



## Svensk Förening för Pediatrik Endokrinologi och Diabetes

### Riktlinjer för utredning av barn med misstänkt rubbning i tillväxthormon – IGF – axeln samt rekommendationer kring behandling med humant tillväxthormon (GH)

#### Förord

Dessa riktlinjer är framtagna av Nationella rådsgruppen för tillväxtstörningar (ordförande och ledamöter är utsedda av BLF's delförening för endokrinologi och diabetes). Samtliga sjukvårdsregioner är representerade i gruppen och tanken är att riktlinjerna ska fungera som kunskapsstöd vid utredning, behandling och uppföljning och kan användas tillsammans med regionala eller lokala vårdrutiner. Riktlinjerna kan bidra till jämlik vård i Sverige.

#### **Ledamöter i Nationella rådsgruppen för tillväxtstörningar som varit delaktiga i arbetet med dessa riktlinjer:**

- Peter Bang (ordf.), överläkare och professor i pediatrik, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper och HKH Kronprinsessan Victorias Barn- och ungdomssjukhus, Universitetssjukhuset i Linköping, Region Östergötland
- Maria Elfving (vice ordf.), överläkare och docent, VO Barnmedicin Skånes universitetssjukhus, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet
- Jovanna Dahlgren, överläkare och professor i pediatrik endokrinologi, Institutionen för Kliniska Vetenskaper och Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg. Är tillika registerhållare för Nationella GH registret för barn.
- Hans Fors, överläkare, doktor i medicinsk vetenskap, Institutionen för Kliniska Vetenskaper och Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg
- Anna-Lena Fureman, överläkare, Barn – och ungdomskliniken, Östersunds sjukhus, Region Jämtland-Härjedalen
- Jan Gustafsson, överläkare, professor i pediatrik, Akademiska Barnsjukhuset och Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Uppsala universitet
- Lars Hagenäs, överläkare, docent i barnendokrinologi, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
- Anton Holmgren, överläkare och doktor i medicinsk vetenskap, Barn- och ungdomskliniken i Halmstad
- Maria Lodefalk, överläkare och doktor i medicinsk vetenskap, Barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset Örebro; Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro Universitet
- Elena Lundberg, överläkare och doktor i medicinsk vetenskap, Norrlands universitetssjukhus, Barncentrum, Institutionen för kliniska vetenskaper pediatrik, Umeå universitet
- Ricard Nergård, överläkare och doktor i medicinsk vetenskap, Akademiska Barnsjukhuset och Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Uppsala universitet

#### **Adjungerad till gruppen i detta arbete:**

- Berit Kriström, överläkare, docent, Norrlands universitetssjukhus, Barncentrum, Institutionen för kliniska vetenskaper pediatrik, Umeå universitet. (Turner, prediktion och GH doserings frågor)
- Anders Tidblad, överläkare och doktor i medicinsk vetenskap, Institutionen för Kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. (GH säkerhetsfrågor)

## Innehåll

Förord.....	1
Innehåll.....	2
Inledning.....	3
1. Generella kommentarer vid bedömning av tillväxt och initial utredning av kortvuxenhet.....	3
Utredning av barn med misstänkt rubbning i GH-IGF-axeln.....	4
2. Bedömning av IGF-I – och andra GH beroende markörer.....	4
3. Överväganden inför utredning av GH frisättning.....	6
4. Utredning av GH-frisättning.....	9
Kommentarer:.....	10
Kommentarer:.....	11
5. Prediktion av tillväxtsvaret – viktiga prediktorer och prediktionsmodeller.....	12
6. Information om utredningen leder till beslut att inte behandla.....	13
Behandling.....	13
7. Beslut om att rekommendera behandling med GH - information och råd till barn och förälder.....	13
8. Metabola effekter, biverkningar och långtidseffekter.....	15
9. Val av GH-dos vid behandlingsstart.....	16
Uppföljning.....	17
10. Registrering av patient i Nationella GH-registret.....	17
11. Uppföljningsrutiner och dosjustering under GH-behandling.....	18
12. Utredning vid avslut av GH-behandling alternativt fortsatt behandling och överföring till vuxenklinik.....	20
Referenser.....	23

## Inledning

### 1. Generella kommentarer vid bedömning av tillväxt och initial utredning av kortvuxenhet

Tillväxt speglar en individs hälsa och vid avvikande längdutveckling behöver en medicinsk bedömning göras. Ju mer avvikande längdtillväxten är desto större är sannolikheten för en bakomliggande sjukdom [1]. Tillväxtavvikelse kan bero på en genetiskt betingad normalvariation i tillväxttempo och det är väsentligt att göra en helhetsbedömning av barnet. Vid avvikande längdposition eller tillväxttempo är klinisk undersökning och anamnes grundläggande. I bedömningen ingår värdering av psykomotorisk utveckling och beskrivning av fenotypen inklusive ansiktsdrag, kroppsproportioner, muskelmassa, subkutant fett liksom eventuella avvikelser i bindvävskvalitet inkluderande hår och naglar.

Kortvuxenhet hos ett friskt barn, speciellt vid en längd  $< -3$  SDS, ökar sannolikheten för sjukdom inklusive monogena störningar av typen skelettdysplasi, hormonbrist eller hormonresistens. Barnets tillväxt skall bedömas i relation till familjemedlemmars längd och tillväxttempo [2,3]. Target height positionen eller medelföräldralängden är relevant då de flesta barn kan förväntas följa en längdkanal inom  $\pm 1.5$  SDS från target height. Vid stora skillnader i föräldralängder kan barnets längdtillväxt vara mer beroende av den ena föräldern.

#### Tillväxtbedömning

Eftersom ett barns tillväxt skall bedömas från genetiska förutsättningar och inte efter populationens medelvärde är valet av tillväxtkurva inte avgörande. För en mer ingående beskrivning av tillväxtkurvor och tillväxtfysiologi hänvisar vi till [4] <https://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2018/03/Tillvaxtmanual.pdf>.

Konstitutionellt kortvuxna barn har ofta haft en genomsnittlig födelselängd även då modern är kortvuxen, men devierar sedan långsamt ned till en lägre position under de första 12 – 18 månaderna, för att därefter följa en låg nivå [5,6]. Detta tillväxtmönster kan i vissa fall bero på ett långsamt postnatalt tillväxttempo med något bättre slutlängdsprognos än vad längden under barndomen indikerar [7] Small for gestational age (SGA), d v s födelselängd och eller vikt  $< -2$  SDS, omfattar en blandning av konstitutionellt korta individer och de som är intrauterint tillväxthämmade. Orsaker till intrauterin tillväxthämning kan vara preeklampsi, maternell-fetal infektion eller maternell undernutrition. Fostrets nutritionsstatus påverkar dess tillväxt och påverkar genom epigenetiska mekanismer set-point för endokrina axlars aktivitet (fetal programmering) med konsekvenser för postnatal tillväxt och metabolism [8]. Detta kan påverka tillväxten för nästa generation [9], vilket bör beaktas vid bedömning av ett barns längdutveckling. Barnets storlek vid födelsen relativt till sin gestationsålder definierar om det är SGA, appropriate for gestational age (AGA) eller large for gestational age (LGA;  $> 2$  SDS) men givetvis bör detta värderas med hänsyn till target height, speciellt mammans storlek (maternal constraint).

I ett globalt perspektiv beror låg födelsestorlek framförallt på undernutrition, bristande hälsa och ung ålder hos modern. Kroniska infektioner är vanliga bidragande faktorer. I socioekonomiskt utvecklade länder är det vanligare med t.ex. konstitutionell litenhet eller preeklampsi som orsak till att barn föds SGA. Majoriteten av de barn som är födda SGA gör postnatalt en snabb catch-up tillväxt.

Efter sex-sju års ålder är det inte ovanligt att längdpositionen på tillväxtkurvan långsamt sjunker beroende på att mognadstempot går in i en långsam fas med eller utan sen pubertetsstart. Detta tillväxtmönster kan finnas hos övriga familjemedlemmar och man kan därför förvänta sig att slutlängden bättre motsvaras av den längd barnet hade vid 4 - 5 års ålder [10].

Vid sjunkande längdposition måste kroppslig sjukdom, ett för lågt energiintag, hypotyreoos, glutenintolerans, inflammatorisk tarmsjukdom eller grav D-vitaminbrist uteslutas. Barn som har kvarstående låg eller sjunkande längdposition trots viktökning måste utredas för att utesluta endokrina

sjukdomar som hypotyreos, craniopharyngeom eller hyperkortisolism. Normalt ska en viktspurt medföra ökad längdtillväxt [11].

## Störningar i GH-IGF-axeln

Dessa riktlinjer beskriver utredning av korta barn med misstänkt rubbning i GH-IGF-axeln. Sådana rubbningar är i många fall sekundära till annan akut eller kronisk sjukdom. En akut sjukdom kan vara en infektion eller inflammation med nedsatt energiintag. Kronisk sjukdom kan innefatta malabsorption eller inflammation med påverkan på nutritionsstatus. Dessa tillstånd minskar GH-känsligheten och kan på sikt även minska GH frisättningen vilket leder till lägre IGF-I-nivåer. Påverkan på GH-IGF-axeln är då reversibel efter behandling av det primära sjukdomstillståndet.

Tillväxtstörningar med primära rubbningar i GH-IGF-axeln, tillväxthormonbrist (Growth Hormone Deficiency = GHD) eller GH okänslighet i sina svåraste former (svår primär IGF-I brist = SPIGFD), är mycket ovanliga. [12].

