishers, Basel, Schweiz.

Parameter	Rankning
Ålder vid pubertetsstart (år)	1 (-ve)
Skelettåldersförorsening vid pubertetsstart (år)	2 (+ve)
Längd – MPH vid pubertetsstart (SDS)	3 (-ve)
Genomsnittlig GH-dos under puberteten (mg/kg/dag)	4 (+ve)

GH – tillväxthormon; IGHD – idiopatisk tillväxthormonbrist; MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; –ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

Algoritmerna validerades hos 63 patienter med IGHD (44 pojkar, 19 flickor) som var registrerade i KIGS.

3.2 Turners syndrom

Längdtillväxt hos prepubertala flickor med Turners syndrom

Prediktiva algoritmer konstruerades med hjälp av data från 686 prepubertala patienter med Turners syndrom.⁶

KIGS prediktionsalgoritm för första året

GH-dos, ålder vid behandlingsstart, SDS för kroppsvikt, oxandrolonbehandling, skillnaden mellan längd-SDS och MPH samt antalet injektioner per vecka befanns vara oberoende korrelerade med tillväxthastigheten under det första året (**tabell 6**). Den här modellen förklarade 46 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse 1,26 cm).

KIGS prediktionsalgoritmer för andra, tredje och fjärde året

Behandlingen fortsatte hos minst 294 patienter i fyra år. Data från dessa patienter användes för att konstruera prediktionsalgoritmer för behandlingen under det andra, tredje och fjärde året. Tillväxthastigheten under det föregående året, GH-dos, ålder och vikt-SDS vid starten av respektive tillväxtperiod samt oxandrolonbehandling var de variabler som korrelerade med tillväxthastigheten under det andra, tredje och fjärde året (**tabell 6**). Modellerna för behandlingen under det andra, tredje och fjärde året förklarade 32 %, 29 % respektive 30 % av variabiliteten i tillväxtrespons (standardavvikelser 1,09 cm, 0,99 cm och 1,01 cm).

Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan den förväntade och den observerade längdtillväxten när algoritmerna validerades med data från två kohorter av patienter med Turners syndrom som behandlades med GH.

Dessa innefattade:

- 76 patienter som var registrerade i KIGS men inte användes vid konstruktion av algoritmerna
- 81 patienter från en klinik i Tübingen, Tyskland.

Följande responsmodell visade sig även ge korrekta längdtillväxtprediktioner för det femte till det åttonde prepubertala året med GH-behandling hos en undergrupp patienter i KIGS-databasen (n = 291).³

Total pubertetstillväxt hos flickor med Turners syndrom

Data från 419 patienter med Turners syndrom användes för konstruktion av prediktiva algoritmer.¹⁰

KIGS prediktionsalgoritm för total pubertetstillväxt

Ålder vid pubertetsstart, skelettåldersföröning vid pubertetsstart, skillnaden mellan längd och MPH vid pubertetsstart samt genomsnittlig GH-dos under puberteten befanns vara prediktivt för total pubertetstillväxt (**tabell 7**). Det fanns ingen skillnad mellan patienter med spontan och inducerad pubertet. Modellen förklarade 68 % av variabiliteten av pubertal längdtillväxt (standardavvikelse 2,9 cm).

Algoritmerna validerades hos 44 patienter med Turners syndrom som var registrerade i KIGS.

3.3 SGA

Längdtillväxt hos korta prepubertala barn som är födda SGA

Prediktiva algoritmer konstruerades med hjälp av data från 613 prepubertala patienter (408 pojkar, 205 flickor) som föddes SGA.⁷

Tabell 6. Rankning av prediktorer för tillväxthastigheten under det första, andra, tredje och fjärde året för patienter med Turners syndrom. Anpassad från Ranke *et al.*⁶ med tillstånd från The Endocrine Society. Tillståndet har förmedlats genom Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rankning			
	Första året (n = 686)	Andra året (n = 681)	Tredje året (n = 293)	Fjärde året (n = 291)
GH-dos (ln IE/kg/vecka)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
Ålder vid GH-behandlingens start (år)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Kroppsvikt (SDS)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
Oxandrolonbehandling	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Längd – MPH (SDS)	5 (-ve)	–	–	–
Antal injektioner per vecka	6 (+ve)	–	–	–
Tillväxthastigheten under föregående år (cm/år)	–	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

GH – tillväxthormon; ln – naturlig logaritm; MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; -ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

Tabell 7. Rankning av prediktorer för total pubertal längdtillväxt hos patienter med Turners syndrom. Anpassad från Ranke et al.¹⁰ med tillstånd. ©2011, Karger Publishers, Basel, Schweiz.

Parameter	Rankning
Ålder vid pubertetsstart (år)	1 (-ve)
Skelettåldersförsening vid pubertetsstart (år)	2 (+ve)
Längd – MPH vid pubertetsstart (SDS)	3 (-ve)
Genomsnittlig GH-dos under puberteten (mg/kg/dag)	4 (+ve)

GH – tillväxthormon; MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; -ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

KIGS prediktionsalgoritm för första året

GH-dos, ålder vid start, vikt-SDS vid start och MPH-SDS befanns vara oberoende korrelerade med tillväxthastigheten under det första året (**tabell 8**). Den här modellen förklarade 52 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse 1,3 cm).

