

Tillväxthormon vid idiopatisk kortvuxenhet hos barn

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 02-02-11
Reviderad 03-06-04
Version 2:0

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: När syntetisk framställning av tillväxthormon i mitten av 1980-talet blev möjlig uppstod en diskussion om även kortvuxna barn utan klarlagd brist på tillväxthormon, så kallad idiopatisk kortvuxenhet (ISS), skulle kunna ha nytta av en sådan behandling. Behandling med tillväxthormon vid ISS bygger på två antaganden; dels att behandlingen ska ge ökad slutlängd och dels att kortvuxenhet leder till psykiskt lidande. Behandlingen ges i form av dagliga injektioner och pågår ofta uppåt 10 år. ISS är i dagsläget inte en godkänd indikation för behandling med tillväxthormon. Antalet barn som söker vård för ISS i Sverige uppskattas till 500–1 000 per år.

Patientnytta: I sex kontrollerade och två okontrollerade studier har barn med ISS behandlats med tillväxthormon och följts upp tills de nått sin slutlängd. Behandlingens genomsnittliga effekt på slutlängd varierar mycket mellan studierna, från 2 till 9 cm. Spridningen var stor inom gruppen. Sammanvägningar av de olika studiernas resultat pekar på en genomsnittlig längdtillväxt på 3–7 cm. Det är inte fastställt om behandling med tillväxthormon minskar beteendestörningar och skolsvårigheter under barndomen och inte heller om behandling leder till ökad livskvalitet i vuxen ålder. Biverkningsfrekvensen vid tillväxthormonbehandling hos barn är låg. Kända, men ovanliga, biverkningar är bl a ödem och diabetes.

Etiska aspekter: Det finns två viktiga frågor som har etiska implikationer. För det första kan det ifrågasättas om det är etiskt försvarbart att utsätta friska barn för en daglig behandling under lång tid, som har osäker individuell nytta. För det andra reses frågan om kortvuxenhet hos i övrigt friska individer bör klassificeras som sjukdom eller om behandling som befrämjar längdtillväxt hos denna grupp ska betraktas som "kosmetisk". Huruvida behandling av barn med ISS ska betraktas som en angelägen uppgift för sjukvården bör därför bli föremål för prioriteringsdiskussioner där vårdbehov och resursinsatser noga belyses.

Ekonomiska aspekter: Kostnad relaterad till effekt vid behandling med tillväxthormon vid ISS har beräknats i en metaanalys samt i en modellstudie från oberoende utvärderingsmyndighet. Den totala behandlingskosten per barn beräknas uppgå till mellan 650 000 och 900 000 kronor. Kostnaden per vunnna centimeter i längdtillväxt beräknas till mellan 150 000 och 350 000 kronor.

Kunskapsläge: Det finns viss* vetenskaplig dokumentation om patientnytta vid behandling av idiopatisk kortvuxenhet. Det finns ringa* vetenskaplig dokumentation om metodens kostnadseffektivitet.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

Sedan mitten av 1980-talet är det möjligt att framställa tillväxthormon på syntetisk väg. Innan dess, när hormonet extraherades från hypofysen hos avlidna, var tillgången mycket begränsad. Då kom enbart patienter med fastställd svår brist på tillväxthormon ifråga för behandling. Syntetisk framställning ledde till ökad tillgång och därmed inleddes försök i flera länder att även behandla kortvuxna barn utan klarlagd hormonbrist, så kallad idiopatisk kortvuxenhet (ISS).

Behandling med tillväxthormon vid ISS bygger på två antaganden; dels att behandlingen ska ge ökad slutlängd och dels att kortvuxenhet leder till psykiskt lidande. Det är dock oklart om kortvuxenhet leder till psykiskt lidande och om eventuell beteendestörning påverkas av längdavgvikelse [20,29].

Två studier tyder dock på att barn med ISS har mer beteendestörningar och större svårigheter att klara skolgång än andra [22,23]. Bland barn med ISS uppger 25 procent att de ofta har blivit retade i skolan pga sin kortvuxenhet [18].

Målgrupp

Den här aktuella målgruppen för behandling med tillväxthormon utgörs av barn för vilka man inte funnit någon orsak till kortvuxenhet. I litteraturen används olika benämningar för denna grupp, exempelvis "normal variant short stature", "constitutional short stature", "idiopathic short stature" och "familial short stature".

Under senare tid har benämningen "idiopathic short stature" (idiopatisk kortvuxenhet), ISS, blivit accepterad. För att betecknas som ISS ska längden vara minst 2 SD (standardavvikelse) under genomsnittslängden för given ålder och kön. I Sverige är den genomsnittliga längden vid 18 års ålder 180 cm för män och 168 cm för kvinnor [2]. Denna genomsnittliga slutlängd minus 2 SD innebär 167 cm för män och 158 cm för kvinnor. Vid ISS beräknas barnets slutlängd bli kortare än så. Dessutom ska följande kriterier vara uppfyllda:

- Normal storlek vid födseln (efter korrektion för graviditetenslängd) och normal eller långsam aktuell tillväxttakt.
- Normala kroppsproportioner och inga tecken på kronisk organisk sjukdom.
- Ingen psykiatrisk sjukdom eller svår emotionell störning.
- Normalt födointag och inga tecken på endokrin underfunktion.