## GH-behandling över tid i Sverige

Terapitraditionen för tillväxthormon i Sverige är påfallande konstant över tid. Antalet barn och ungdomar 0 - 19 år som behandlas med GH var 1983 individer (45 % flickor) år 2018 enligt Socialstyrelsens läkemedelsdatabas: [https://sdb.socialstyrelsen.se/if\\_lak/val.aspx](https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx). År 2006 och 2014 var siffrorna 1987 (42 % flickor) respektive 2049 individer (43 % flickor). Detta motsvarar 0,9 individer per tusen i ålderskategorin. Variationerna mellan olika län är dock stora, från 0,62 till 1,29 per tusen år 2006 och 0,53 till 1,34 år 2018. Data från ett svenskt företagsregister för GH-behandlade barn (KIGS) visade att enbart omkring 16 % av barn som behandlats återfanns i motsvarande vuxenregister (KIMS). En orsak till skillnaden är att tillväxthormoninsöndringen varierar i olika åldrar och parallellt med IGF-I nivån minskar i vuxenålder. En annan orsak kan vara att reproducerbarheten för utredning av GH frisättningen är låg och det är sannolikt vanligt att identifiera en falskt låg frisättningsförmåga vid de diagnostiska tester för GH frisättning som vanligen används i barndomen [13,14]. Mer forskning behövs på området.

## Basal kortvuxenhetsutredning

Inför utredning av misstänkt rubbning i GH – IGF-I-axeln förutsätts att en basal kortvuxenhetsutredning är gjord för att utesluta hypotyreos, celiaki, rakit, skelettdysplasi, annan kronisk sjukdom, syndrom m.m. En bra beskrivning av sådan utredning ges i en aktuell holländsk sammanfattning [11]. Genetisk utredning av kortvuxenhet förväntas få en ökad betydelse och kan i en framtid få en mer framskjuten plats i utredningen.

## Utredning av barn med misstänkt rubbning i GH-IGF-axeln

### 2. Bedömning av IGF-I – och andra GH beroende markörer

Serum IGF-I är en markör för GH frisättning hos barn över ett års ålder. Minst två bestämmningar krävs vid misstänkt GHD eller GH okänslighet (GHIS). Bedömningen skall ske med en validerad IGF-I metod med tillhörande referensvärden (optimalt med angivelse av SDS mått) där hänsyn tas till ålder, kön och pubertetsstatus. IGF-I < - 1 SDS tillsammans med kliniska och andra biokemiska fynd som talar för rubbning i GH-IGF-axeln stärker indikationen för vidare utredning.

### Kommentarer:

- Serum IGF-I nivån är beroende av analysmetod. Låga nivåer är svåra att bestämma med god precision. Analysen bör uppfylla European Medicines Agency (EMA)'s krav [15]

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)). För närvarande rekommenderas international standard IS 02/254 WHO referens som jämförelse för IGF-I analyser [16].

- I äldre litteratur (fram till cirka 2000) bör man beakta att IGF-I har bestämts med metoder som i många fall har interferens av IGF bindingsproteiner (IGFBP) och därmed inte mäter IGF-I nivå korrekt [17].
- Varje IGF-I analys (i Sverige används ett flertal kommersiella analyser på klinisk kemiska avdelningar) har ett referensintervall som är unikt för den analysen (del av EMA kravet). Nedre referensvärdet för IGF-I motsvarar i praktiken – 2 SD eller 2.5:e percentilen och ligger närmare medelvärdet än övre referensvärdet (ej normalfördelat). Det nedre referensvärdet för IGF-I angivet i mikrogram per liter varierar mycket mellan olika analyser även om samma kön, ålder och pubertetsstadiet jämförs [18].
- Akuta infektioner, inflammation, svält (lågt intag av kolhydrat och protein), insulinbrist samt leversjukdomar sänker serum IGF-I [19].
- GH status kan inte bedömas med serum IGF-I hos barn under 1 års ålder [19]. Under fosterlivet regleras inte IGF-I av GH men är beroende av nutrition.
- IGF-I > +1 SDS hos ett SGA barn utan catch-up tillväxt och med litet huvudomfång kan tala för IGF-I okänslighet som t ex finns vid IGF1 receptor defekter [20].
- IGF-I har obetydlig dygnsvariation (något högre värden på morgonen) och kräver därför ingen speciell tid för provtagning [18].
- IGF-I nivåer hos det enskilda barnet varierar över tid (månader) men oftast inom barnets 'IGF SDS kanal' [21]. Under pågående GH behandling är IGF-I en säkerhetsmarkör och även en markör för om patienten tar sina injektioner (compliance). Rekommenderad övre nivå för IGF-I anges oftast i SD. I praktiken motsvarar + 2 SD det övre referensvärdet för IGF-I.

Serum IGFBP-3 är en GH beroende markör som kan bidra vid bedömning men har mindre diagnostiskt värde än upprepade IGF-I-värden. Kvoten IGF-I/IGFBP-3 kan inte användas för att värdera mängden obundet IGF-I.

## Kommentarer:

- Samma kommentarer som ovan för IGF-I analyser och referensintervall gäller för IGFBP-3.
- Serum IGFBP-3 stimuleras av GH, en reglering som i likhet med IGF-I etableras under första levnadsåret. Efter 1 års ålder är IGFBP-3 sänkt vid GHD eller GH okänslighet [22].
- Lågt IGFBP-3 stärker misstankarna om GHD och GH okänslighet, men proteolytisk fragmentering av IGFBP-3 som förekommer vid tillstånd med insulinresistens, t ex graviditet eller svält, kan ge falskt normala eller höga värden [23].
- Entydiga bevis för att IGFBP-3 kan differentiera mellan malnutrition (lågt IGF-I och normalt eller högt IGFBP-3) och GHD (lågt IGF-I och lågt IGFBP-3) saknas. Vid snabba förändringar i IGF-I nivå (tex vid akut infektion) minskar IGF-I koncentrationen relativt mer än IGFBP-3 eftersom huvudparten av IGFBP-3 i blodet är komplexbunden till IGF-II, som inte är GH/nutritionens beroende [19].
- IGFBP-3 ökningen under puberteten är betydligt mindre än IGF-I ökningen [18].
- Det räcker i regel med analys av IGFBP-3 vid ett tillfälle. Upprepade mätningar tillför inte ytterligare information.

- IGFBP-3 är extremt lågt (mer avvikande än IGF-I) vid brist på Acid Labile Subunit (ALS) som bildar komplex med IGF-I eller IGF-II och IGFBP-3). Vid detta tillstånd med en defekt i *igfals* genen är IGF-I och IGFBP-3 nivåerna mer påverkade än kroppslängden [24,25]. Vid misstanke om ALS brist; ta kontakt med nationell expert.

Andra hormoner liksom nutrition kan påverka GH-IGF-I-axeln.

#### Kommentarer:

- Metabola konsekvenser av svår GHD eller svår GH okänslighet (SPIGFD) är ökad insulinkänslighet (t ex lågt insulin, högt SHBG, lågt HbA1c) med risk för spontan hypoglykemi (innan eventuell behandling).
- Störningar i tyroideafunktion påverkar GH-IGF-I-axeln [26]. Hypotyreos måste behandlas innan GH-IGF-axeln kan bedömas.
- Hyperinsulinemi ger ökad känslighet för GH. SHBG och IGFBP-1 är markörer för insulintonus [27] och låga värden indikerar hyperinsulinemi. Vid fetma är insulintonus ökad och SHBG och IGFBP-1 låga.
- Kortisol påverkar GH-IGF-axeln genom att minska känsligheten för IGF-I på cellnivå. Det finns också stöd för att glukokortikoider hämmar längdtillväxt genom apoptos av stamceller på tillväxtplattan på ett irreversibelt sätt [28].
- Bedömning av pubertetsstatus är avgörande vid bedömning av GH-IGF-I axeln. Könsteroider, antagligen huvudsakligen östradiol, ökar nivån av IGF-I genom att stimulera GH frisättning [29,30]. Bestämning av gonadotropiner och testosteron respektive östradiol kan behövas för bedömning av GH – IGF–axeln nära eller vid påbörjad pubertet. Östradiol stimulerar GH-frisättningen vid nivåer motsvarande 10 - 40 pmol/L (detekterbart endast med känslig metod) och testosteron vid nivåer >2 - 6 nmol/L.

### 3. Överväganden inför utredning av GH frisättning

Inför beslut om utredning av GH-frisättning bör en samlad bedömning innefattande sjukhistoria, föräldralängder, längd- och vikt-position, tillväxthastighet, sitthöjd, eventuella dysmorfa drag och biokemiska fynd ske. Upprepade IGF-I >-1 SD liksom normal tillväxthastighet talar emot GH-brist. Avstämning med barnendokrinologiskt kompetent kollega bör föregå beslut om utredning av GH-frisättning.

**Följande grupper kan vara aktuella för utredning av GH-frisättning:**

1. Vid kortvuxenhet med längd  $<-2,5$  SD och avstånd till föräldralängder  $>1,5$  SD.
2. Barn med uttalad kortvuxenhet, längd under  $-3$  SD.
3. Vid tillväxtavplaning med förlust i längdposition som fortsätter över tid utan känd orsak.
4. Vid långsam längdtillväxt och samtidig brist på andra hypofyshormoner (se kommentar nedan).
5. Strålbehandlade barn eller barn med CNS-trauma, septo-optisk dysplasi eller andra anläggningsrubbningar i hypotalamus/hypofys-området med långsam längdtillväxt (behöver inte vara kortvuxna).
6. Korta barn eller barn som tappar position på längdkurvan med fenotyp som inger misstanke om GH-brist; litet mellanansikte, välvd panna, gropigt bukhu/ kvarvarande babyhu/ vid 3,5 - 5 års ålder.