KIGS prediktionsalgoritmer för andra året

Data från 385 patienter som behandlades longitudinellt under två år användes för att konstruera två prediktionsmodeller för det andra behandlingsåret. Modell A baserades på samma fyra prediktorer som modellen för det första året medan modell B använde tre parametrar som inkluderade tillväxthastigheten under det föregående behandlingsåret. För modell A var ålder vid behandlingsstart, GH-dos, vikt-SDS efter 1 år med GH och MPH-SDS de variabler som korrelerade med tillväxthastigheten under det andra året (**tabell 8**). Den här modellen förklarade 30 % av tillväxtresponsen (standardavvikelse 1,1 cm). För modell B korrelerade tillväxthastigheten under det första behandlingsåret, ålder vid behandlingsstart och GH-dos med tillväxthastigheten under det andra året (**tabell 8**). Den här modellen förklarade 34 % av tillväxtresponsen (standardavvikelse 1,1 cm).

Algoritmerna validerades hos en grupp patienter (68 för modellen för det första året och 43 för modellen för det

andra året) som var registrerade i KIGS men inte användes vid konstruktion av algoritmerna. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan förväntad och observerad längdtillväxtrespons.

Total längdtillväxt hos korta patienter födda SGA

Även om det redan har tagits fram prediktionsmodeller för längdtillväxt för de första två prepubertala åren hos kortvuxna patienter som fötts SGA⁷ behövs det modeller för prediktion av längdtillväxten fram till slutlängd. Data som erhöles från 317 kortvuxna barn som fötts SGA (72 % pojkar) användes för att konstruera en ny prediktionsmodell för det tredje prepubertala året.¹¹

KIGS prediktionsalgoritm för tredje året

Tillväxthastigheten under det föregående året, ålder vid behandlingsstart, kroppsvikt, MPH och GH-dos befanns korrelera med tillväxtresponsen under det tredje behandlingsåret (**tabell 9**). Den här modellen förklarade 33 % av responsvariabiliteten (standardavvikelse 1,0 cm).

Modellen validerades med data från 34 patienter som var registrerade i KIGS men inte användes vid konstruktion av algoritmerna.

KIGS prediktionsalgoritm för fjärde året

Behandlingen fortsatte under ett helt fjärde år för 182 patienter (62 % pojkar), men antalet var för litet för att utveckla en prediktiv algoritm för det fjärde prepubertala året med GH-behandling. När prediktionsmodellen för det fjärde året för barn med IGHD tillämpades på patienter som fötts SGA^{5,11} fanns det dock ingen signifikant skillnad mellan observerad och förväntad längdtillväxt med modellen, vilket tyder på att den kan tillämpas på korta patienter som fötts SGA.

KIGS algoritm för total pubertetstillväxt

Totalt 59 korta patienter som föddes SGA (35 pojkar, 24 flickor) och som behandlades under totalt minst fem år, och minst två år före pubertetsstarten, ingick i en analys av total pubertetstillväxt.¹¹ Antalet patienter var för litet

Tabell 8. Rankning av prediktorer för tillväxthastigheten under det första och andra året för barn som fötts med SGA. Anpassad från Ranke et al.⁷ med tillstånd från The Endocrine Society. Tillståndet har förmedlats genom Copyright Clearance Center, Inc.

Parameter	Rankning		
	Första året (n = 613)	Andra året (n = 385)	
		Modell A	Modell B
Ålder vid behandlingsstart (år)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
GH-dos (mg/kg/dag)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Kroppsvikt (SDS)	3 (+ve)	3 (+ve)	–
MPH (SDS)	4 (+ve)	4 (+ve)	–
Tillväxthastigheten under föregående år (cm/år)	–	–	1 (+ve)

GH – tillväxthormon; MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; SGA – liten för tiden; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; -ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

Tabell 9. Rankning av prediktorer för längdtillväxt under tredje året för korta patienter som fötts SGA. Anpassad från Ranke et al.¹¹ med tillstånd. ©2011, licensierad av BioMed Central.

Parameter	Rankning
Tillväxthastigheten under föregående år (cm/år)	1 (+ve)
Ålder vid GH-behandlingens start (år)	2 (-ve)
Vikt vid GH-behandlingens start (SDS)	3 (+ve)
MPH (SDS)	4 (+ve)
GH-dos (mg/kg/dag)	5 (+ve)

GH – tillväxthormon; MPH – föräldrarnas medellängd; SDS – standardavvikelsepoäng; SGA – liten för tiden; +ve – variabeln är positivt korrelerad med tillväxtrespons; -ve – variabeln är negativt korrelerad med tillväxtrespons.

för att utveckla en prediktiv algoritm, så i stället användes modellen som tidigare utvecklats för total pubertetstillväxt hos barn med IGHD. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan den observerade och förväntade längdtillväxten med den här modellen, vilket tyder på att den kan tillämpas på korta patienter som fötts SGA.

4. Referenser

- 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.

