RADS Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Baggrundsnotat for anvendelse af væksthormon hos børn og voksne

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. væksthormon under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	12. november 2013, forlængelse godkendt april 2016	Version: 1.1 Dok.nr.: 138263 Dato: Juni 2016

1 Formål

Formålet med dette baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for anvendelse af væksthormon hos børn og voksne.

2 Baggrund

2.1 Introduktion

Væksthormon (GH) dannes i hypofysen gennem hele livet, men mest i børneårene og særligt i puberteten. GH dannes pulsatilt – især om natten - og giver anledning til produktion af vækstfaktoren IGF-I, som stimulerer de lange rørknoglers længdevækst. Derudover har GH en lang række vigtige virkninger på muskel-, knogle-, fedt- og glukosestofskiftet. Medfødt mangel på GH (genetisk betinget) vil ofte manifestere sig i ugerne efter fødslen med hypoglykæmi eller i de første leveår med vigende vækst. GH-mangel (GHD) kan også manifestere sig senere i børneårene såvel som i voksenlivet, som følge af hypofyse- eller hypofysenære tumorer. Endelig kan GH-mangel ses som følge af strålebehandling, traume eller hydrocephalus. GH-mangel defineres som insufficient stigning i GH under en test (se pkt. 6), og patienterne tilbydes behandling med rekombinant væksthormon. GH-behandling kan også komme på tale i situationer uden GH-mangel, i.e. korte børn født SGA (Small for Gestational Age), børn med Turner Syndrom, Prader-Willi Syndrom, kronisk nyreinsufficiens eller SHOX-mangel. Alle disse tilstande er godkendte indikationer for de registrerede væksthormonprodukter, om end ingen produkter er registreret til samtlige indikationer.

Mange børn med uforklarlig nedsat højde undersøges for underliggende sygdomme, herunder GH-mangel f.eks. forårsaget af hjernetumor. Det er vigtigt at udelukke behandlingskrævende sygdomme hos små børn, men heldigvis skyldes uforklarligt nedsat højde kun sjældent GH-mangel eller ovennævnte tilstande. Når anden sygdom er udelukket benævnes tilstanden idiopatisk short stature. Disse børn skal ikke tilbydes behandling.

Voksne tilbydes ligeledes behandling med GH, hvis de har kendt GHD fra barndommen (childhood onset GHD, CO-GHD) eller erhvervet som voksne (adult onset GHD, AO-GHD), ofte i forbindelse med øvrig hypofyseinsufficiens.

Behandling med væksthormon varetages for børns vedkommende på de højt specialiserede børneafdelinger (enkelte kan dog behandles på almene børneafdelinger, afhængig af indikationen) og for voksne patienters vedkommende på landets højt specialiserede endokrinologiske afdelinger.

2.2 Patientgrundlag

Børn

Fagudvalget estimerer, at i alt 1.200 børn er i behandling med væksthormon i Danmark, og at 150-200 starter behandling per år.

Indikation	Skønnet fordeling	Skønnet antal/år
GH-mangel	50-60 %	75-120
Small for gestational age (SGA)	15-20 %	23-40
Turner	5-10 %	8-20
Nyreinsufficiens	< 5%	< 10
Prader Willi	5 %	10
Andet	5-15%	10-30

Voksne

I perioden 1980-1999 fandtes der i Danmark 494 personer med childhood onset GHD og 1.329 personer med adult onset GHD [1]. Fagudvalget skønner, at 120-150 voksne starter behandling med væksthormon per år.

For væksthormonmangel gælder, at incidensen af såvel childhood onset growth hormone deficiency (CO-GHD), som adult onset (AO-GHD) ser ud til at være stigende i Danmark gennem de senere år (1980-99)[1]. Årsagerne hertil er mange, men måske skal man specielt bemærke, at en gruppe som langtidsoverlevere efter kræftbehandling i børneårene er voksende. Både for børn og voksne gør det sig gældende, at der er flere drenge og mænd end piger og kvinder, der får stillet diagnosen.

De seneste tal viser en incidens på omkring 3 og 2 per 100.000 drenge og piger (CO-GHD) og tilsvarende 3 og 2 per 100.000 mænd og kvinder. Selvom dødeligheden er høj for visse subgrupper med CO-GHD [2], vil langt de fleste børn med CO-GHD blive voksne og derfor også have brug for behandling gennem deres voksenliv.

I 1999 var prævalensen af GHD følgende: 311 drenge med CO-GHD; 191 piger med CO-GHD; 744 mænd med AO-GHD og 585 kvinder med AO-GHD.

Da de præsenterede tal er mere end 10 år gamle, kan der være sket et skred i incidens og dermed prævalens, og tallene må derfor tages med et vist forbehold.

3 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemiddel:

- somatropin (H01AC01) (rekombinant humant væksthormon, rhGH)

Somatropin – som er identisk med humant væksthormon - fremstilles rekombinant af forskellige lægemiddelvirksomheder, og markedsføres under forskellige produktnavne i forskellige devices, med hver deres karakteristika. Produkternes navne og godkendte indikationer er angivet i skemaet nedenfor [3-11]:

Produkter	Godkendte indikationer							
	GH-mangel		Prader-Willi syndrom	Turner syndrom	Kronisk nyre-insufficiens	Small for gestational age (SGA)	Mangel på *short stature homeobox*-genet (SHOX)	Konserverings-middel
	Voksne	Børn						
Genotropin (pen)	X	X	X	X	X	X		m-cresol
Genotropin MiniQuick (éngangssprøjte)	X	X	X	X	X	X		ej kons.
Humatrope (pen)	X	X		X	X	X	X	m-cresol
Norditropin FlexPro (pen)	X	X		X	X	X		phenol
Norditropin NordiFlex (pen)	X	X		X	X	X		phenol
Norditropin SimpleXx (pen)	X	X		X	X	X		phenol
NutropinAq (pen)	X	X		X	X			phenol
Omnitrope (pen)	X	X	X	X	X	X		3,3 mg/ml: benzylalkohol 6,7 mg/ml: phenol
Zomacton (pen)		X		X				m-cresol

4 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

4.1 Litteratursøgning og –udvælgelse

Beskrivelsen af lægemidlernes effekter ved behandling af børn er baseret på de placebo-kontrollerede, randomiserede undersøgelser, som er identificeret i NICE-vejledningen vedr. væksthormon til børn [12] samt andre relevante undersøgelser, identificeret af Fagudvalget. For voksne er beskrivelsen baseret på de kontrollerede, randomiserede undersøgelser samt observationelle studier, der er medtaget i NICE-vejledningen vedr. væksthormonmangel hos voksne [13].

Begge referencelister er opdateret med samme typer undersøgelser publiceret efter publikation af de respektive NICE-guidelines.

Beskrivelsen af lægemidlernes bivirkninger baseres på database-studier samt de ovenfor nævnte studier.

For samtlige studietyper gælder, at de skal være publiceret i peer-reviewed form.
Når studier mangler anvendes RADS Fagudvalgets ekspertvurdering.

4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Børn

Børnepopulationen inddeles i følgende subgrupper, svarende til de registrerede indikationer

- patienter med GH-mangel
- patienter med Prader-Willi Syndrom
- patienter med Turner Syndrom
- patienter med vækstretardering pga. kronisk nyreinsufficiens
- patienter født SGA
- patienter, der mangler SHOX-genet

For samtlige patientgrupper er de kritiske effektmål:

- sluthøjde
- ændringen i højde-SD-score (et års øgning i den alders-relaterede højde udtrykt som SD-score). En ændring på mere end 0.5 SD vil vanligvis opfattes som acceptabelt respons.

For Prader-Willi-syndrom (PWS) patienter desuden

- kropssammensætning
- psykomotorisk udvikling

PWS er karakteriseret ved nedsat vækst, psykomotorisk retardering, øget trætbarhed og ukontrollabel spisetrang med deraf følgende risiko for ekstrem fedme.

For patienter med nyreinsufficiens desuden

- nyrefunktion

For nyretransplanterede børn er den tidligere bekymring om en øget risiko for evt. afstødning ikke dokumenteret, men berettiger til vedvarende kontrol af nyrefunktion under GH behandling.

For SGA-patienter desuden

- ændring i glukosestofskiftet (HbA1c).

Børn født SGA har øget risiko for at udvikle T2DM i voksenlivet. GH-behandling medfører forbigående insulinresistens hos alle patienter. Det er endnu uvist om GH-behandling ændrer risiko for T2DM hos SGA børn.

Voksne

Voksenpopulationen udgøres af

- patienter med adult-onset GH-mangel
- patienter med childhood-onset GH-mangel

For begge patientgrupper er de kritiske effektmål:

- QoL
- Kropssammensætning (lean body mass, fat mass, bone mineral density, lipider)
- Morbiditet
- Mortalitet

Voksne med ubehandlet GH-mangel (CO såvel som AO) er karakteriserede ved at have nedsat livskvalitet, uhensigtsmæssig kropssammensætning (øget fedtmasse, nedsat muskelmasse), nedsat knoglemineralisering, og aterogen lipidprofil. Disse parametre bedres signifikant under GH-behandling. Ubehandlet GHD er associeret med øget mortalitet og morbiditet i epidemiologiske studier, men effekt af GH-behandling på mortalitet og morbiditet er ikke afklaret.