**Kommentarer:**

- Diagnosen GHD bygger på en sammanvägning av auxologiska, kliniska, radiologiska och biokemiska data [31].
- Barn med GHD eller GH-okänslighet tappar med stigande ålder ytterligare position på längdkurvan. Kanalparallell tillväxt på  $-3$  SDS innebär att tillväxthastigheten är långt under medel.
- Skelettmognaden är vanligen försenad vid rubbningar i GH – IGF-axeln. Om skelettålder inte bestämts tidigare ger en sådan bedömning viktig information och bör göras senast innan GH start.

**I följande fall kan GHD diagnosen ställas utan utredning av GH-frisättning:**

1. Barn med MR verifierad anatomisk avvikelse i, kirurgi i eller strålning mot hypotalamus/hypofys (se kommentarer nedan) med samtliga av nedanstående
  - Tillväxtrubbning
  - IGF-I  $<- 1$  SD
  - Minst en annan hypofyshormonbrist
2. Det nyfödda barnet under första levnadsveckan om GH  $\leq 5$   $\mu\text{g/L}$  vid dokumenterad hypoglykemi och ytterligare hypofyshormonbrist eller MR fynd med anläggningsrubbning. Styrks ytterligare vid samtidig förekomst av mikropenis och prolongerad ikterus med kolestas.

**Kommentarer:**

- Vid långsam längdtillväxt och avsaknad av andra hypofyshormonbrister ska barn som erhållit kranieell strålbehandling utredas för misstänkt GHD som andra barn. Se även kapitel 19 i vårdprogram för långtidsuppföljning efter barncancer <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/langtidsuppfoljning-efter-barncancer/vardprogram/>

- Enligt Grimberg et al [32] kan diagnosen GHD ställas om följande tre omständigheter föreligger:  
1. Tillväxtrubbning, 2. Hypotalamisk/hypofysär skada (såsom kongenital anläggningsrubbning [ektopisk neurohypofys och hypofyshypoplasi med abnorm stjälk] tumör eller strålbildning).  
3. Ytterligare minst en annan hypofyshormonbrist (OBS! att stålinducerad hypotyreos oftast är primär).
- Enligt Sklar et al [33] kan diagnosen GHD ställas efter behandling för cancer under barndomen om det förekommer brist på minst 3 övriga hypofyshormoner och det samtidigt finns riskfaktorer för GHD; tumör eller operation i hypotalamus-hypofysregionen, stråldos mot hypotalamus/hypofys  $\geq 18$  Gy, helkroppsbestrålning (total body irradiation =TBI)  $\geq 10$  Gy ej fraktionerad, TBI  $\geq 12$  Gy fraktionerad. Yngre ålder vid behandling och längre uppföljningstid ger ökad risk.
- Kongenital GHD visar sig primärt som nedsatt lipolys, nedsatt glukosproduktion och hypoglykemi [34]. Diagnosen GHD kan med stor sannolikhet fastställas under första levnadsveckan om barnet har brist på andra hypofyshormoner och GH är  $\leq 5$   $\mu\text{g/L}$  vid hypoglykemi [32].

Om indikation för GH behandling bedöms kunna föreligga bör GH-utredning även genomföras vid SGA utan catch-up, Silver-Russell syndrom, Noonans syndrom eller SHOX-gendefekt eftersom nivån på GH frisättningen är avgörande för indikation/föväntat svar på eventuell GH behandling. Vid Turners syndrom, Prader-Willis syndrom och njurinsufficiens rekommenderas i regel inte GH utredning.

## Kommentarer

- Nivån på GH frisättning är betydelsefull för prediktion av tillväxtsvar vid eventuell GH-behandling av barn födda SGA [35].
- Spontan GH frisättning hos SGA-födda kortvuxna barn yngre än 6 år visar ofta höga basalnivåer och trubbiga toppar, vilket är ett mönster förenligt med GH okänslighet [31,36].
- Barn med Noonans syndrom och lågt IGF-I bör utredas då Noonans syndrom är en nyligen godkänd indikation för GH-behandling inom EU. Ungefär 30 % av barn med Noonans syndrom har GH brist [37].
- Barn med SHOX-gen mutation och lågt IGF-I har bättre svar på GH-behandling vid låga GH-nivåer [35].
- Barn med Silver-Russell syndrom (SRS) har ofta lågt IGF-I, vilket kan bero på matningssvårigheter under de första levnadsåren. De kan senare uppvisa biokemiska tecken på IGF-I okänslighet beroende på genotyp [38]. Barn med Silver Russell syndrom bör utredas i likhet med andra barn födda SGA.
- Hos barn med Prader-Willis syndrom påbörjas GH-behandling innan 6 - 12 månaders ålder för att förbättra muskeltonus dvs. innan GH reglering av IGF-I produktionen är fullt etablerad. IGF-I kan därför inte användas som markör för GH-effekt. Barnen har ofta matningssvårigheter under det första levnadsåret (p g a muskelhypotonin) och IGF-I ligger då lågt utan att detta är kopplat till GHD.
- Barn med njurinsufficiens har oftast normalt IGF-I. Utredning av GH frisättning är i regel inte till ytterligare hjälp. GH-behandling av barn med njurinsufficiens med låg tillväxthastighet bör ske i samverkan mellan barnnefrolg och barnendokrinolog.



## 4. Utredning av GH-frisättning

Vi rekommenderar utredning med spontan nattlig GH-frisättning under 12 timmar eller genom att mäta stimulerad GH-frisättning med i första hand arginin-insulin tolerans test (AITT) eller kombinationen av båda. Samtidig utredning av hypotalamus-hypofys-binjure-axeln bör ske hos barn med andra möjliga hypofyshormonbrister.

### Kommentarer:

- GH analysen bör uppfylla EMA's krav [15] ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)). Rekommenderad referensberedning är för närvarande: IRP IS 98/574) [16]. Analysmetoderna skiljer sig åt mellan olika klinisk-kemiska laboratorier i Sverige.
- I äldre litteratur anges GH nivån i mU/L. 1 µg/L motsvarar 2.6 - 3 mU/L.
- Bedömning av GH-frisättning kan göras genom att mäta den spontana, nattliga sekretionen var 20 - 30:e minut eller som stimulerad GH-frisättning genom ett provokationstest.
- Internationellt rekommenderas analys av GH<sub>max</sub> efter stimulering [32]. Evidensen för att stimulerad frisättning har diagnostiska fördelar saknas dock.
- Insulin kombineras med arginin vid AITT som är det mest använda stimuleringstestet både i Sverige och internationellt. Flera andra stimuleringstester finns beskrivna och har använts på barn, såsom klonidin, glukagon, L-DOPA och propranolol [39]. Olika fysiologiska stimuli kan också provocera fram ökad GH-sekretion, såsom nålstick och fysisk aktivitet.
- Olika stimuli ger olika stor GH-frisättning. T ex ger GH releasing hormone (GHRH) en mycket högre frisättning än arginin, klonidin och glukagon [13].
- Det har länge rekommenderats internationellt att minst två stimuli ges eftersom det är vanligt att även friska barn har låga GH<sub>max</sub>-värden efter ett stimuli och testerna har låg reproducerbarhet [32,39,40].
- Med refraktäritet menas fysiologisk oförmåga till GH-frisättning i perioden efter en GH-peak. Det är en fördel att två stimuli ges efter varandra (back-to-back) under loppet av några timmar. Om patienten skulle vara refraktär när första stimulit ges är risken för refraktäritet mindre när andra stimulit ges, till skillnad från om två stimuli ges vid olika tillfällen då patienten kan riskera vara refraktär vid båda tillfällen. Detta är principen vid AITT där frisättningen av GH från hypofysen dessutom stimuleras via två oberoende mekanismer. Alternativt kan man fastslå om refraktäritet föreligger eller ej genom att mäta spontansekretionen några timmar före tillförseln av ett stimuli.
- I Sverige har spontan frisättning av GH under natten studerats i ett stort antal kliniska studier. Spontan GH-frisättning ger inte alltid samma information som stimulerad frisättning. Utredning med spontan GH frisättning innebär mindre risk än AITT.
- Analys av andra variabler kopplade till GH-frisättning såsom 'area under the curve' (AUC), peak frequency och baseline har inte visat starkare samband med t ex IGF-I eller tillväxtsvar på GH-behandling än storleken på den högsta toppen = GH<sub>max</sub>.
- GH-sekretionen varierar spontant under dygnet och med en rad andra faktorer, såsom pubertetsstadium (högst under mitt-pubertet) och BMI (negativ korrelation).
- Det föreligger stora intra- och interindividuella variationer i GH-nivåer både spontant och stimulerat [13,41].

- Referensintervall för GH-frisättning ( $\text{GH}_{\text{max}}$ ) finns rapporterade för AITT uppdelade för olika pubertetsstadier [42]. En jämförelse av ett flertal andra stimuli är också publicerad [13]. För spontan GH frisättning finns ett stort normalmaterial som baseras på 208 prepubertala och pubertala friska normallånga barn och ungdomar [41].
- Bestämning av ACTH och kortisol i samband med GH-nattkurvan bör göras på vida indikation (så att denna utredning är gjord om frågan om andra hypofyshormonbrister uppstår). Likaså bör kortisol analyseras i samband med den hypoglykemi som uppstår under AITT.