Hos de allra flesta barn som söker vård för kortvuxenhet kan man inte finna någon medicinsk förklaring [13]. Diagnosen ISS fastställs i regel genom att andra diagnoser utesluts [17]. Antalet barn som söker vård för ISS i Sverige uppskattas till 500–1 000 per år.

Relation till andra metoder

Teoretiskt skulle slutlängden hos kortväxta barn kunna ökas om tillväxtperioden förlängdes. I samband med puberteten förbenas tillväxtzonerna i skelettet, vilket omöjliggör ytterligare längdtillväxt. En pubertetsförsenande behandling används för barn med onormalt tidig pubertet, men skulle i princip också kunna användas vid ISS. Barnet behandlas då med injektioner av syntetiskt gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) [4], vilket ger en effektiv och mycket specifik hämning av puberteten. Det saknas dock evidens för att behandlingen skulle ge den önskvärda effekten på slutlängd för gruppen med ISS.

Det finns också behandlingsförsök där barn med ISS fått growth hormone releasing hormone (GHRH), vilket är det hormon som normalt avges från hypotalamus till hypofysen och där frisätter tillväxthormon [10,15]. Tanken är att behandlingen ska öka patientens egen frisättning av tillväxthormon med ökad längdtillväxt som följd. Kliniska prövningar av denna behandlingsform har dock inte visat några fördelar jämfört med tillväxthormonbehandling, och GHRH finns inte tillgängligt som läkemedel.

Vid den typ av kortvuxenhet hos pojkar som är kombinerad med sen mognad har tillförsel av en anabol steroid (oxandrolon) i låg dos visat sig öka tillväxthastigheten [1,14]. Slutlängden för oxandrolonbehandlade pojkar är dock inte signifikant skild från längden för obehandlade [9,14].

Östrogener är den viktigaste identifierade faktorn som inducerar förbeningen av tillväxtzonerna, hos både flickor och pojkar. Nyligen har det visats [26] att blockering av östrogenproduktionen hos pojkar, genom tillförsel av en aromatashämmare, kan leda till ökad tillväxthastighet utan att skelettmognaden påskyndas. Metodens eventuella biverkningar är ännu okända.

Patientnytta

Vid utvärdering av behandling av kortvuxna barn med tillväxthormon utgör effekten på slutlängd det viktigaste effektmåttet. Det finns en stor mängd studier där barn med diagnosen ISS fått tillväxthormonbehandling. Endast i sex kontrollerade och två okontrollerade studier har barnen följts till slutlängd. Behandlingens genomsnittliga effekt på slutlängd varierar mycket mellan studierna, från 2 till 9 cm. Orsaken till denna variation hör sannolikt samman med olika inklusionskriterier, behandlingens längd, GH-doser och statistisk hantering av bortfallet i studierna. Uppläggningsen av behandlingen har dessutom varierat. Det finns de som menar att en väsentlig ökning av slutlängden endast kan uppnås om behandling med dagliga subkutana injektioner inleds vid 6–7 års ålder och pågår kontinuerligt i cirka 10 år. En sammanvägning av resultaten från alla presenterade studier ger ett viktat medelvärde av längdökning på 6 cm för pojkar och 7 cm för flickor. En beräkning där man vid sammanvägningen tagit hänsyn till den statistiska heterogeniteten i studierna visar dock en något mindre effekt på längdökningen, 3–4 cm [24,35]. En metaanalys av 10 studier med, och 28 studier utan parallella kontroller, tyder på en vinst av 4–6 cm efter cirka 5 års behandling [33].

Medan slutlängden inte påverkats alls för en delgrupp är effekten betydande för en liten grupp patienter [6,12]. En förklaring till detta kan vara att det i den senare gruppen kan finnas oupptäckta eller lindriga fall där brist på tillväxthormon verkligen föreligger. Dessa patienter kan förväntas svara bättre på behandlingen. Det är dock inte möjligt att i förväg identifiera de patienter som kan få stor nytta av behandling.

I studier där effekter på livskvalitet utvärderades delades unga kortvuxna personer in i följande tre grupper:

- Personer med ISS som fått behandling med tillväxthormon.
- Personer med ISS som sökt vård för kortvuxenhet men inte behandlats.
- Lika kortvuxna individer i befolkningen, vilka inte sökt vård för detta.