5 Lægemiddelvurdering

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt patientsikkerheds-mæssige aspekter.

5.1 Effekt og bivirkninger

Effekt hos børn

Væksthormonmangel

Væksthormonmangel skyldes nedsat dannelse af GH fra hypofysen som følge af genetisk betinget isoleret GH-mangel, eller som led i genetisk betinget generelt nedsat sekretion af flere andre hypofysehormoner (panhypopituitarisme). Derudover kan GH-mangel forekomme som følge af organisk betinget hypofyseinsufficiens, f.eks. hypofyse- eller hypofysenær tumor, operation eller cerebral bestråling pga. CNS tumor, tidligere hydrocephalus, meningitis, traume etc.

GH-behandling har været tilgængelig til behandling af korte børn med GH-mangel siden 1960'erne. GH-præparaterne bestod frem til 1985 af humant oprenset GH fra afdøde (hypofyseekstrakt). Fra 1985 blev GH fremstillet ved genteknologiske metoder og anvendelsen af humant oprenset GH ophørte. Behandlingen af børn med GH-mangel er således foregået i mange år og har vist sig effektiv og med få korttidsbivirkninger. Af samme grund har det forekommet uetisk at foretage RCT m.h.p. at kvantificere effekt af GHbehandling på sluthøjde. I NICE rapporten fra 2010 opsummeres viden vedrørende effekt af GH-behandling på sluthøjde hos børn med GH-mangel. Et enkelt RCT af kortere varighed (12 måneder) [14], samt længerevarende observationelle studier indgår i NICE rapporten fra 2010 samt i tilgrund-liggende Cochrane reviews og metaanalyser [15].

Effekten af GH-behandling på sluthøjde baserer sig således helt overvejende på studier, hvor den gennemsnitligt opnåede sluthøjde vurderes i forhold til den gennemsnitlige sluthøjdeprædiktion forud for start af behandling. Flertallet af sådanne studier finder en gennemsnitlig sluthøjdegevinst på 8-12 cm, afhængig af GH dosis og alder ved start af behandling [16-19]. Sammenfattende er behandlingen effektiv med hensyn til at øge korttidsvæksten samt sluthøjden hos børn med GH-mangel. Evidensniveauet er dog lavt til moderat.

Prader-Willi syndrom

Prader-Willi syndrom er en genetisk betinget sygdom, som viser sig ved neonatal hypotoni, psykomotorisk retardering, adfærdsforstyrrelser, dårlig trivsel hos småbørn, fedme hos større børn og voksne, hypogonadisme, karakteristiske ansigtstræk og lille højde.
Nedennævnte studier rapporterer om effekt af GH på kropssammensætning, væksthastighed og psykomotorisk udvikling.

1) RCT på 29 PWS børn (4-37 mdr.), randomiseret til 12 måneders GH behandling eller observation [20].
GH behandling forbedrede kropssammensætning signifikant, og hvis behandlingen blev iværksat før 18 måneders alderen forbedrede det den motoriske udvikling.

2) RCT på 43 PWS børn blev evalueret ved baseline, 15 blev randomiseret til GH-behandling i 1 år, 14 børn blev observeret [21].
1 års GH-behandling øgede signifikant den mentale og motoriske udvikling sammenlignet med kontrollerne.

3) RCT på 91 præpubertale PWS børn (3-14 år). 20 blev stratificeret til GH-behandling 1 år, 22 kontroller blev observeret. I det følgende år blev alle 0-3 årige behandlet med GH, børn over 3 år blev efter stratificering for BMI randomiseret til GH (n=27) i 2 år eller kontrol (n=22) [22]. GH-behandling forbedrede signifikant højde, BMI, hovedomfang, kropssammensætning og kropsproportioner.

4) RCT på 54 børn (4-16 år) med PWS. Efter 6 måneders observation blev børnene randomiseret til GH-behandling (n=35) i et år eller ingen behandling (n=19) [23]. Væksthastighed SDS steg signifikant, fedtprocenten faldt signifikant, og Lean body mass steg signifikant. Den respiratoriske muskelfunktion og muskelstyrke blev forbedret.

5) RCT på 25 PWS børn (4-37 mdr.). Randomiseret til 2 års GH-behandling eller 1 års observation efterfulgt af 1 års GH-behandling [24].
GH-behandlede børn demonstrerede normalisering af højde SDS score, øget lean body mass og nedsat fedtprocent. Endvidere forbedret sprog og kognitiv kvotient sammenlignet med kontroller. Bedst effekt sås hos de mindste børn.

6) RCT på 25 børn med PWS. Efter baseline undersøgelser blev børnene randomiseret til enten GH behandling i 6 måneder eller ingen behandling (ubehandlet kontrol) [25].
GH-behandling viste signifikant forbedring i kropssammensætning og motorisk udvikling efter 6 mdr.

7) 12 måneders balanceret, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, overkrydset eksperimentelt design. Overkrydsning efter 6 måneder [26].
Der sås en stigning på hyperaktivitetsskalaen, efter GH behandling. Lineær væksthastighed og Lean body mass steg, mens fedtmasse og fedtprocent faldt efter GH-behandling.

8) 21 børn med verificeret GH-mangel fik GH i gennemsnitlig 7,9 år og blev sammenlignet med 39 ikke GH-behandlede historiske kontroller [27].
Begge grupper havde som udgangspunkt højde SDS på – 1,9 SDS. De GH-behandlede endte med sluthøjde på -0,6 SDS og de ikke-behandlede med sluthøjde på – 3,1 SDS ($p<0,0001$)

Samlet set sås positiv effekt af GH-behandling på højde SDS, væksthastighed og kropssammensætning. Hos de mindste børn endvidere positiv virkning på psykomotorisk udvikling.

<u>Turner syndrom</u>
Turner syndrom skyldes mangel på et X kromosom (45,X) i alle celler eller en del af disse (mosaiktilstand). Det medfører ofte nedsat højde og primær ovarieinsufficiens (dvs. manglende eller insufficient pubertetsudvikling), og øget risiko for nyre- og hjertemisdannelser, som bør følges regelmæssigt.

Rosenfeld [28] beskriver et multicenter studie med randomisering af 70 piger til 4 grupper, hvoraf 1 gruppe udelukkende fik vækshormonbehandling. Disse 17 piger opnåede en sluthøjde på 150,4±5,5 cm efter 7,6 års behandling, sammenlignet med en matched historisk amerikansk kontrolgruppe 144,2±6,0 cm.

I et ikke-randomiseret græsk studie [29] af 123 piger, hvor 82 blev behandlet med vækshormon 0,78±0,12 iu/kg/uge med start ved 11,5 år og østrogen fra 15,5 år, blev der påvist vækstacceleration det første år, men ikke signifikant bedring af sluthøjden sammenlignet med den ubehandlede kontrol gruppe på 41 piger (146,1 cm mod 144,0 cm).

I et ublindet, ikke-randomiseret studie [30] med en matched Turner kontrol gruppe fra 2 centre i Israel blev 25 piger behandlet med 1,4 mg/m^2/døgn fra 10 år og østrogen fra 12 års alderen og opnåede en gevinst på sluthøjden med 4,4 cm i forhold til 24 piger i kontrolgruppen.

I et ublindet, ikke-randomiseret italiensk studie [31] med en matched Turner kontrol gruppe blev 60 piger behandlet med 0,33 mg/kg/uge fra 10,9±2,76 år og opnåede en sluthøjde på 151±6,1 cm sammenlignet med PAH ved start af behandling på 142,9 ±5,3 cm, og sluthøjde for kontrolgruppen på 144,3±5,6 cm.

I 2005 kom resultaterne af et canadisk randomiseret studie [32], hvor 154 piger (7-13 år) blev randomiseret til enten behandling med væksthormon 0,30 mg/kg/uge (svarende til 42ug/kg/døgn) eller en ubehandlet kontrolgruppe, begge grupper med opstart af østrogen ved 13 års alder. 50 piger udgik, især fra kontrolgruppen. Ved opfølgning til sluthøjden af 61 behandlede og 43 ubehandlede piger blev der opnået en sluthøjde på henholdsvis 149,0 cm og 142,2 cm og en gevinst på 6,8 cm ($p<0,001$) efter gennemsnitlig 5,7 års behandling.

Et amerikansk [33] randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 149 piger (5–12 år) med Turner syndrom viste gevinst af væksthormon 0,1 mg/kg/uge (svarende til 42 ug/kg/døgn) på sluthøjden sammenlignet med placebo med øgning i højden på 0,78 SDS (5 cm), $p< 0,001$ efter gennemsnitlig 7,2 års behandling. I dette studie indgik også vurdering af tidlig lavdosis østrogen tilskud, som syntes at have en positiv effekt på sluthøjden.

Et ublindet hollandsk multicenter dosis-respons studie, hvor 68 piger med Turner syndrom i alderen 2–11 år blev randomiseret til en af tre væksthormon doseringsgrupper A, B og C, hvor alle startede med 45 ug/kg/døgn er beskrevet i to publikationer [34,35]. Efter 4 år blev B og C øget til 67,5 ug/kg/døgn, og efter yderligere 2 år blev C øget til 90 ug/kg/døgn. Østrogentilskud fra 12 år. Efter ca. 8,5 års behandling havde 60 af pigerne opnået en sluthøjde på henholdsvis 157,6cm, 162,9 cm og 163,6 cm med en gevinst på 11,9 cm, 15,7 cm og 16,9 cm i forhold til PAH ud fra en historisk hollandsk Turner gruppe.