Vid utredning av GH-frisättning talar ett  $\text{GH}_{\text{max}} < 3 \mu\text{g/L}$  för att brist på GH föreligger. Vid  $\text{GH}_{\text{max}} > 3 \mu\text{g/L}$  skall särskild hänsyn tas till barnets auxologiska data, familjemedlemmarnas tillväxtmönster, barnets fenotyp och annan biokemi för att ställa diagnosen partiell GHD då det finns en överlappning mellan friska barn och barn med partiell GHD. Ett  $\text{GH}_{\text{max}} < 7 \mu\text{g/L}$  kan tala för en partiell GHD. Vid  $\text{GH}_{\text{max}} > 10 \mu\text{g/L}$  är diagnosen inte trolig.

## Kommentarer:

- Som framgår ovan finns ingen evidens för någon specifik GHmax gräns för diagnos av GHD och konsekvensen av en låg frisättning bör givetvis relateras till individens GH känslighet (t ex vid övervikt/fetma).
- GH-frisättningen är låg under åren före puberteten och stiger under puberteten. Det gäller både de spontant uppmätta och de stimulerade värdena [39,42,43].
- Vid låg ålder är första årets längd SD vinst med GH behandling i genomsnitt större än för äldre prepubertala barn [44]. Utredning och start av GH behandling vid ung ålder (4-7 års ålder) är ett kvalitetsmått i Nationella GH registret (se nedan).
- Om sen utredning ändå behöver ske, bör GH frisättningen bedömas med hänsyn tagen till en lägre fysiologisk frisättning åren före pubertetsstart.
- Alternativt kan barnet förbehandlas med könshormoner, s k priming, innan GH-testningen [45-47]. Priming föreslås i de senaste amerikanska rekommendationerna [32] och används t.ex. i England och Tyskland [40,48], länder där GH start sker senare än i Sverige. Protokoll för priming som beskrivs i litteraturen framgår nedan. Priming anses minska risken för att prepubertala barn och barn i tidig till mitt-pubertet uppvisar så låg GH-frisättning att man felaktigt tolkar tillståndet som GHD. Risken för att inducera pubertet är okänd men bör beaktas.
- GH-sekretionen ökar vid svält och är nedreglerad vid obesitas, men studier av standardiserad nutritionsregim inför utvärdering av GH-frisättningen saknas liksom normalvärden respektive lämpliga gränsvärden för möjlig GHD hos barn med fetma.

Hos barn där GH-utredning ger stöd för GHD bör MR av hypofys och hypotalamus genomföras och övriga hypofyshormoner undersökas om detta inte redan skett. Om andra hypofyshormonbrister föreligger eller om det finns en misstanke om syndrom eller monogent orsakad GHD kan genetisk utredning bli aktuell. Avvikande MR-fynd ger stöd för GHD.

## Kommentarer:

- Avvikande MR fynd som hypoplastisk adenohipofys, empty sella, ektopisk neurohipofys, hypofysstjälksdeviation eller tunn stjälk styrker fynd av GHD diagnos men finns även utan endokrin störning. Vid ett lågt  $\text{GH}_{\text{max}}$  (3-5  $\mu\text{g/L}$ ) finns en betydande risk för hypofys- eller hypotalamusförändringar på MR [49,50].
- Svår GHD hos barn är ovanligt och är även associerad med genetiska avvikelser hos upp till 10 % [51], och med multipla hypofysära hormonbrister. GHD kan vara kongenital eller förvärvad [52].

Genetisk utredning vid GHD rekommenderas inte rutinmässigt men kan bli aktuell om det finns en rimlig sannolikhet att fastställa en etiologisk diagnos. Detta bör i speciella fall diskuteras med klinisk genetiker med kunskap om kortvuxenhet och/eller med nationella experter. Den kliniska karakteriseringen (fenotypen) av det korta barnet, den biokemiska utredningen och eventuella MR-fynd spelar roll inför ställningstagande till eventuell genetisk utredning. Om barnet avviker tidigt och mycket i längd, om det finns en familjär GH-brist liksom vid extremt låga IGF-1 nivåer och/eller GH-nivåer kan genetisk utredning vara aktuell liksom i vissa fall av multipel hypofyshormonbrist.

## Kommentarer:

- Ett flertal genetiska avvikelser är möjliga vid rubbningar i GH-IGF-axeln. För en översiktsartikel om genetiska avvikelser vid tillväxtstörningar hos barn, se [53].
- Ytterligare en vinst med en genetisk diagnos är att kunna förutsäga risken för ev. senare

Priming kan genomföras enligt protokoll nedan hos flickor >8 års ålder och pojkar >9 års ålder i Tannerstadium I t.o.m. III.

tillkomst av ytterligare hypofyshormonbrister associerade med defekter i transkriptionsfaktorer viktiga för hypofysens anläggning t ex HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, POU1F1, SOX3, SOX2 m fl. [54].

**Följande doser och administreringsätt kan användas vid förbehandling med könssteroider till barn som ska GH-utredas:**

### **Estradiolvalerate (tablett Progynon®, syntetiskt 17 $\beta$ -estradiol)**

2 mg för barn med kroppsvikt >20 kg

Ges på kvällen (en dos/dag) tre dagar i rad [46].

Samma kväll som tredje dosen ges startar mätning av spontansekretionen nattetid och dagen efter görs stimuleringstestet.

### **Etinylöstradiol (kapslar à 5 $\mu\text{g}$ , APL-beredning)**

40  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$  under 2 dagar innan stim test:

Dag -2: 1:a dosen ges i form av 40  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  på kvällen

Dag -1: 20  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dos}$  ges morgon och kväll

Dag 0: GH stimuleringstest [42,43].

Samma kväll som tredje dosen ges startar mätning av spontansekretionen nattetid och dagen efter görs stimuleringstestet.

### **Testosteron (Testoviron Depot®, licenspreparat)**

100 mg ges som en engångsinjektion intramuskulärt 5–10 dagar före stimuleringstestet [47,55].  
Estradiol kan ges både till flickor och pojkar. Testosteron kan endast ges till pojkar.

## 5. Prediktion av tillväxtsvaret – viktiga prediktorer och prediktionsmodeller

Prediktion av tillväxtrespons utgör en viktig förutsättning inför beslut om GH behandling. Förutom diagnos och GH max i ytterområdena (extremt höga eller låga värden) är låga IGF-I utan bakomliggande sjukdom predikerande för behandlingssvaret. En validerad prediktionsmodell kan vara ett bra verktyg för beslut om och utvärdering av behandling.  
Tillväxtsvar på standard GH-dos utgör ett indirekt mått på barnets GH-känslighet

### Kommentarer:

- Prediktionsmodeller baseras på empiriskt insamlade data och beräknade konstanter. Validering görs mot en grupp barn som inte ingått i utvecklingen av respektive modell(er). Utan detta kontrollmoment skall inte begreppet 'prediktionsmodell' användas. En valideringsgrupp som bekräftar att prediktionen ger liknande resultat som i den grupp som modellen är utvecklad för bör vara publicerad för att en viss prediktionsmodell skall användas kliniskt.
- Prediktionsmodeller kan vara tillämpliga för en eller flera diagnosgrupper [56,57].
- I dag tillgängliga prediktionsmodeller kan enbart användas för barn som är prepubertala.
- Prediktionsberäkning gäller alltid för den enskilda individen, även om modellen är framtagen på data från en grupp av barn.
- Flera av de publicerade prediktionsmodellerna [58-61] innehåller följande variabler för första årets prepubertala tillväxtsvar: födelsevikt, ålder, längd och avstånd från medelföräldralängd vid GH start, GH<sub>max</sub> och IGF-I. Vissa modeller tar även hänsyn till GH dos [58,60].
- I samtliga prediktionsmodeller är första årets tillväxtsvar starkt predikerande för fortsatt tillväxtsvar (Ranke för andra året (här saknas referens), Kriström upp till sju år framåt) [62].
- De bästa prediktionsmodellerna kan förklara 60 % av variabiliteten i tillväxtsvar för respektive diagnos.
- Vissa centra i Sverige använder en prediktionsmodell för tillväxtrespons och det predikerade svaret på individnivå ligger till grund för ev. start av GH behandling. En gräns för första årets tillväxtökning i längd på >0,7 SDS med standarddos 33 µg/kg/d har varit använd som krav för att få påbörja behandling [61].
- Prediktionsmodellerna från KIGS för diagnoserna isolerad/idiopatisk GHD (IGHD), Turner och SGA tillhandahålls kommersiellt i Europa ([iGRO](#), Pfizer).
- De svenska prediktionsmodellerna tillhandahålls via Tillväxtlaboratoriet, Göteborg.

## 6. Information om utredningen leder till beslut att inte behandla

Om, efter utredning, indikation för behandling saknas eller om det förväntade behandlingsresultatet bedöms otillräckligt för att motivera behandling är det mycket viktigt att förklara och diskutera detta med patienten och familjen vid ett mottagningsbesök. Information bör ges om prognos, ev. vidare uppföljning och vad den i så fall syftar till. Om vidare uppföljning inte planeras är det viktigt att familjen vet vart de kan vända sig med framtida frågor.

### Kommentarer:

- Information till barn och föräldrar om förväntad fortsatt tillväxt och slutlängd bör vara evidensgrundad [7].
- Prognosen för slutlängd (baserad på benmognad) är mer osäker ju längre från pubertetsstart och slutlängd barnet befinner sig.
- Fortsatt uppföljning av längd och vikt bör i första hand ske inom barn- eller skolhälsovården. Det kan vara motiverat med tätare mätningar än vanlig standarduppföljning, vilket ofta är vartannat eller vart tredje år.
- GnRH-analog-behandling av barn, med pubertetsstart tidigt inom normala gränser påverkar inte slutlängden. Detta har visats i flera randomiserade studier [63]. Det är därför inte rimligt att ge familjen en förhoppning om att behandling av en pubertet inom tidigt normalintervall kan förbättra slutlängden.