Studierne viser, at væksthormonbehandling er effektiv til at bedre sluthøjden for piger med Turner syndrom, men kvaliteten af studierne er behæftet med begrænsninger. De hollandske resultater genfindes ikke i de andre studier, som dog generelt har anvendt lavere doser. Gennemgående er der efter flere års væksthormonbehandling vist en forbedring af sluthøjden på 5 – 8 cm ved en dosering svarende til omkring 42 ug/kg/d, men med stor individuel variation i responset.

<u>Vækstretardering på grund af nyreinsufficiens</u>
Kronisk nyresvigt defineres som en persisterende øgning af serum kreatinin og/eller serum karbamid. Ætiologien til kronisk nyresvigt er mangefold f.eks. arvelige medfødte nyre-sygdomme, infektioner, hypertension o.a. Kronisk nyresvigt leder ofte til et behov for dialyse og nyretransplantation.

Vækstretardering er et signifikant problem hos børn med kronisk nyresvigt og ses ved en GFR < 50 % [36]. Vækstthæmningen aflastes ikke af konservativ behandling, dialyse eller transplantation. Faktorerne, der er årsag til den manglende vækst, er bl.a. nedsat kalorie-indtag, metabolisk acidose, anæmi og væksthormon-resistens [37]. Studier af ernæring har dog vist at en sufficient ernæring forbedrer væksten markant og at effekten her ses bedst hos de yngste [38].

For at afhjælpe denne vækstretardering har behandling med væksthormon været afprøvet. Der har igennem mange år været adskillige studier, der har set på effekten af behandlingen. De fleste har været ublindede randomiserede eller observationelle, og med få patienter. Der har dog været få placebo-kontrollerede, som har vist god effekt af væksthormonbehandling på kortere sigt [39,40].

Der har været publiceret et Cochrane review og et par systematiske oversigtsartikler/meta-analyser om væksthormonbehandling af børn med vækshæmning pga. nyresvigt [41-43]. Derudover er der også publiceret et systematisk og økonomisk review af væksthormon-behandling, hvor også behandling af børn med nyresvigt indgår [44].

Generelt ses signifikant effekt af behandlingen over kort tid 1-2 år, og med en forbedring af sluthøjden til følge jf. observationelle studier [45-50]. Studierne har været delt ind i tre grupper: Patienter i konservativ behandling, patienter i dialyse (peritoneal eller hæmodialyse) og patienter der var transplanterede. Der syntes at være en bedre effekt af væksthormon-behandlingen hos yngre patienter og patienter med lettere nyresvigt (i konservativ behandling og posttransplantation). Det er dog ikke muligt at sige noget konklusivt om disse faktorers indvirkning på grund af den generelle styrke af studierne (få patienter – "underpowered") [41].

Der har i flere studier været rapporteret om enkeltstående bivirkninger af behandlingen, men generelt er der ikke fundet en øget hyppighed eller sværhedsgrad af bivirkninger. Risikoen for afstødning af et nyretransplantat er ikke sikkert fundet forøget, men det er ikke helt afklaret [43].

I et væksthormondatabase studie (KIGS) blev der set flere bivirkninger hos denne gruppe i forhold til patienter med væksthormonmangel [51].

Cochrane-analysen konkluderer, at der er en effekt med en højdegevinst på ca. 3,88 cm/år på en væksthormondosis med 28 IU/m2/dag [41]. Økonomisk fandt Takeda et al. ikke at behandling af børn med vækstproblemer som følge af nyresvigt kunne betale sig ud fra de givne forudsætninger, idet man fandt, at prisen var omkring 39.000 £ (mod et acceptabelt omkostningsniveau på 30.000 £) [44]. Der er dog kun moderat kvalitet af evidensen (GRADE) i de undersøgte studier på grund af en nedsat metodologisk kvalitet med risiko for bias i de undersøgte studier [41]. Analysen konkluderer imidlertid også, at der ikke er basis for yderligere studier, da behandlingen nu er særdeles veletableret og yderligere placebokontrollerede studier ikke vil være acceptable.

<u>SGA</u>
Børn som er født med lav fødselsvægt (<2 SD) i forhold til gestationsalder defineres som small for gestational age (SGA). SGA børn kan være født såvel præmaturt som til termin. Flertallet af børn (90 %) født SGA vil udvise spontant catch-up vækst i de første 1-2 leveår, men 10 % vil forblive små resten af livet, med udsigt til lav voksenhøjde. Væksthormonbehandling er registreret til behandling af korte børn født SGA, hvis deres højde er < -2.5 SD i forhold til nationale referencer [52] i 4 års alderen, såfremt højden er > 1 SD under parental target height SD, vækshastigheden er under gennemsnittet for alderen og barnet er præpubertalt.

Der findes ikke data, der belyser forskelle i effekt og bivirkninger imellem de forskellige væksthormonpræparater, der er registreret til brug ved SGA. I stedet er effekten af væksthormonbehandling vurderet i forhold til ingen behandling eller ved forskellige dosisregimer.

[53] beskriver et lille ublindet RCT. Der er behandlet to år med høj dosis GH, 67 mikrogram/kg/døgn. Glukosemetabolisme er ikke beskrevet. Forfatternes hovedfokus var på ændret fedtdistribution. Begrænsningen er især materialets størrelse.

[54] omhandler et lidt større ublindet RCT med et betydeligt frafald (44 af 168 indrullerede patienter) gennem mere end 2 års højdosis GH-behandling (67 mikrogram/kg/døgn) til voksenhøjde. Der er begrænset men signifikant effekt på sluthøjde, måske fordi patienterne var 10-12 år gamle ved inklusion. Enkeltstående forhøjede BG-værdier samt Hba1c-målinger over 6 % svandt spontant. Materialets begrænsning er høj alder ved studiestart samt stort frafald.

I [55] er 50 patienter i 5-årsalderen randomiseret til ingen behandling eller en af to høje doser GH i 2 år. Der var tydelig forskel på behandlede og ubehandlede, men ingen dosis-responseffekt mellem de to GH-doser. Der blev registreret højere insulinniveau blandt de behandlede. Begrænsningerne er især materialets størrelse.

[56] omhandler et meget lille ublindet RCT med to års brug af en høj GH-dosis, 100 mikrogram/kg/d og dertil svarende stor forskel på højde SDS over 2 år, men også målbare ændringer i BG- og insulinniveau, begge reversibelt.

I [57] er der ingen ubehandlet kontrolgruppe. Det er et 2-årigt RCT med 2-årig lavdosis (33 mikrogram/kg/døgn), hhv. 1-årig højdosis (100 mikrogram/kg/døgn) efterfulgt af 1 år uden behandling, hhv. 1 år uden behandling efterfulgt af 1 års mellemdosis GH-behandling (67 mikrogram/kg/døgn). I alle 3 tilfælde er der en pæn tilvækst i højde-SDS, der er næsten identisk, ligesom det er tilfældet for en let påvirkning af glukosemetabolismen.

I [58] beskrives mere detaljeret de metaboliske ændringer registreret i ref. 114 under det samme studie. Ændringer i BG og insulinniveau var reversible.

I [59] beskrives et observationelt studie af 35 patienter under først et 2-årigt behandlingsforløb med GH 67 mikrogram/kg/døgn, siden en opfølgning til voksenhøjde for de 20 patienter, der ikke er lost to follow-up. Af disse 20 er 4 behandlet videre med GH, mens de resterende 16 blot har fået 2 års behandling. Der var bedst effekt på højde-SDS i den aktive behandlingsperiode. Der blev observeret ikke-signifikant stigning i BG og Hba1c under behandling.

I [60] beskrives observationelle data fra en længerevarende lavdosis (GH 33 mikrogram/kg /døgn) behandling frem til sluthøjde. Der er ingen ubehandlet kontrolgruppe. Der er signifikant bedre effekt af behandling, der er startet mere end to år før puberteten i forhold til mindre end to år før.

Selv om studierne enkeltvis må betegnes som værende med ret lavt evidensniveau, beskriver de samlet set en homogent reproducerbar sikker effekt på højde-SDS under GH-behandling, overvejende sådan at lang behandlingsvarighed og høj behandlingsdosis giver størst tilvækst i højde SDS. Det er på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at konkludere på effekten på sluthøjden. Der er ikke beskrevet irreversible ændringer i glukosemetabolismen, men emnet er ikke fuldt belyst og kræver fortsat tæt opfølgning.

SHOX-mangel
SHOX genet er et vækststyrende gen lokaliseret på både X og Y-kromosomet (i den pseudo-autosomale region (PAR1)). Genet koder for en transkriptionsfaktor, der er involveret i bl.a. skelettets udvikling og regulationen af væksten af brusk [61,62]. Mutation i genet (eller en enhancer til genet) kan medføre lav højde og skeletmalformationer (Madelungs deformitet kan ses på håndrodsknogler); tilstanden benævnes Leri-Weill syndromeller dyschondrosteose [63]. Deletioner af SHOX genet kan ligeledes ses med øget forekomst hos korte børn med eller uden skeletmalformationer. SHOX haploinsufficiens er også en del af forklaringen på den nedsatte vækst hos piger med Turner syndrom, for hvem væksthormonbehandling er en registreret indikation [64].

Pga. ligheden mellem de to tilstande Turner syndrom og SHOX haploinsufficiens er væksthormonbehandling blevet forsøgt og SHOX haploinsufficiens er nu en registreret indikation for ét væksthormonmærke (se pkt. 3). Godkendelsen /registreringen baserer sig på et randomiseret studie [65], mens der er adskillige små case-serier [66-70]. Gevinsten ved behandling med væksthormon er vekslende i de små case-historier.

Registreringsstudiet fandt en gevinst i højde SDS på 1 i studiet, hvor man sammenlignede behandlede SHOX patienter med ubehandlede med samme diagnose. Studiet er åbent randomiseret behandlingsstudie med tre arme: Behandlet SHOX, ubehandlet SHOX og behandlede Turner syndrom patienter. Dosis var den for Turner syndrom anbefalede på 50 µg/kg/dag – en relativ høj dosis. Ved angivelse af data angives kun variationen ved SE og ikke SD. Derfor svært at se, hvor stor variationen reelt er i den behandlede gruppe.

For nylig har Massart et al. [71] lavet en meta-analyse af de publicerede studier. Konklusionen er, at det ser ud til at væksthormonbehandling øger sluthøjde, men der er fortsat uafklarede spørgsmål vedr. eventuel genetisk heterogenitet i studiepopulationen og effekten på krops-proportioner m.m.

Blum et al. har for ganske nylig publiceret yderligere data på registreringsstudiet [72]. Her er der publiceret sluthøjde data på 28 ud af 49 deltagere. Her var middelgevinsten +1,34 SD i højde SDS. Det var på linje med effekten set hos en gruppe patienter med Turner syndrom behandlet i samme studie.

Effekt hos voksne
Effekten af væksthormonbehandling til voksne er undersøgt i randomiserede studier og i længere observationelle studier med anvendelse af forskellige dosisregimer og med varierende effektparametre. De væsentligste effektparametre vurderes at være: Kropssammensætning og livskvalitet. NICE rapporten [13] for væksthormonbehandling til voksne beskriver udelukkende effekt på livskvalitet.

Kropssammensætning:
I et dobbelt blindet placebo kontrolleret studie (af 24 patienter med GHD, behandlet med højdosis væksthormon (0,07U/kg/døgn) i 6 mdr., blev der påvist en markant effekt på kropssammensætning. Lean body mass (estimeret mål for muskelmasse) blev øget med 5,5 (1,1) kg (mean (SE)) med samtidig reduktion af fedtmasse på 5,7 (0,9) kg [73].

I et dansk dobbelt blindet placebokontrolleret cross-over studie af 22 GHD patienter, fandtes en tilsvarende forbedring af muskelmassen og reduktion af fedtmassen målt ved udvalgte slices på CT scanning, sammenlignet med placebo efter 4 måneders væksthormonbehandling [74].

I et større amerikansk dobbelt blindet randomiseret multicenter studie af 166 GHD patienter, behandlet med lavere dosis væksthormon (max 0,025 mg/kg/døgn) i 12 mdr., blev der påvist en reduktion af central fedtmasse på 3 % vs. 6 % og en stigning i lean tissue mass på 2 % vs. 4 %, respektive blandt kvinder og mænd, målt ved helkrops DEXA scanning [75].
I langtids follow-up studier af GH behandling har man generelt ikke fundet en blivende effekt på fedtmasse, hvilket er tilskrevet de aldersbetingede fysiologiske ændringer i krops-sammensætning.

I et 10 års observationsstudie blev der rapporteret en stigning i lean body mass på omkring 5 kg (målt med TBK, total kalium) efter kontinuerlig væksthormonbehandling, sammenlignet med ubehandlede GHD patienter, og med rask kontrolgruppe [76].

I et 7 års observationsstudie af 33 hypofyseinsufficiente patienter, blev der observeret en stigning i lean body mass på omkring 8 kg hos 12 GHD patienter behandlet med vækst-hormon sammenlignet med ubehandlede. Derimod fandtes kun et mindre ikke-signifikant fald i fedtmassen [77].

Flere studier har undersøgt om ændringen i muskelmasse under væksthormonbehandling, medfører øget muskelstyrke og eller forbedret fysisk kondition. I det amerikanske multicenter studie [75] blev der ikke påvist en forbedret muskelstyrke efter væksthormonbehandling trods en øget muskelmasse.

I et hollandsk ikke-randomiseret interventionsstudie [78] af 28 mænd med GHD, og en alders- og højde-matched kontrolgruppe, fandtes nedsat isometrisk og isokinetisk styrke blandt patienter med GHD, der forbedres signifikant efter 52 ugers væksthormonbehandling.
I et nyere 10 års observationsstudie, viste en stigning i isometrisk styrke til 104-110 % af forventet og i hand grip til 88-93 % af forventet under kontinuerlig væksthormonbehandling [79].

Samlet set vurderes det, at væksthormon til voksne forbedrer kropssammensætning ved at øge den totale muskelmasse og reducere fedtmassen. Den overordnede virkning på muskel-styrke og fysisk kondition er derimod fortsat ikke afklaret. Effekten af væksthormon-behandling på lipider er undersøgt i en nyere metaanalyse [80] af 37 randomiserede, blindede, placebokontrollerede studier. Der blev rapporteret en samlet vægtet reduktion af LDL-kolesterol på 0,53 mmol/L og for total kolesterol på 0,34 mmol/L.

Generelt anses GH for at have en gavnlig effekt på lipidmetabolismen; dog er den tilgængelige evidens som hovedregel ikke justeret for brug af statinbehandling, hvilket udgør en potentiel bias.

Livskvalitet:
Studier af væksthormonbehandling på livskvalitet hos voksne med GHD har oftest inkluderet patienter med både CO-GHD og AO-GHD. Der indgår randomiserede blindede studier og observationsstudier med varierende brug af diverse scoresystemer for livskvalitet, energi-niveau, selvvurderet heldbredstilstand og kognitiv funktion.

I et randomiseret dobbeltblindet studie med 74 CO-GHD og 99 AO-GHD patienter, blev der påvist en effekt på livskvalitet score hos AO-GHD, men ikke hos CO-GHD patienter efter 18 måneders behandling [81].

I et randomiseret dobbeltblindet placebo-kontrolleret studie af 40 mænd med GHD, blev der ikke fundet effekt af 18 mdr. væksthormonbehandling på IQ test og velbefindende vurderet ved psykomotoriske test [82].

I et dobbeltblindet placebo-kontrolleret cross-over studie af 36 patienter med GHD, blev der rapporteret forbedret livskvalitet og mindre angst vurderet på 3 forskellige selv-rapporterings scoresystemer [83].

I et ublindet interventionsstudie af 65 patienter med GHD og selvrapporteret nedsat livskvalitet, fandtes generelt forbedring ved måling på 3 forskellige livskvalitet og helbredsscore systemer. Der blev påvist en association mellem nedsat livskvalitet ved baseline og forbedring af scoresystemer [84].

Samlet set har effekten på livskvalitet været varierende, nogle studier har påvist forbedret livskvalitet og energiniveau, nogle har kun vist små ændringer, og i nogle studier har man ikke kunne vise en effekt. Generelt har man fundet den største effekt ved AO-GHD sammenlignet med CO-GHD, og hos patienter med nedsat livskvalitet inden behandling. Der er rapporteret forbedring af livskvalitet allerede efter 3 måneders behandling, dog har man i flere observationelle studier fundet længerevarende effekt.

I et 10 års observationelt studie [76], blev der konstateret en vedvarende forbedret livskvalitet og energiniveau hos 11 AO-GHD behandlede patienter sammenlignet med 10 ubehandlede.

I en nyere oversigt over langtidseffekten af GH behandling, vurderes det at den foreliggende samlede evidens peger på forbedring af livskvalitet og energiniveau [85]. Det bør dog anføres, at data er begrænset af mangel på randomiserede studier.

Bivirkninger hos børn og voksne

Produktresuméer: Hovedpine, synsproblemer, kvalme, opkastninger, væskeretention (perifert ødem) (5-18 %), arthralgier, myalgi, karpal tunnel syndrom (2 %), paræstesier, antistofdannelse (1 %, effekt uændret), hypothyroidisme, reaktioner ved injektionssted. Børn: Opmærksomhed på forværring af diabetes mellitus, hofteskred, benign intrakraniel hypertension, malignitet.
De fleste bivirkninger er forbigående og dosisafhængige.

Ad diabetes mellitus (DM) og insulin resistens:

KIGS (Pfizer International Growth Database) data tyder på en let øget incidens af T2DM hos børn efter start på GH [86], mens KIMS (Pfizer International Metabolic Database) data ikke genfinder dette hos voksne med GHD [87]. Et studie fra en amerikansk væksthormondatabase (National Cooperative Growth Study (NCGS)) fandt ingen øget incidens hos børn behandlet med GH i forhold til baggrundsbefolkningen [88].
Øget prævalens af DM hos voksne med GHD før start på GH-behandling [89]. I et placebo-kontrolleret studie inducerede GH-behandling nedsat glukosetolerance hos 13 % af patienterne og diabetes hos 4 %, og glukosetolerancen forringedes hos flere i den GH-behandlede gruppe [90].
Tidlig GH-induceret insulinresistens vurderes at blive opvejet af den forbedrede kropssammensætning der opnås ved langtidsbehandling.