## Behandling

### 7. Beslut om att rekommendera behandling med GH - information och råd till barn och förälder

Det bör finnas en indikation godkänd av European Medicines Agency (EMA). Behandlingsmålet är att normalisera tillväxt och metabolism innan pubertetsstart samt att bibehålla normal pubertal tillväxthastighet och uppnå vuxenlängd inom förväntade gränser utifrån föräldralängder. Bäst tillväxtsvar uppnås om behandlingen startas vid så låg ålder som möjligt.  $GH_{max} < 3$  ug/L vid testning tillsammans med andra fynd som styrker GHD bör utgöra en absolut indikation för behandling.

### Kommentarer:

- Information till förälder bör omfatta en kvalificerad individuell prognos för längdrespons på kort och lång sikt.
- I Sverige/EU har EMA godkänt följande indikationer: Tillväxtstörning på grund av GHD, tillväxtstörning i samband med Turners syndrom, tillväxtstörning i samband med njurinsufficiens, SGA utan catch up tillväxt, tillväxtstörning beroende på defekt SHOX-genfunktion, Prader-Willis syndrom för att förbättra tillväxt och kroppssammansättning samt nyligen (2020) tillväxtstörning med genetiskt verifierad Noonans syndrom.

- Beslut om start av GH-behandling görs i många länder i speciella rådsgrupper. I Sverige rekommenderas att start av GH-behandling beslutas i kollegium av erfarna barnendokrinologer (t ex regionala konferenser).
- All behandling bör ske som ett första provår följt av utvärdering, undantaget barn med svår GHD. Familjen bör informeras om minsta tillväxtsvar som krävs för fortsatt behandling. Informationen till föräldrarna bör även omfatta en genomgång av andra positiva och möjliga negativa effekter av GH, både på kort och lång sikt
- Internationell konsensus saknas men en rimlig nivå på tillväxtsvar första året kan vara en längdvinst  $>0.5$  SDS [44,64]. Medel [25 -75 %-tilen] för vinsten i längd SDS för diagnosen IGHD och SGA i en Nordisk studie var 0.7 [0.5-1.0] och 0.5 [0.3-0.7], respektive [35].
- Även om få publicerade data stöder ett samband mellan första årets tillväxtsvar och slutlängd så används förstaårs längdresponsen ofta som prediktor för det totala tillväxtsvaret [59,65]. Barn med en genomsnittlig behandlingseffekt under första året (nära 0.7 SDS) bör följas noga, och nytt ställningstagande om behandlingen ska fortsätta bör ske årligen.
- Vid GHD skall behandling rekommenderas p g a andra väl dokumenterade hälsoeffekter utöver längdvinst [66].
- Aktiv tumörsjukdom är en kontraindikation för GH-behandling.
- Vid beslut om att erbjuda GH-behandling till barn med tidigare malignitet/cancer (hjärntumörer, leukemi med helkroppsbestrålning, etc.) bör onkologer vara delaktiga i beslutet.
- Efter avslutad cancerbehandling rekommenderar Endocrine Society Clinical Practice Guidelines GH start tidigast efter ett års recidivfrihet [33]. (Tidigare har rekommendationen i Sverige varit 2 års recidivfrihet).
- För barn som tidigare har genomgått cancerbehandling och som förutom GH kommer vara beroende av pubertetsinduktion är det viktigt att starta GH innan man inducerar pubertet.
- Vid Prader-Willis syndrom och svår GHD är de metabola effekterna det primära målet med behandlingen.
- Det finns studier som talar för en förbättrad livskvalitet och kognitiv funktion för vissa grupper som erhållit GH-behandling [67-71].

## 8. Metabola effekter, biverkningar och långtidseffekter

Tillväxthormon är ett anabolt hormon som utöver ett flertal metabola effekter också påverkar celldelning och apoptos. Vid GHD ger behandling med GH en ökning av den totala mängden muskel och minskar mängden fett i kroppen samt påverkar kvoten LDL/HDL positivt. GH-behandling ökar också den åldersrelaterade benmineralisering hos barn (ange referens!!!!).

### Kommentarer:

- Minskningen av insulinkänslighet vid GH-behandling är en fysiologisk och dosberoende effekt med stor individuell variation [72]. Hos patienter med övervikt och hereditet för typ 2 diabetes kan patologisk glukostolerans uppkomma. Normalisering av insulin känslighet efter avslutad behandling har rapporterats [73].
- GH-behandling kan ändra förhållandet mellan fritt T3 och fritt T4 via ökad dejodering av T4, vilket kan ge falskt låga fritt T4 i serum men normalt fritt T4 i vävnaderna.
- Kliniskt ses ofta en ökad TSH nivå efter GH-behandlingsstart. Man bör överväga behandling med Levaxin på relativt vid indikation för att säkerställa ett adekvat tillväxtsvar, men vara beredd att sätta ut behandlingen efter några år om värdena har varit på gränsen förhöjda.
- Vid bakomliggande organisk orsak till GHD som t ex strålskada kan hypotyreos uppträda strax efter start av GH-behandling, se under uppföljning.

Även om det är ovanligt med biverkningar vid tillväxthormonbehandling måste alla patienter informeras om kända biverkningar och möjliga långtidsrisker.

### Kommentarer:

- Ökad incidens av förhöjt intrakraniellt tryck (pseudotumor cerebri) (28:100 000 behandlingsår) och epifysiolys (73: 100 000 behandlingsår) har rapporterats vid GH-behandling liksom försämring av skolios [74].
- Vid kraftig ihållande huvudvärk och misstanke om pseudotumor cerebri bör undersökning av ögonbotten och akut CT genomföras. Vid konstaterad pseudotumor cerebri görs tillfälligt uppehåll med behandlingen. När symptomen har försvunnit kan behandling med GH vanligen påbörjas igen med långsam ökning av dosen.
- Behandling med GH kan orsaka tillväxt av adenoida organ med andningshinder och snarkning som följd. Detta har uppmärksamats speciellt vid start av behandling hos barn med Prader Willis syndrom [75].
- Det finns epidemiologiskt påvisade samband mellan IGF-I nivåer och förekomst av cancer (bröst-, prostata- och colorektalcancer) [76-78]. Detta bör leda till titrering av GH dosen baserad IGF-I nivå.
- I den europeiska studien "Safety and Appropriateness of GH treatments in Europe" (SAGhE) har nationella registerdata analyserats bl.a. med avseende på cancerrisk. Hos barn med isolerad kortvuxenhet (GHD, ISS eller SGA utan catch-up) ses i denna studie ingen generellt ökad risk för utveckling av cancer mortalitet eller cancerincidens men en högre än förväntad förekomst av ben- och blåscancer, dock på basen av mycket få fall [79].

- I SAGhE-materialet har risken för meningiom visats vara kraftigt ökad hos patienter som fått GH i barndomen men detta fynd är sannolikt en konsekvens av kranieell strålning hos barn med tidigare cancersjukdom snarare än en effekt av GH-behandlingen [80].
- I den senaste publikationen från SAGhE-materialet som baserats på 24,232 barn med GH behandling i barndomen och >400 000 patient-års uppföljning var mortaliteten inte generellt ökad hos barn i lågriskgruppen som innehöll patienter med GHD eller ISS [SMR 1.1 (95% confidence interval 0.9-1.3)]. Barn födda SGA utan catch-up tillväxt hade dock en lätt ökad generell mortalitetsrisk [SMR 1.5 (1.1-1.9)], främst drivet av den franska kohorten i studien, som hade erhållit högre GH doser. Hos patienter i medel- och högriskgruppen, t ex barn med syndrom eller tidigare malignitet, sågs en klart ökad mortalitetsrisk som dock inte var kopplad till daglig eller kumulativ dos av GH. För alla riskgrupper, inklusive lågriskgruppen, sågs en ökad mortalitet i kardiovaskulär och hematologisk sjukdom [81].
- SAGhE-studien jämför individer med GH-behandling i barndomen mot bakgrundspopulationen i respektive land. En svensk studie har visat att den GH-behandlade gruppen med låg risk (GHD, ISS och SGA) skiljer sig från normalbefolkningen vad gäller födelsekaraktäristika och justerar man för detta blir risken för död inte ökad [82]. Hos patienter i denna lågriskgrupp saknas dock individer med allvarlig sjukdom i barndomen, t ex kroniska sjukdomar eller cancersjukdom, samtidigt som dessa sjukdomstillstånd finns kvar i normalbefolkning, vilket visar på svårigheten att dra slutsatser utan adekvata jämförelsegrupper.
- Även om uppföljningstiden i SAGhE-studien är ca 16-17 år är de äldsta patienterna fortfarande unga vuxna och utfallen cancer och död är ovanliga i ung ålder. Detta medför en statistisk osäkerhet kring resultaten och en kvarstående svårighet att uttala sig om ev långtidsrisker efter ung vuxen ålder.

## 9. Val av GH-dos vid behandlingsstart

Inom det doseringsintervall som gäller för indikationen bör startdosen anpassas till den förväntade GH känsligheten hos barnet (effekt på tillväxt och metabolism). Olika dosering för samma indikation beroende på GH-preparat har ingen fysiologisk grund och kan inte rekommenderas. GH dosen bör ej överstiga riktlinjer från EMA (beroende på indikation) och är i Sverige traditionellt baserad på kroppsvikt.