Ad malignitet

Primær neoplasi

I 1988 beskrev Watanabe et al. leukæmi blandt japanske børn som var i behandling med GH [91], men opfølgende og større studier fra Japan konkluderede, at risiko for leukæmi ikke var øget som følge af GH-behandling i forhold til baggrundsbefolkningen [92]. Leukæmiforekomsten er ikke øget hos GH-behandlede børn med idiopatisk GHD [93].

Et engelsk kohorte studium af 1.848 unge voksne patienter som var behandlede med GH i børneårene beskrev let, men signifikant øget cancerforekomst (kolorektalcancer og Hodgkin), men antallet af cases var meget lille (hhv. to med kolorektalcancer og to med Hodgkin) [94].

I KIGS databasen (> 58.000 patienter fulgt i sammenlagt 197.000 år) har man ikke fundet en øget cancerrisiko [95], omend der i data blev fundet 9 hjernetumorer mod forventet 4 og ydermere med større hyppighed af germinomer. Et lignende studie (> 54.000 patienter) [88] fandt heller ikke en øget risiko for malignitet under væksthormonbehandling.
Fagudvalget finder dog den absolutte risiko for primær cancerudvikling negligeabel.

Sekundær neoplasi hos canceroverlevere
To studier har fundet øget risiko for sekundær neoplasi hos patienter, der har haft cancer som børn [96,97]. Således fandtes 15 tilfælde med sekundær neoplasi blandt 361 GH-behandlede børn, som tidligere havde haft cancer (RR 3,61 [1,88-5,46]) [97]. Let øget leukæmiforekomst hos GH-behandlede børn forklares med anden samtidig tumor eller strålebehandling heraf [93].

Patienter med tidligere hypofyseadenom behandlet med stråleterapi har øget risiko for sekundære hjernetumorer [98], men der er ikke rapporteret øget forekomst af intra- eller ekstrakranielle tumorer hos voksne GHD patienter efter GH-behandling, selvom mange har modtaget stråleterapi [99].

Fagudvalget finder, at der på gruppeniveau er en let øget risiko for sekundær neoplasi (fraset leukæmi) under GH-behandling, men denne vurderes at være acceptabel, såfremt patientens sygdom har været stationær i mindst 1 år efter afsluttet behandling. Den enkelte patients risiko skal dog altid vurderes individuelt.

Recidivrisiko
Der er ikke fundet øget tumorrecidiv efter GH-behandling hos patienter med tidligere kraniopharyngeom eller andre benigne hjernetumorer, der ses hos børn [100,101]. Ved maligne hjernetumorer anbefaler man fortsat at afvente opstart af behandling indtil 1 år efter afsluttet behandling.

<u>Ad mortalitet</u>
Et fransk populationsbaseret studium (SAGhE) rapporterede øget all-cause mortalitet i en kohorte af 6.928 GH-behandlede børn sammenlignet med baggrundsbefolkningen [102]. Der blev rapporteret øget forekomst af knogletumorer og intracerebrale blødninger, men undersøgelsen er genstand for en del diskussion pga. manglende relevant kontrolgruppe. Resultaterne kunne ikke genfindes i efterfølgende præliminær opfølgning på 2.543 GH-behandlede patienter fra Belgien, Holland og Sverige (EU SAGhE), blandt hvilke der forekom 21 dødsfald, men ingen øget forekomst af cancer eller kardiovaskulær sygdom [103]. Samlede data fra det europæiske multicenter studium SAGhE undersøgelse afventes.

Konklusion vedr. effekt og bivirkninger
Der er ikke holdepunkter for at der er forskelle i effekt mellem de forskellige væksthormonprodukter til behandling af behandlingsnaive patienter med en af de ovenfornævnte godkendte indikationer. Langtidsbivirkninger af væksthormonbehandling er baseret på præparatspecifikke safety-databaser (koblet til respektive medicinfirmaer) [104-106]. Fælles safety-databaser som inkluderer alle præparater er aktuelt under etablering, og Fagudvalget har derfor ikke mulighed for at vurdere, om der er forskelle i langtidsbivirkninger mellem præparater.

5.2 Værdier og præferencer

Børn

I forbindelse med langvarig/mangeårig daglig injektionsbehandling med et hormonpræparat gennem barnealderen finder Fagudvalget det væsentligt, at der foreligger solid dokumentation for såvel sikkerhed som effekt af de enkelte præparater. Da der er tale om behandling, der for så vidt ikke er livsnødvendig, kan man rimeligvis skærpe kravene til præparaternes sikkerhedsprofil i modsætning til, hvad der kan være gældende ved fx livstruende sygdom uden kendte behandlingsalternativer. Dette motiverer til en forsigtig tilgang til lægemiddelsubstitution på området.

5.3 Compliance/convenience

Børn

Det er afgørende for en effektiv GH-behandling, at compliance er høj.

I et studie på børn, der fik daglig injektion i mindre end 15 dage på en måned, var væksthastigheden reduceret til 69 % sammenlignet med en gruppe, der kun mistede 4-15 injektioner ud af 30 [107]. 15-24 % af børnene fik ikke den daglige injektion i mindst 3 dage på en måned.

Faktorer, der anses for at have betydning for compliance, er undervurdering af betydningen af at overspringe injektioner, utilfredshed med respons, ubehag ved injektion, valg af injektionsdevice og manglende oplæring i at håndtere device [108].

Tekniske og fysiske forhold, herunder hyppig dosering (daglig) og præparater, der er svære at opblande og administrere er associeret med dårligt udkomme, bl.a. pga. utilstrækkelig opløsning og forkert injektion, f.eks. intramuskulært i stedet for subkutant. Ved overgang til forudblandede opløsninger reduceredes smerten ved injektion [109], hvilket har betydning for patient og forældres accept af behandlingen. Injektionssmerte kan skyldes intolerabilitet overfor formuleringen, injektionsvolumen og injektionssted [110]. Mht. formuleringen har bl.a. pH, konserveringsmiddel, koncentration og buffer betydning. Det er vist, at GH-præparater, hvor phenol anvendes som konserveringsmiddel i stedet for benzylalkohol reducerer smerten ved injektion, mens anvendelse af citrat som buffer (pH) medfører større smerte end hvis histidin benyttes i stedet [111].

Endelig er det vist, at selv-injektion og anvendelse af automatisk pen-device i stedet for éngangssprøjter er med til at fastholde patienten på behandling [112]. En spørgeskemaundersøgelse blandt patienter og læger tillagde tillid til device og let anvendelighed af device stor betydning [113].

Erfaringen fra klinisk praksis viser, at både holdbarhed og device har stor betydning for compliance.

Holdbarheden udenfor køleskab har stor betydning i forhold til ophold udenfor hjemmet (rejser, weekendture, lejrskole, overnatning hos kammerater), idet patienterne har større tilbøjelighed til at springe injektioner over i disse situationer, jo mere besværligt det er. Opbevaring på køl gør det besværligt at medbringe væksthormon, idet det skal planlægges med køletaske, fryseelementer m.v.

Det gør endvidere selve injektionsproceduren mere omstændelig, da injektionen er mere generede, når den tages direkte ud af køleskab. Dvs. patienterne skal huske at tage medicinen ud af køleskab 1 time før injektion.

Devicet har stor betydning for, hvordan selve injektionsproceduren forløber. Jo nemmere device, jo hurtigere kan proceduren overstås. Barnets accept af behandling øges også, når barnet selv kan foretage injektionen, ligesom det øger sandsynligheden for, at der gives injektion, når forældrene ikke er til stede.

Voksne
En spørgeskemaundersøgelse på 158 voksne, 326 teenagere og 398 forældre til børn aktuelt eller tidligere i behandling med GH rapporterede non-compliance hos 64-77 %, mest udtalt i teenage-gruppen[108]. Som årsager blev angivet ukendskab til konsekvens af at udelade doser, ubehag ved injektion, utilfredshed med effekt eller utilstrækkelig kontakt med involveret sundhedspersonale.

I et 16 ugers cross-over studie på 20 hypofyseinsufficiente mænd i stabil GH-behandling i mindst 12 mdr., der fik samme totale GH-dosis som henholdsvis 3 injektioner pr. uge og som daglig injektion fandtes ingen signifikant forskel i velbefindende eller compliance mellem de to regimer [114].

I et studie på 34 GHD-patienter sammenlignedes effekt af GH-injektion hhv. 3 gange pr. uge og daglig injektion. Alle patienter i gruppen, der modtog GH 3 gange pr. uge var kompliante, mens 5 patienter udviste dårlig compliance i gruppen der fik daglig GH-injektion [115].
I et studie på 118 voksne GH-deficiente patienter, der havde været i GH-behandling i 5 år døde 1 patient, 4 sprang fra pga. bivirkninger, 4 var tabt ved follow-up, og én droppede ud pga. manglende compliance (i alt 10 ud af 118) [116].

Konklusion vedr. compliance
Følgende vurderes at være afgørende for compliance:
- At devicet er et automatisk pen-device

Desuden vurderes følgende at være af betydning for compliance:
- Devicets kvalitet
- Holdbarhed i og uden for køleskab

5.4 Patientsikkerhed
På baggrund af en struktureret gennemgang af de patientsikkerhedsmæssige aspekter, vurderer Fagudvalget, at holdbarhed og devicets kvalitet har betydning for compliance og convenience. Holdbarhed udenfor køleskab har stor betydning ved behandling udenfor hjemmet, da opbevaring på køl er mere omstændeligt for patienter og forældre. Device, hvor lægemidlet er færdigblandet eller nem at præparere, er med til at sikre en optimal injektions-procedure, når barnet selv skal administrere, og er generelt nemmere og hurtigere at anvende.

5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne
På baggrund af resultaterne vedr. effekt og bivirkninger finder Fagudvalget ikke belæg for at differentiere mellem injektionsvæskerne fra de forskellige producenter.

Idet der tages højde for, at penne sikrer en bedre compliance, **rekommanderes** alle de nævnte penne til deres godkendte indikationer (se skema under pkt. 3).

Den markedsførte engangssprøjte **rekommanderes med forbehold** af hensyn til compliance. Kan anvendes til patienter, som ikke tåler konserveringsmidler eller pga. rejse ikke har mulighed for opbevaring på køl.

6 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Placeringen af lægemidler og konkrete produkter på lægemiddelrekommandationen vil bero på de rammekontrakter, som indgås på grundlag af Amgros' udbud. Fagudvalget henstiller til, at udbuddet tager højde for de faktorer, der er af betydning for compliance.

7 Behandlingskriterier

Børn

Baggrund

Hos børn udredes lille vækst vha. konsekutive højdemålinger på baggrund af referencekurver kombineret med oplysninger om fødselsvægt/længde og det familiære højdepotentiale. Børn som har en højde <-2 SD i forhold til nye danske højdekurver [52], som bøjer af på deres kurve (delta HSDS > 1), eller som er langt mindre end deres genetiske potentiale (>2 SD fra targethøjde) henvises til videre udredning [117].

Som led i udredningen vurderes vækstmønstret, og knoglealder vurderes ud fra røntgen af venstre hånd. Herfra kan sluthøjdeprædiktion foretages [118], og en række blodprøver tages (IGF-I, IGFBP-3, thyroideatal, cøliakiscreening, karyotype hos piger, og andre parametre afhængig af sygehistorie). Med baggrund i ovennævnte stilles den endelig diagnose.

Ved mistanke om GH-mangel (lav IGF-I/IGFBP-3) foretages dynamisk hypofyse stimulationstest, som gentages ved patologisk udkomme. Ved to uafhængige patologiske stimulationstest er diagnosen GH-mangel stillet. Herefter bør øvrige hypofysehormonakser evalueres, og der bør foretages MR skanning af cerebrum m.h.p. at udelukke organisk ætiologi (tumor).

Væksthormonmangel:

Diagnostik

Hos børn stilles diagnosen GH-mangel ved manglende eller ringe stigning i serumkoncentrationen af GH efter to stimulationstests (cut off-værdi for stimuleret GH er 6,0 ng/ml (18 mU/l) (afhængigt af GH assay) under Arginin- og Clonidin-test). Diagnosen underbygges af lav serum-IGF-I og serum-IGFBP-3 i forhold til metodespecifikke alders- og kønsrelaterede normalområder.

GH-behandling startes efter instruktion af barnet, forældre (evt. bedsteforældre) i anvendelse af injektionspen til væksthormon samt i virkninger af og bivirkninger til væksthormonbehandling.

Voksne

Baggrund

Væksthormonmangel i voksenalderen kan være opstået i voksenalderen eller kan være diagnosticeret og behandlet allerede i barndommen. Fortsat behandling med GH i voksenalderen er dokumenteret at være til gavn for patienten på en række fronter – kropssammensætning i form af reduktion i fedtmasse og øgning af muskelmasse, fysisk kondition, væskehomeostase, cirkulerende lipoproteiner, substrat- og energiomsætning, thyreoideafunktion, hjertepumpe-funktion, knoglemineralindhold og livskvalitet. Man anbefaler i dag behandling af voksne med GHD, både hos patienter med andre hypofyseakse udfald, men også hos patienter der kun mangler GH [119]. Idiopatisk isoleret GH-mangel hos voksne er meget sjældent og kræver meget stringente diagnostiske kriterier.

Diagnostik

Diagnosen stilles ved en positiv væksthormonstimulationstest.
Ved kendte strukturelle forandringer og insufficiens på flere ≥ 3 akser, ledsaget af serum IGF-1 under nedre aldersrelaterede normalgrænse, kan dynamisk testning i de fleste tilfælde udelades.

Relevant substitutionsbehandling ved insufficiens på øvrige hypofyseakser inden testning af GHD er nødvendig.

Flere forskellige væksthormonstimulationstest er i anvendelse og kan bruges:

Før test
Pausering med eventuel GH-behandling mindst fire uger før testen.

ITT
Stimulering af GH-sekretion fra hypofysen via hypoglykæmi. Der kræves blodglukoseværdier under 2,2 mM (sv.t. plasmaglukose under 2,5 mM) for sikker stimulation. De fleste patienter vil få klinisk hypoglykæmiske symptomer herved (sultfølelse, sveden, rysten, hjertebanken, indre uro, irritabilitet).
Tolkning
GH under 3 µg/L opfattes som GHD [119].

GHRH-Arginin
Arginin er en naturligt forekommende aminosyre, som er i stand til at stimulere vækst-hormonproduktionen fra hypofysen, hvis den bliver indgivet i større mængde. Den virker bedst, hvis indgiften sker direkte i blodbanen, da en højere koncentration herved opnås. GHRH (growth hormone releasing hormone) er et hormon som produceres i hypothalamus (en overordnet kirtel, som ligger lige over hypofysen). Ved at indgive dette hormon stimuleres hypofysen direkte til at producere væksthormon. Når både arginin og GHRH indgives opnås en meget kraftig stimulering af væksthormonproduktionen som herefter kan måles i blodprøver.
Tolkning
GH under 11 µg/L (BMI<25), under 8 µg/L (BMI 25-30) eller under 4 µg/L (BMI>30) opfattes som GHD [119].

Pyridostigmin-GHRH test
Pyridostigmin hæmmer sekretionen af somatostatin og gives forud for indgift af GHRH, herved opnås en kraftig stimulation af hypofysen til at secernere væksthormon.

Tolkning
Stimuleret GH under 2,5 µg/L opfattes som GHD.
Man bør være opmærksom på, at GHRH stimulerer hypofysen direkte, hvorfor et falsk normalt GH respons kan ses ved hypothalamisk ætiologi til GHD.

8 Monitorering af effekt og dosisjustering

Børn
GH administreres som daglige subkutane injektioner med pen (administreres om aftenen), i halv dosis den første måned, herefter fuld dosis indtil første kontrol 3 måneder efter opstart. Dosis udregnes initialt efter vægtbaseret algoritme, afhængigt af indikationen.

Indikation	Vægtbaseret dosering (mg/kg/døgn)
GHD	0,025-0,035
Prader Willi syndrom	0,035
Turner syndrom	0,045-0,050
Kronisk nyreinsufficiens	0,045-0,050
SGA	0,035
SHOX mangel	0,045-0,050

Dosis justeres herefter afhængigt af serum IGF-I niveau og klinisk respons. Patienterne kommer til 3-4 årlige ambulante kontroller. Effekt på højde vurderes vha. ændringen i højde SD-score, og en ændring på 0,5 SD eller mere opfattes som "good response" [120]. Ved manglende respons efter 1 års behandling må diagnose og dosis revurderes, og evt. må indikation for behandling revurderes.

Voksne
Voksne behandles ofte med en startdosis på 0,15 – 0,2 mg/dagligt. Dosis kan øges med 0,1-0,2 mg hver 1-2 mdr. Patienter med GHD fra barndommen kræver ofte større doser i overgangsfasen.

Dosis justeres efter køn, alder og østrogenstatus, og titreres individuelt efter klinisk effekt, bivirkninger og serum IGF-I niveau til midt eller i øvre halvdel af det aldersjusterede normalområde.

Væksthormonbehandlingen monitoreres initialt hver måned, herefter hver 6. måned, efter længere behandlingsvarighed kan hyppighed reduceres til hver 12. måned.

I mange undersøgelser af effekten af væksthormon (GH) er der vist en gennemgående og konsistent gavnlig effekt på kropssammensætning. Således sker der under behandling en reduktion af fedtmassen og en øgning af muskelmassen – effekter der er afhængig af dosis og behandlingsvarighed. Der er også en effekt af GH-behandling på knoglemassen, således at man det første år ofte ser et lille fald i bone mineral density (BMD) på grund af øgning af knogleremodelleringen, hvorefter man over længere tid ser en stigning i BMD. Derfor er brug af mål som vægt og taljemål af værdi, men bedre endnu kan DEXA scanning med en mere præcis kvantificering af fedt-, muskel- og knoglemasse være af værdi. Internationalt anbefales at anvende DEXA scanning ved start på behandling og herefter hvert andet år [119].

Behandlingseffekt kan vurderes ved måling af IGF-I, registrering af livskvalitet og efter 1-2 år og herefter efter individuel vurdering helkrops DEXA scanning m.h.p. at vurdere effekt på fedt og muskelmasse.

Øvrige hypofysehormoner måles efter gældende retningslinjer, evt. behov for dosisjustering af T4 hormon, opmærksomhed på påvirkning af HPA aksen. Lipider og HbA1c måles hver 12 mdr. Bivirkninger registreres primært i form af: Perifere ødemer, artralgier, myalgier, paræstesier og karpaltunnelsyndrom.