### Kommentarer:

- I Sverige finns f.n. sju registrerade GH-preparat. Det finns inte evidens för att olika preparat skiljer sig vad gäller effekt eller riskprofil.
- GH dosering bör anpassas efter förväntat längd- och IGF-I -svar på behandling, vilka varierar med diagnos, ålder och nutritionsstatus. I Sverige finns tradition att dosera efter vikt. Den genomsnittliga startdosen ligger nära 0,030 mg/kg/dygn [35,83]. Dosering efter kroppsyta ger en högre dos vid yngre åldrar och en lägre dos i adolescensen [84]. Dosering per kroppsyta kan vara en fördel vid samtidig övervikt/fetma för att undvika för höga doser (se FASS).
- GH dosering baserad på predikterat tillväxtsvar (tillgänglig för vissa diagnoser) jämfört med viktbaserad GH-dosering innebär individuellt anpassad dos. I en studie av korta barn med sågs en



mindre spridning i längdrespons, lägre läkemedelsåtgång och färre patienter med IGF-I >+2 SDS [85].

- GH-dosering baserad på IGF-I målvärde 0 SDS respektive +2 SDS i en studie, som inkluderade korta barn med IGF-I <-1 SDS och GHD eller ISS, gav högre tillväxtsvar i gruppen som var randomiserad till IGF-I +2 SDS oavsett vilken GH dos som var nödvändig för att uppnå denna nivå (högre dos för ISS). Dock var variationen i längdsvår betydande, vilket indikerar att inte bara GH-känslighet utan också IGF-1 känslighet varierar inom båda grupperna, GHD och ISS [86].
- Vid behandling av kortvuxenhet utan bristande GH sekretion, såsom vid Turners syndrom och kronisk njurinsufficiens, rekommenderas doser upp till 0,05 mg/kg/dygn för att få ett tillväxtsvar som inte väsentligt ligger under det vid GHD vid doser på 0,025-0,035 mg/kg/dygn [35].
- Vid Prader-Willi syndrom rekommenderas låg startdos, för barn <1 år 0,01 mg/kg/dygn, i 1(-3) månader för att minimera risken för obstruktiva andningshinder. Polysomnografi (sömnregistrering) ska göras före start och 4-6 v. efter start [87,88]. Vi hänvisar till nytt vårdprogram för Prader Willi syndrom som utarbetas.
- Barn födda SGA rekommenderas startdos på 0,035 mg/kg/dygn. Om barnet, förutom att vara född liten, diagnostieras med bristande GH-sekretion kan barnet förväntas ha samma längdsvår som barn med GHD födda AGA [35].
- Vid vissa tillstånd med förväntat hög GH-känslighet såsom fetma och hyperinsulinemi (t ex craniopharyngeom) bör man starta med en mycket låg dos (0,01 mg/kg/dygn) (klinisk erfarenhet).
- Patienter med svår GHD, t ex efter strålning eller kirurgi i hypofys/hypotalamus, har hög känslighet och GH dosen bör reduceras.
- Ungdomar som påbörjar GH-behandling när de är färdigvuxna rekommenderas en start-dos på 0,4 - 0,5 mg dagligen, varefter dosen titreras ut med ledning av IGF-I nivåer.

## Uppföljning

### 10. Registrering av patient i Nationella GH-registret

Barn som behandlas med GH skall registreras i Nationella GH-registret.

#### Kommentarer:

- Barn med GH-behandling skall rapporteras till Nationella GH registret oavsett vilket preparat som används.
- Data gällande tidigare tillväxt och behandling, comorbiditet, diagnoser och utredning med IGF-I, IGFBP-3, GHmax (med angivande av om undersökning av spontan nattsekretion eller stimuleringstest, inkl stimuli, har blivit utförd), MR sella fynd, skelettmognad, genetisk diagnos, andra hypofyshormonbrister, pågående GnRH-analogbehandling eller pubertetinduktion bör registreras i Nationella GH registret on line.
- Inlogg fås vid kontakt med datakoordinator fn Lillemor Ljungberg (lillemor.ljungberg@gu.se)
- Registrering av längd, vikt, sitthöjd, pubertetstecken, GH dos och annan hormonell behandling bör ske vid samtliga uppföljningsbesök (på sikt kommer nationella tjänsteplattformen att ombesörja detta).
- Vuxenlängd eller längd vid avslut samt angivande av att patienten avslutat behandling bör rapporteras.

- Data från nationella GH registret har bidragit till kunskap om indikationer och om hur jämlik GH-behandlingen i Sverige är liksom kvalitetsmål som start vid tidig ålder, tillväxtsvar inom förväntade gränser, könsskillnader, regionala skillnader och biverkningar på kort och lång sikt.
- Data från det nationella GH registret har bidragit till kunskap om risken för morbiditet och mortalitet hos patienter med GH-behandling.

## 11. Uppföljningsrutiner och dosjustering under GH-behandling

Patienter som behandlas med tillväxthormon skall följas avseende tillväxt och pubertetsutveckling minst var 6:e månad. Eventuella problem med injektionsteknik och följsamhet till behandlingen efterfrågas aktivt. Vid IGF-I- eller längdtillväxtsvar under förväntat skall följsamheten till behandlingen utvärderas. Eventuell dosjustering bör göras inom rekommenderat EMA doseringsintervall för indikationen. Ett år efter start av behandling utvärderas behandlingen i överensstämmelse med den information som gavs vid behandlingsstart och beslut fattas om fortsatt behandling eller ej.

- **Kommentarer:**
- Längd, vikt och sitthöjdsprocent bör bedömas regelbundet under första behandlingsåret (förslagsvis vid 0, 3, 6 och 12 månader) och därefter var 6:e månad fram till avslutad behandling eller uppnådd slutlängd.
- 
- IGF-I är en markör för biologisk respons, följsamhet och troligen en säkerhetsmarkör. IGF-I bör bedömas efter 1 och 3 månader och sedan minst varje år. Bedömning bör ske oftare vid problem med följsamhet eller efter justering av GH dosen.
- Storlek och timing av IGF-I ökning efter start av GH-behandling beror på diagnos.
- Justering av GH startdosen kan övervägas om IGF-I inte har ökat efter 1 - 3 månader alternativt om IGF-I >+2 SDS (se nedan). Längdsvaret 6 – 12 månader efter behandlingsstart är avgörande för övervägande om dosökning och IGF-I blir främst en följsamhets- och säkerhetsmarkör. Efterfråga därför följsamhet innan ev. dosjustering (se nedan).
- Justering av GH dosen skall ske inom det godkända dosintervallet för indikationen. Vi hänvisar till information i FASS.
- Ökning av GH dosen vid dålig längdrespons bör följas av kontroll av IGF-I en månad efteråt.
- Minskning av GH dosen bör övervägas vid IGF-I >+ 2 SDS (> övre ref) ev. efter omkontroll.
- Studier visar att följsamheten vid GH-behandling är långt ifrån 100% och att en följsamhet med <80% av ordinerade doser minskar längdvinsten [89]. Frekventa besök med genomgång av injektionsteknik och förskrivning av injektionshjälpmedel som monitorerar låg följsamhet rekommenderas vid misstanke.
- TSH, fT4, fasteinsulin och HbA1C bör kontrolleras årligen tillsammans med IGF-1. Det saknas evidens för vilka andra metabola markörer som kan vara kopplade till möjliga negativa metabola effekter.
- Vid bakomliggande organisk orsak till GHD rekommenderas kontroll av TSH och fT4 2-3 månader efter GH-start.

- Skelettmognad accelererar i regel under pågående GH-behandling. Monitorering av skelettmognad kan ge en bättre prediktion av slutlängd.

Vi rekommenderar att man under de första 1 - 2 årens GH-behandling, om detta behövs för acceptabelt tillväxtsvar, kan använda doser som, inom det rekommenderade dosintervallet för indikationen, medför IGF-I upp till + 3 SDS. Denna rekommendation stödjer sig på registreringsstudier som ligger till grund för EMAs godkännande av indikation och dosering i kombination med lång klinisk erfarenhet. Efter catch-up fasen rekommenderar vi i överensstämmelse med internationella "guidelines"

### Kommentarer:

- IGF-I monitorering/titrering var inte en del av tidigare registreringsstudier för flertalet GH indikationer (inkl SGA, Turner och SHOXD).
- Erfarenhet med säkerhetsaspekter av doserna är utvärderad genom SAGhE studien (se Biverkningar och långtidseffekter)
- En nordisk retrospektiv kohortstudie [35] visade en längdvinst på <0,5 SDS hos 30-55 % av GH behandlade barn med IGHD, ISS, SGA under det första årets behandling med genomsnittsdosen 0,030 mg/kg x dygn. Få dosjusteringar gjordes hos dessa barn efter första året och catch-up uteblev. Samtidigt har en RCT av SGA barn [90] visat att GH dosen 0,067 mg/kg x dygn ger en genomsnittlig längdvinst på drygt 1,0 SDS men med medel IGF-I på >2,7 SDS under första året med GH.
- Barn med Prader Willis syndrom är känsliga för GH och rekommenderad dos (0,035 mg/kg och dygn) leder ofta till IGF-I >+ 2 SDS. Eftersom de metabola effekterna har visats med denna dos är det inte klarlagt om dosminskning bör ske baserad på IGF-I. Då längdvinsten inte kan användas som effektmått står vi utan relevant effektmått (förutom kanske viktutveckling) hos denna patientgrupp.
- GH dosen kan efter fullbordad catch-up, dvs under maintainance-fasen, reduceras med bibehållen tillväxthastighet [91]. Vid pubertetsstart måste förnyat ställningstagande ske. Det saknas studier av om avslut av GH tidigt i pubertet med bibehållen tillväxthastighet är möjligt.
- Vid pubertetsstart ökar normalt insöndringen av GH genom påverkan av könssteroider. Studier av ungdomar med GHD som fått 0,067 mg/kg/dygn under pubertetsåren har visat något bättre tillväxt jämfört med de som behandlats med standarddos 0,033 [92]. Resultaten har dock inte medfört allmän acceptans för ökad dosering under pubertetsåren. Man kan överväga dosökning hos ungdomar som kommer sent till diagnos eller som fortfarande är uttalat korta vid pubertetsstart.
- När patienten har passerat sin peak height velocity vid pubertetsstadium Tanner 3-4, bör man överväga lämplig tidpunkt för successiv reduktion av GH dosen till vuxen dos alternativt utsättning, (beror på diagnos, se nästa avsnitt).