Kontraindikation: Aktiv malign sygdom.

9 Skiftekriterier

Voksne
Fagudvalgets ekspertvurdering er, at hos hovedparten (80 %) af de voksne patienter vil skift mellem væksthormonpennene hvert andet år ikke give anledning til betydende compliance-problemer. Undtaget fra skift er de ca. 20 % af patienterne, som har betydende neurokognitiv deficit og/eller er synshandicappede.

Børn
Der findes enkelte studier, som har evalueret de potentielle akutte allergiske risici ved skift mellem forskellige væksthormonpræparater, mens studier af potentielle langtidsbivirkninger ved skift ikke eksisterer. De begrænsede erfaringer med skift fra andre terapiområder har dog ikke givet anledning til bekymringer vedr. sikkerheden [121]. Skift mellem præparater kan hos nogle give anledning til usikkerhed [122], og deraf følgende potentielle compliance/ adherence problemer.

Det findes mindre acceptabelt at udsætte et barn og dets familie for gentagne skift mellem præparater og devices med mindre det er lægeligt indiceret (fx allergisk reaktion, problemer med anvendelse af device el.lign). Der vil dog formentlig være muligt at skifte pen hvert andet år hos mindst 50 % af børnepopulationen. Der vil være tale om de børn, der ikke er selvadministrerende og ikke har nåle-/stikkeangst, ikke bor på institution, eller hvor der er andre særlige forhold.

Alle patienter (eller deres forældre) skal derfor ved opstart af behandling med væksthormon informeres om, at pen-skift kan forekomme.

10 Seponeringskriterier og behandlingsvarighed

Ved non-GHD patienter (Turner syndrom, SGA ol.) der har været GH-behandlet i barndommen, er der ikke indikation for fortsat behandling i voksenlivet. Behandlingen afsluttes, når væksthastigheden er mindre end 1 cm/år eller acceptabel sluthøjde er opnået.

Transition

Alle patienter der efter overgang til voksenlivet fortsat er GHD, skal tilbydes fortsat GH-behandling i voksenlivet. Patienter med CO-GHD skal re-testes (typisk før 20 års alderen). Patienter med transkriptionsfaktor mutationer (POU1F1, PROP-1, HESX-1, LHX-3, LHX-4 oa.), mere end 3 andre hypofyseakse udfald eller isoleret GH mangel med mutation (GH-1, GHRH-R, etc.) behøver ikke re-testning.

Patienter med verificeret GHD ser ud til at have livslang gavn af behandlingen, som derfor bør fortsætte livslangt [119].

11 Monitorering af lægemiddelforbruget

Nystartede børn: Det forventes, at 90 % af det incidente forbrug på pædiatriske afdelinger vil ligge på det præparat, som rangerer højst i lægemiddelrekommandationen (de resterende 10 % er børn under 3 år, som ikke tåler benzylalkohol, og børn med de sjældnere diagnoser, som ikke alle produkterne er godkendt til).

Nystartede voksne: Det forventes, at 100 % af forbruget på endokrinologiske afdelinger vil ligge på det præparat, som rangerer højst i lægemiddelrekommandationen.

Skiftepatienter: Det forventes, at de børn, som kan skifte pen forbruger 30 % af det prævalente forbrug på pædiatriske afdelinger i DDD. Grunden er, at de børn som kan skiftes (jf. pkt. 9) er de yngste og ikke-selvadministrerende børn, som anvender de laveste doser væksthormon.

Det forventes, at de voksne som kan skifte pen forbruger 80 % af det prævalente forbrug på endokrinologiske afdelinger i DDD.

12 Revurderingskriterier

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når relevante nye stoffer er godkendt/nye studier foreligger/nye indikationer er godkendt. RADS behandlingsvejledninger revurderes som minimum hvert tredje år. Den nuværende behandlingsvejledning for væksthormon er fra december 2013, og tidsmæssigt var området for væksthormon derfor klar til en revurdering i 2016.

Fagudvalget har i starten af 2016 vurderet, at der ikke foreligger en klinisk begrundelse for en revurdering. Dette skyldes, at der ikke er tilkommet nye lægemidler på området, at der er generel enighed om behandlingsprincipperne, herunder enighed om at klinikerne ikke oplever en forskel i effektiviteten mellem referencelægemidlet og den biosimilære variant.

13 Referencer

1. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Incidence of GH deficiency – a nationwide study. Eur J Endocrinology 2006; 155: 61–71.
2. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol 2007; 157(1):9-18.
3. SPC Genotropin, Lægemiddelstyrelsen, dateret 25. juni 2012
4. SPC Genotropin MiniQuick, Lægemiddelstyrelsen, dateret 25. juni 2012
5. SPC Humatrope, Sundhedsstyrelsen, dateret 20. december 2012
6. SPC Norditropin FlexPro, Sundhedsstyrelsen, dateret 4. september 2012
7. SPC Norditropin NordiFlex, Sundhedsstyrelsen, dateret 4. september 2012
8. SPC Norditropin SimpleXx, Sundhedsstyrelsen, dateret 4. september 2012
9. SPC NutropinAq, EMA, tilgået 21. marts 2013
10. SPC Omnitrope, EMA, tilgået 21. marts 2013
11. SPC Zomacton, Lægemiddelstyrelsen, dateret 9. november 2010
12. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. NICE technology appraisal guidance 188. National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2010
13. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. NICE technology appraisal guidance 64. National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2003
14. Soliman AT, abdul Khadir MM. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone (GH) deficiency treated with human GH: A randomized controlled study. J Trop Pediatr. 1996 Oct;42(5):281-6.
15. Bryant J, Cave C, Mihaylova B et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2002;6(18):1-168.
16. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K et al.Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. Horm Res. 1997;48(2):62-71.
17. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group J Clin Endocrinol Metab. 1997 Feb;82(2):418-20.
18. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. Pediatrics. 1998 Aug;102(2 Pt 3):512-6.
19. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. Acta Paediatr Suppl. 1999 Feb;88(428):72-5.
20. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE et al. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. J Pediatr 2004;145:744–9.
21. Festen DAM, Wevers M, Lindgren AC et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader–Willi syndrome. Clin Endocrinol 2008;68:919–25.
22. Festen DAM, de Lind, van Wijngaarden R et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader–Willi syndrome. Clin Endocrinol 2008;69:443–51.
23. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY et al. Physical effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Acta Pædiatr 1999; Suppl 433: 112-4.
24. Whitman B, Carrel A, Bekx T et al. Growth Hormone Improves Body Composition and Motor Development in Infants with Prader-Willi Syndrome After Six Months. J Pediatr Endocrinol and Metab. 2004; 17: 591-600.
25. Myers S, Whitman B, Carrel A et al. Two Years of Growth Hormone Therapy in Young Children With Prader Willi Syndrome: Physical and Neurodevelopmental Benefits. Am J Med Genet, Part A 2007: 143A: 443-8.
26. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH et al. Effects of Growth Hormone on Pulmonary Function, Sleep Quality, Behavior, Cognition, Growth Velocity, Body Composition, and Resting Energy Expenditure in Prader Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003: 88(5):2206-12.
27. Angulo MA, Castro-Magana MS, Canas JA et al. Final height in Prader-Willi syndrome (PWS) children treated with recombinant growth hormone (rhGH). Pediatric Research 47(4), 1400. 2000.
28. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: Beneficial effect on adult height. J Pediatr 1998;132:319-24.
29. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, Petrou V et al. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. Pediatrics 1998;101:663-8.
30. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome After GH therapy: an open controlled study. European Journal of Endocrinology 1999;141:218-24
31. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M et al. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. J Endocrinol Invest 2005;28(4):350-6.
32. Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner Syndrome: results from the Canadian randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3360-3366.
33. Ross JL, Quigley CA, Cao D et el. Growth hormone plus childhood low-dose etrogen in Turner ´s syndrome. N Engl J Med 2011;364:1230-42.
34. Sas TC, de Muinck, Keizer-Schrama SM et el. Normalilization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(12):4607-12.