## 12. Utredning vid avslut av GH-behandling alternativt fortsatt behandling och överföring till vuxenklirik

Utredning inför planerat avslut av GH-behandling genomförs när längdtillväxt är  $\leq 2 - 2,5$  cm/år (baserat på två mättillfällen) eller när patienten/familjen själv väljer att avsluta behandlingen (är nöjd med sin längd eller av andra skäl).

### Kommentarer:

- Redan vid starten av GH-behandling bör barnläkaren informera att behandlingen kan bli livslång.
- Om ungdomen/familjen önskar avsluta GH-behandling innan uppnådd slutlängd gäller i princip samma rekommendationer beträffande utredning som beskrivs nedan.
- Utredning av eventuell bestående GH-brist bör ske på barnklirik om patienten är nära slutlängd.
- Isolerad GHD utan bakomliggande strukturella defekter, utan genetisk orsak eller i frånvaro av strålbehandling är mycket ovanlig. Hos dessa patienter kan inte diagnosen adult GHD ställas på ett enskilt provokationstest.

Följande grupper kan fortsätta GH-behandling under transitionen utan omtestning:

- multipla hypofysära hormonbrister (minst tre inklusive GH)
- verifierad genetisk orsak till GHD.
- strukturella defekter/skador i hypotalamus/hypofys vid den ursprungliga MR-undersökningen. (gäller ej ektopisk neurohypofys eller liten hypofys som enda avvikelse).
- Prader-Willis syndrom.

### Kommentar:

- För patienter med genetiskt verifierad GHD eller strukturella defekter utan multipla hypofyshormonbrister kan man överväga att göra ett uppehåll i GH-behandlingen under fyra veckor och därefter kontrollera IGF-1. Ett värde  $< -2$  SD ger stöd för fortsatt behandling. Vid högre nivåer kan förnyad GH-testning vara aktuell. Se även kommentarer angående bedömning av IGF-I tidigare i dokumentet.
- Patienter med Prader-Willis syndrom bör fortsätta med GH-behandling i "vuxendos" när de nått slutlängd. Vid 18 års ålder skall de remitteras till vuxenendokrinolog som tillsammans med patienten tar ställning till om behandlingen ska fortsätta.

Förnyad utredning av GH frisättningen efter minst fyra veckor utan GH-behandling rekommenderas hos:

- patienter med enbart en annan hypofysär hormonbrist utöver eventuellt GHD.
- isolerad GHD med eller utan ektopisk neurohypofys eller liten hypofys.
- strålinducerad GHD.

### Kommentarer:

- Ektopisk neurohypofys eller liten hypofys kan även ses hos friska individer och räcker inte som stöd för GHD-diagnos.
- Vid strålinducerad GHD försämras GH-sekretionen över tid, men GH-nivåerna sjunker också normalt med ålder. Under en period kan en strålbehandlad patient ha tillräcklig GH-produktion i vuxenlivet även om de behövt GH-behandling under pubertetsspurten.

Vi rekommenderar inte förnyad utredning av GH frisättningen och inte heller fortsatt GH-behandling vid Turners syndrom, SGA utan catch-up, tillväxtstörning vid njurinsufficiens eller vid SHOX-gendefekt.

### Kommentarer:

- Hos ovanstående grupper rekommenderas kontroll av IGF-I efter en månad och ett år efter avslutad behandling tillsammans med klinisk kontroll.
- Vid lågt IGF-1 <-2 SD görs förnyad utredning av GH-frisättningen, särskilt om ungdomen ökat i vikt/BMI/midjeomfång eller har bestående trötthet.

Vid val av metod för utredning av GH frisättningen nära slutlängd är det viktigt med samarbete med vuxenkollega som kommer att ta över vården efter 18 års ålder.

### Kommentarer:

- Om en patient har blivit utredd med enbart GH-nattkurva avgör vuxenendokrinolog om ny utredning bör göras inför beslut om behandling på vuxenindikation.
- De flesta vuxna utreds med ITT eller AITT som testar hypotalamusfunktionen i GH-IGF-I-axeln. Kontraindikationer för testet är anamnes med epilepsi/krampsjukdom, hjärt-kärlsjukdom eller binjurebarksvikt. GH-svar <5 µg/L ger en hög sannolikhet för GHD och stöder fortsatt behandling [32,93-97] i varje fall till 25 års ålder [98]. GH-svar <3 µg/L anges som svår GHD [94]. Gränsen <5,6 – 6,1 µg/L har också diskuterats under transitionsperioden [98-101].
- GHRH-arginin kan användas som test på hypofysfunktion. Hos patienter med övervägande hypotalamisk skada, t ex efter strålbehandling, kan testet ge falskt normala värden och rekommenderas därför tidigast när det gått minst 10 år efter strålbehandlingen [96]. OBS! Andra cut-off-nivåer används och värdena är beroende av BMI. BMI <25: 11,5 µg/L BMI 25-30 8,0 µg/L och BMI >30 4,2 µg/L [96]. Gränsen 19 µg/L diskuteras också under transitionsperioden hos icke-överviktiga patienter [96,102].
- Klinisk bild och anamnes måste vägas samman för beslut om fortsatt GH-behandling på vuxenindikation eftersom ett enstaka test inte kan vara avgörande. Diskutera gärna med den vuxenkollega som tar över kontrollerna vid 18 års ålder.
- Om utredningen vid GH avslut/uppnådd slutlängd resulterar i en rekommendation om fortsatt utredning/behandling bör familjen åter informeras om effekter av GH-behandling i vuxenlivet. Dessa omfattar lägre kardiovaskulär risk, förbättrad energinivå, ork, välbefinnande och livskvalité.

- Generellt anses GH behandling hos vuxna säker vad gäller långtidseffekter, men liksom för barn saknas stora studier med långtidsuppföljning. Patienterna måste följas upp avseende glukostolerans, recidiv av tidigare tumör i hypotalamus-hypofysområdet samt för eventuell sekundär cancer efter t ex kraniell strålbehandling (som framför allt förklarar den ökade risken för sekundär malignitet vid GH-behandling).

Under transitionsperioden fram till överföring till vuxenklirik bör man succesivt sänka GH dosen till vuxendos med målsättningen att IGF-I ligger i intervallet strax över medel för ålder.

#### Kommentarer:

- Hos vuxna <30 år rekommenderas en GH-dos motsvarande 0,4 – 0,5 mg dagligen [32], men under transitionsperioden kan en högre dos behövas (dosen sänks successivt med ledning av IGF-1 nivån).
- Flickor med peroral östrogenbehandling behöver högre GH-dos för att uppnå samma IGF-I nivå som när östrogen ges som transdermal behandling.
- Vi rekommenderar monitorering med klinisk kontroll 2 ggr/år under transitionsperioden.
- Följ upp (längd), vikt, BMI, midjemått, blodtryck.
- Vid dosjustering tas IGF-I efter 6 veckor.
- HbA1c, TSH, fT4, IGF-1 kontrolleras minst årligen.
- Test av övriga hypofyshormoner får individualiseras.
- Överväg DEXA innan överföring till vuxen för analys av kroppssammansättning och benmineralisering.

## Referenser

1. Hall DM. Growth monitoring. *Arch Dis Child*. 2000 Jan;82(1):10-5.
2. Hermanussen M, Grasedyck L, Kromeyer-Hauschild K, et al. Growth tracks in pre-pubertal children. *Ann Hum Biol*. 2002 Nov-Dec;29(6):667-76.
3. Hermanussen M, Largo RH, Molinari L. Canalisation in human growth: a widely accepted concept reconsidered. *Eur J Pediatr*. 2001 Mar;160(3):163-7.
4. Hagenäs L. Tillväxt och Kroppslig Mognad – enHandledning för Användning av Tillväxtkurvor i Hälso- och Sjukvården för Barn och Ungdomar. 2011.
5. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, et al. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):e617-27.
6. Smith DW, Truog W, Rogers JE, et al. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr*. 1976 Aug;89(2):225-30.
7. Rekers-Mombarg LT, Wit JM, Massa GG, et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature. European Study Group. *Arch Dis Child*. 1996 Sep;75(3):175-80.
8. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ: British Medical Journal*. 1990;301(6761):1111.
9. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun*. 2014 Nov 26;5:5592.
10. Gasser T, Sheehy A, Molinari L, et al. Growth of early and late maturers. *Annals of human biology*. 2001;28(3):328-336.
11. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):223-240.
12. Cohen P, Rogol AD, Weng W, et al. Efficacy of IGF-based growth hormone (GH) dosing in nonGH-deficient (nonGHD) short stature children with low IGF-I is not related to basal IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):405-14.
13. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Sep;81(9):3323-7.
14. Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 2002 Apr;140(4):445-9.
15. Agency EM. Guideline on bioanalytical method validation. 21 July. 2011.
16. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*. 2011 Apr;57(4):555-9.
17. Bang P. Valid measurements of total IGF concentrations in biological fluids: recommendations from the 3rd International Symposium on Insulin-like Growth Factors. *Eur J Endocrinol*. 1995 Mar;132(3):338-9.
18. Juul A. IGF-I measurements. Epidemiological and clinical aspects. *Front Horm Res*. 2005;33:45-67.
19. Bang P. Pediatric Implications of Normal Insulin-GH-IGF-Axis Physiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2020, MDText.com, Inc.; 2000.
20. Walenkamp MJE, Robers JML, Wit JM, et al. Phenotypic Features and Response to GH Treatment of Patients With a Molecular Defect of the IGF-1 Receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3157-3171.
21. Gelande L, Blum WF, Larsson L, et al. Monthly measurements of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy prepubertal children: characterization and relationship with growth: the 1-year growth study. *Pediatr Res*. 1999 Mar;45(3):377-83.

22. Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E, et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4408-15.
23. Bang P. Serum proteolysis of IGFBP-3. *Prog Growth Factor Res.* 1995;6(2-4):285-92.
24. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, et al. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):101-13.
25. Fofanova-Gambetti OV, Hwa V, Wit JM, et al. Impact of heterozygosity for acid-labile subunit (IGFALS) gene mutations on stature: results from the international acid-labile subunit consortium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4184-91.
26. Näntö-Salonen K, Muller HL, Hoffman AR, et al. Mechanisms of thyroid hormone action on the insulin-like growth factor system: all thyroid hormone effects are not growth hormone mediated. *Endocrinology.* 1993 Feb;132(2):781-8.
27. Weaver JU, Holly JM, Kopelman PG, et al. Decreased sex hormone binding globulin (SHBG) and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-1) in extreme obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Sep;33(3):415-22.
28. Chrysis D, Zaman F, Chagin AS, et al. Dexamethasone induces apoptosis in proliferative chondrocytes through activation of caspases and suppression of the Akt-phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway. *Endocrinology.* 2005 Mar;146(3):1391-7.
29. Juul A. The effects of oestrogens on linear bone growth. *Hum Reprod Update.* 2001 May-Jun;7(3):303-13.
30. Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PM, Jr., et al. Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct;82(10):3414-20.
31. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research Society international perspective. *Hormone Research in Paediatrics.* 2019;92(1):1-14.
32. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
33. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2761-2784.
34. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, et al. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2219-26.
35. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):335-45.
36. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:7-13.
37. Noordam K, van der Burgt I, Brunner HG, et al. The relationship between clinical severity of Noonan's syndrome and growth, growth hormone (GH) secretion and response to GH treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Feb;15(2):175-80.
38. Binder G, Seidel AK, Martin DD, et al. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1402-7.
39. Frasier SD. A review of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics.* 1974;53(6):929-937.



40. Murray P, Dattani M, Clayton P. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(1):96-100.
41. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Karlberg J, et al. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 May;78(5):1195-201.
42. Marin G, Domené HM, Barnes KM, et al. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Aug;79(2):537-41.
43. Moll GW, Jr., Rosenfield RL, Fang VS. Administration of low-dose estrogen rapidly and directly stimulates growth hormone production. *Am J Dis Child*. 1986 Feb;140(2):124-7.
44. Bang P, Ahmed SF, Argente J, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Aug;77(2):169-81.
45. Lodefalk M, Nilsson O. To Prime or Not to Prime-Is That Still a Question? A Comment on the US Guidelines on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents. *Hormone research in paediatrics*. 2017;88(2):179.
46. Martínez AS, Domené HM, Ropelato MG, et al. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4168-72.
47. Molina S, Paoli M, Camacho N, et al. Is testosterone and estrogen priming prior to clonidine useful in the evaluation of the growth hormone status of short peripubertal children? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 Mar;21(3):257-66.
48. Wagner I, Paetzold C, Gausche R, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):389-397.
49. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(5):283-92.
50. Nagel BH, Palmbach M, Petersen D, et al. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr*. 1997 Oct;156(10):758-63.
51. Blum WF, Klammt J, Amselem S, et al. Screening a large pediatric cohort with GH deficiency for mutations in genes regulating pituitary development and GH secretion: Frequencies, phenotypes and growth outcomes. *EBioMedicine*. 2018 Oct;36:390-400.
52. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev*. 2014 Jun;35(3):376-432.
53. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, et al. Genetics of Growth Disorders—Which Patients Require Genetic Testing? [Mini Review]. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 2019-September-06;10(602).
54. Pfäffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;25(1):43-60.
55. Wetterau LA. The pros and cons of sex steroid priming in growth hormone stimulation testing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(11-12):1049-55.
56. Krüström B, Albertsson Wikland K. Growth prediction models, concept and use. *Horm Res Paediatr*. 2002;57(Suppl. 2):66-70.
57. Wit J, Ranke M, Albertsson-Wikland K, et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. 2013;79(5):257-270.

58. Dahlgren J, Kriström B, Niklasson A, et al. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007 Dec 12;7:40.
59. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, et al. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009 Jan 12;9:1.
60. Ranke MB. Prediction of response to GH: does it help to individualize therapy? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 1999;6(2):93-99.
61. Wikland KA, Kriström B, Rosberg S, et al. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatr Res.* 2000 Oct;48(4):475-84.
62. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, et al. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009 Jan 12;9(1):1.
63. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):e752-62.
64. Savage MO, Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec;16(Suppl 2):S178-84.
65. Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2047-54.
66. Besson A, Salemi S, Gallati S, et al. Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3664-7.
67. Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):291-303.
68. Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, et al. Growth Hormone Treatment Improves Cognitive Function in Short Children with Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2015 Mar 25.
69. Cousounis PA, Lipman TH, Ginsburg K, et al. How Short is Too Short According to Parents of Primary Care Patients. *Endocr Pract.* 2014 Nov;20(11):1113-21.
70. González Briceño LG, Viaud M, Beltrand J, et al. Improved General and Height-Specific Quality of Life in Children With Short Stature After 1 Year on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):2103-2111.
71. Grimberg A, Cousounis P, Cucchiara AJ, et al. Parental Concerns Influencing Decisions to Seek Medical Care for a Child's Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(5):338-48.
72. Yuen K, Ong K, Husbands S, et al. The effects of short-term administration of two low doses versus the standard GH replacement dose on insulin sensitivity and fasting glucose levels in young healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):1989-95.
73. Goedegebuure WJ, van der Steen M, Kerkhof GF, et al. Longitudinal Study on Metabolic Health in Adults SGA During 5 Years After GH With or Without 2 Years of GnRHa Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8).
74. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:41-7.
75. Miller J, Silverstein J, Shuster J, et al. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):413-7.
76. Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, et al. Circulating Insulin-like Growth Factor-I Concentrations and Risk of 30 Cancers: Prospective Analyses in UK Biobank. *Cancer Res.* 2020 Sep 15;80(18):4014-4021.

77. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004 Apr 24;363(9418):1346-53.
78. Travis RC, Appleby PN, Martin RM, et al. A Meta-analysis of Individual Participant Data Reveals an Association between Circulating Levels of IGF-I and Prostate Cancer Risk. *Cancer Res*. 2016 Apr 15;76(8):2288-2300.
79. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1661-1672.
80. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 1;104(3):658-664.
81. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug;8(8):683-692.
82. Albertsson-Wikland K, Mårtensson A, Säwendahl L, et al. Mortality Is Not Increased in Recombinant Human Growth Hormone-treated Patients When Adjusting for Birth Characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):2149-59.
83. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Libre E, et al. Growth hormone secretory rates in children as estimated by deconvolution analysis of 24-h plasma concentration profiles. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1989;257(6):E809-E814.
84. Schrier L, de Kam ML, McKinnon R, et al. Comparison of body surface area versus weight-based growth hormone dosing for girls with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(5):319-30.
85. Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):483-90.
86. Cohen P, Germak J, Rogol AD, et al. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May;95(5):2089-98.
87. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):4013-22.
88. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87.
89. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One*. 2011 Jan 31;6(1):e16223.
90. Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, et al. A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age Study. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):509-18.
91. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kriström B, et al. GH Dose Reduction Maintains Normal Prepubertal Height Velocity After Initial Catch-Up Growth in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 1;104(3):835-844.
92. Albertsson Wikland K, Alm F, Aronsson S, et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Feb;88(428):80-4.
93. Bonfig W, Bechtold S, Bachmann S, et al. Reassessment of the optimal growth hormone cut-off level in insulin tolerance testing for growth hormone secretion in patients with childhood-onset

- growth hormone deficiency during transition to adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Nov;21(11):1049-56.
94. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):165-70.
95. Gasco V, Corneli G, Rovere S, et al. Diagnosis of adult GH deficiency. *Pituitary.* 2008;11(2):121-8.
96. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609.
97. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019 Nov;25(11):1191-1232.
98. Ho K. on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology.* 2007;157:695-700.
99. Gasco V, Corneli G, Beccuti G, et al. Retesting the childhood-onset GH-deficient patient. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159 Suppl 1:S45-52.
100. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol.* 2005 Apr;152(4):589-96.
101. Secco A, di Iorgi N, Napoli F, et al. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4195-204.
102. Corneli G, Di Somma C, Prodham F, et al. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):701-8.