35. Pareren YK, Muinck Keizer-Schrama SMPF et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1119-25.
36. Rees L, Rigden SPA, Ward GM, Chronic renal failure and growth. Archives of Disease in Childhood, 1989. 64: p. 573-577.
37. Janjua HS, Mahan JD, Growth in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis, 2011. 18(5): p. 324-31.
38. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol, 2013. 28(4): p. 527-36.
39. Fine RN et al., Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Journal of Pediatrics, 1994. 124: p. 374-382.
40. Hokken-Koelega ACS. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. Lancet, 1991. 338: p. 585-590.
41. Hodson EM, Willis NS, and Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 2: p. CD003264.
42. Vimalachandra D et al. Growth hormone treatment in children with chronic renal failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr, 2001. 139: p. 560-7.
43. Wu Yet al. Growth hormone improves growth in pediatric renal transplant recipients--a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pediatr Nephrol, 2013. 28(1): p. 129-33.
44. Takeda A et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2010. 14(42): p. 1-209, iii-iv.
45. Haffner D et al., Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Journal of the American Society of Nephrology, 1998. 9: p. 1899-1907.
46. Janssen F et al., Impact of growth hormone treatment on a Belgian population of short children with renal allografts. Pediatr Transplant, 1997. 1(2): p. 190-6.
47. Haffner D et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. N Engl J Med, 2000. 343(13): p. 923-30.
48. Fine RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective. Pediatr Nephrol, 2010. 25(4): p. 725-32.
49. Nissel Ret al. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(4): p. 1359-65.
50. Seikaly MG et al. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. Pediatr Nephrol, 2007. 22(8): p. 1195-204.
51. Darendeliler F, Karagiannis G and 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: p. 41-7.
52. Tinggaard J, Aksglæde L, Sørensen K et al The 2013 Danish references from birth to 20 years for height, weight and body mass index. Acta Paediatr Scand 2013.
53. De Schepper J, Thomas M, Beckers D et al. Growth hormone treatment and fat redistribution in children born small for gestational age. J Pediatr 2008;152:327–30.
54. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P et al. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1587–93.
55. de Zegher F, Ong K, van HM et al. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:148–51.
56. de Zegher F, Ong K, van HM et al. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:148–51.
57. Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J et al. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. Horm Res 2009;71:52–9.
58. Lebl J, Lebenthal Y, Kolouskova S et al. Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. Horm Res Paediatr 2011;76:254–261.
59. Rosilio M, Carel JC, Ecosse E et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. Eur J Endocrinol. 2005 Jun;152(6):835-43.
60. Dahlgren J, Wikland KA et al. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Pediatr Res. 2005 Feb;57(2):216-22.
61. Rao E et al., Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner Syndrome. Nature Genetics, 1997. 16: p. 54-63.
62. Ellison JW et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. Hum Mol Genet, 1997. 6(8): p. 1341-7.
63. Rosilio M et al. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(7): p. E1257-65.
64. van Pareren YK et al. Final Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment in Three Dosages and Low Dose Estrogens. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88: p. 1119-1125.

65. Blum WF et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(1): p. 219-28.
66. Ogata T et al. Growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in haploinsufficiency of SHOX. Endocr J, 2001. 48(3): p. 317-22.
67. Munns CF et al. Effect of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003. 16(7): p. 997-1004.
68. Scalco RC et al. Effectiveness of the combined recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in pubertal patients with short stature due to SHOX deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(1): p. 328-32.
69. Thuestad IJ et al. Growth hormone treatment in Léri-Weill syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 1996. 9: p. 201-204.
70. Salmon-Musial A.S et al. Clinical and radiological characteristics of 22 children with SHOX anomalies and familial short stature suggestive of Leri-Weill Dyschondrosteosis. Horm Res Paediatr, 2011. 76(3): p. 178-85.
71. Massart F et al. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in patients with SHOX gene haploinsufficiency: a meta-analysis. Pharmacogenomics, 2013. 14(6): p. 607-12.
72. Blum WF et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab, 2013.
73. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. New England Journal of Medicine 1989;321:1797-803.
74. Jørgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L et al. Beneficial effects of growht hormone treatment in GH-deficient adults. Lancet 1989;1:1221-1225.
75. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind randomized, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 98:5:2048-2056.
76. Gibney J, Wallace JD, Spinks T et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;84:2596-602.
77. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000;85:3762-3769.
78. Janssen YJ, Doornbos J, Roelfsema F. Changes in muscle volume, strength, and bioenergetics during recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with GH deficiency. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;84:279-284.
79. Gotherstrom G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K et al. Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 809–816. (doi:10.1210/jc.2008-1538)
80. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomised, placebo-controlled trials. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89:2192-2199.
81. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. Clin Endocrinol Metab 1997;82:82–8.
82. Baum HB, Katznelson L, Sherman JC et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3184–9. 8.
83. Burman P, Broman JE, Hetta J et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3585–90.
84. Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ et al. Dose titration and patient selection increases the efficacy of GH replacement in severely GH deficient adults. Clinical Endocrinology1999;50:749-57.
85. Appelman N, Claessen KM, Roelfsema F et al.Long-term effects of recombinant human Growth Hormone (rhGH) replacement in adults with Growth Hormone Deficiency (GHD): a systematic review. Eur J Endocrinol. 2013; 169(1): R1-14.
86. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. Lancet. 2000;355(9204):610-3.
87. Monson JP, Bengtsson BA, Abs R et al. Can growth hormone therapy cause diabetes? KIMS Strategic Committee. Lancet. 2000;355(9216):1728-9.
88. Bell J, Parker KL, Swinford RD et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(1):167-77.
89. Abs R, Mattsson AF, Thunander M et al. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2013;168(3):297-305.
90. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(5):2048-56.
91. Watanabe S, Tsunematsu Y, Fujimoto J et al. Leukaemia in patients treated with growth hormone. Lancet. 1988;i:1159-60.
92. Nishi Y, Tanaka T, Takano K et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(6):1961-5.

93. Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB et al. Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. Journal of the American Medical Association. 1993;270:2829-32.
94. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P et al. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. Lancet. 2002;360(9329):273-7.
95. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). J Pediatr. 2010;157(2):265-70.
96. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(9):3494-8.
97. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(7):3136-41
98. Minniti G, Traish D, Ashley S et al. Risk of Second Brain Tumor after Conservative Surgery and Radiotherapy for Pituitary Adenoma: Update after an Additional 10 Years. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 800-4.
99. Tuffli GA, Johansson A, Rundle AC et al. Lack of increased risk for extracranial, nonleukemic neoplasms in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone.J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1416-22.
100. Karavitaki N, Warner JT, Marland A et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. Clin Endocrinol 2006; 64: 556-60.
101. Jostel A, Mukherjee A, Hulse PA et al. Adult growth hormone replacement therapy and neuroimaging surveillance in brain tumour survivors. Clin Endocrinol 2005; 62: 698-705.
102. Carel JC, Ecosse E, Landier F et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb;97(2):416-25.
103. Sävendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study . J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb;97(2):E213-7.
104. Darendeliler F, Karagiannis G and 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: p. 41-7.
105. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. European Journal of Endocrinology 2003; 148: S9–S14.
106. Svensson J, Bengtsson BÅ. Safety aspects of GH replacement. European Journal of Endocrinology 2009; 161: S65–S74.
107. Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GH Monitor: the effect of delivery device on compliance and growth. Pediatr Endocrinol Rev 2005: 2(Suppl. 3): 327–31.
108. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract 2008; 14: 143–54.
109. Stanhope R, Buchanan C, Butler G, Costigan C, Dunger D, Greene S, et al. An open-label acceptability study of Norditropin SimpleXx--a new liquid growth hormone formulation. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2001;14(6):735-40.
110. Jørgensen JT, Romsing J, Rasmussen M et al. Pain assessment of subcutaneous Injections. Ann Pharmacother 1996; 30: 729–32.
111. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers, Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 218–21.
112. Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M et al. Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? Acta Paediatr 1998; 87: 387–391.
113. Dumas H, Panayiotopoulos P, Parker D et al. Understanding and meeting the needs of those using growth hormone injection devices, BMC Endocr Disord 2006; 6: 5.
114. Johansson JO, Wirén L, Oscarsson J et al. Growth hormone (GH) replacement in GH-deficient adults: a crossover trial comparing the effect on metabolic control, well-being and compliance of three injections per week versus daily injections. Growth Horm IGF Res 2003; 13(6): 306-15.
115. Amato G, Mazziotti G, Di Somma C et al. Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: a long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(10): 3720-5.
116. Götherström G, Svensson J, Koranyi J et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(10): 4657-65.
117. https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/praksisinformation/almen-praksis/hovedstaden/patientforloeb/forloebsbeskrivelser-icpc/a-alment-og-uspecificeret/vaekst-og-pubertetsudvikling/
118. Thodberg HH, Jenni OG, Caflish J et al. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. J Clin Endocinrol Metab 2009; 94: 4868-74.
119. Ho KK et al. 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. Eur J Endocrinol 2007; 157:695-700.

120. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. Clinical endocrinology. 2012;77(2):169-81.
121. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. Expert opinion on biological therapy. 2012;12(11):1473-85.
122. Grimberg A, Feudtner C, Gordon CM. Consequences of brand switches during the course of pediatric growth hormone treatment. Endocrine practice: Official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2012;18(3):307-16.

Fagudvalgets sammensætning	**Formand Anders Juul**, Professor, dr.med, klinikchef Dansk Pædiatrisk Selskab **Mariane Rix**, Overlæge Region Nordjylland (til 1/9 2013) **Anne Søe Højberg**, Overlæge Region Nordjylland (fra 1/9 2013) **Claus H. Gravholt**, Overlæge, ph.d, dr.med Region Midt **Thomas Hertel**, Overlæge, ph.d Region Syddanmark **Kjeld Gade Hansen**, Ekstern klinisk lektor, overlæge, ph.d Region Sjælland **Eva Mosfeldt Jeppesen**, Ledende overlæge, ph.d Region Hovedstaden **Annette Friberg**, Klinisk farmaceut, områdechef Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse **Torben Laursen**, Overlæge, lektor, ph.d, dr.med Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi **Caroline Kistorp**, Overlæge, ph.d Dansk Endokrinologisk Selskab

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		
1.1	3. juni 2016	RADS har i april 2016 godkendt, at den nuværende behandlingsvejledning forlænges med en treårig periode. I fald der kommer nye lægemidler på området inden næste planlagte revurdering i 2019, vil de lægemidler blive vurderet af fagudvalget.