Man fann skillnader i livskvalitet mellan de tre grupperna. Obehandlade med ISS, som sökt vård för detta under barndomen, hänförde ofta vardagliga problem till sin kortvuxenhet i motsats till de kortvuxna individer som inte sökt vård [18]. Sannolikheten att ha en partner i vuxen ålder var signifikant lägre bland personer som fått diagnosen ISS fastställd, jämfört med lika kortvuxna personer som inte sökt vård för detta [7]. Av dem som hade behandlats med tillväxthormon hade färre en partner jämfört med den grupp som fått diagnosen ISS men inte behandlats med tillväxthormon. Skillnaden var statistiskt signifikant. Upplevd hälsa hos personer med ISS skilde sig inte från normalpopulationens [18].

I en studie där man fann beteendestörningar hos barn med ISS förbättrades situationen då de behandlades med tillväxthormon [23].

I vuxen ålder hade en majoritet av personerna med ISS, såväl behandlade som obehandlade, en önskan att vara längre. Endast en minoritet i varje grupp var dock villig att göra någon typ av uppoffring för att uppnå detta, vilket tolkas av artikelförfattarna som att önskan inte var stark. Behandling med tillväxthormon tycks inte öka livskvaliteten även om de behandlade patienterna ansåg sig mycket nöjda och hänförde en stor del av sin slutlängd till behandlingen (man trodde sig ha vunnit i genomsnitt 12 cm på behandlingen; i verkligheten rörde det sig om cirka 3 cm) [18].

Komplikationer och biverkningar

Kända, men ovanliga, biverkningar vid tillväxthormonbehandling hos barn är ödem, hyperglykemi, diabetes, epifysiolys, lipodystrofi vid injektionsstället samt benign intrakraniell hypertension [5,8]. Det har även uttryckts farhågor för att tillväxthormon ökar risken för tumörsjukdom hos barn [5] och hos vuxna som behandlats med tillväxthormon under barndomen [34].

I jämförelse med patienter som behandlats med tillväxthormon av andra orsaker upplevde ISS-patienter färre biverkningar, 1,6 procent biverkningar per år jämfört med 2,3 procent vid andra tillstånd [8]. I den totala gruppen ingår patienter med olika kroniska sjukdomar, bl a hjärn- och hypofystrumörer eller samtidig brist på andra hypofyshormoner.

En viktig fråga är om behandling med tillväxthormon kan påverka pubertetens debut och varaktighet. Resultaten från studierna ger inte entydiga svar på detta, men pubertetsdebuten tycks inte påverkas. Däremot tenderar behandlingen med tillväxthormon att förkorta pubertetsperioden, framför allt hos pojkar, med snabbare skelettmognad som följd [4,11,16,19,21,27,28].

Kostnader och kostnadseffektivitet

Kostnaden för att behandla ett barn fram till slutlängd varierar beroende på barnets vikt, dos och behandlingens längd. Ofta pågår behandlingen under 10 år. Kostnaden för tillväxthormon per dygn och patient uppgår till cirka 470 kronor [3]. Till detta kommer kostnader i sjukvården för kontroller, behandling av eventuella biverkningar samt injektionsmateriel. I en metaanalys [33] samt i en modellstudie utförd av en oberoende utvärderingsmyndighet (HTA-programme) i Storbritannien [32] har hälsoekonomisk utvärdering av tillväxthormonbehandling vid ISS, fram till slutlängd, genomförts. Läkemedelskostnaden per barn beräknas uppgå till motsvarande 650 000–900 000 kronor. Kostnaden per vunnen centimeter beräknades till mellan 150 000 och 350 000 kronor [32].

Etiska aspekter

Behandling med tillväxthormon har etiska implikationer. I regel är det barnets anhöriga som tar initiativ till att söka vård för kortvuxenheten. Eftersom behandlingen ofta påbörjas i förskoleåldern har barnet en liten del i ett komplicerat beslut. Behandlingen kan få både sociala och psykologiska konsekvenser. Även barnets eventuella lidande som direkt följd av dagliga injektioner i flera års tid måste tas i beaktande. Till detta ska läggas att resultatet av behandlingen är osäkert. Ett barn som genomgår behandling med dagliga injektioner kan få intrycket att det är oerhört viktigt att uppnå normal längd. Barnet riskerar dessutom att bli besviken om effekten av behandlingen inte visar sig bli så god som man hoppats [25].

Det som skiljer dem med ISS från andra lika kortvuxna personer i befolkningen är att de blir kategoriserade som "patienter". Deras kortvuxenhet blir därmed medikaliserad. Det reser frågan om kortvuxenhet hos i övrigt friska individer kan klassas som sjukdom eller om längdtillväxtbefrämjande behandling enbart är "kosmetisk", och därför skulle lågprioriteras. Metoden var föremål för diskussion i Prioriteringsutredningen och sågs som exempel på behandling som bör prioriteras lågt [31].

Om det innebär ett lidande att vara kortvuxen kan det till viss del bero på negativa attityder och fördomar. Frågan är om fokus ska läggas på att öka längden hos den kortvuxne individen eller att öka toleransen för avvikande kroppslängd i samhället.

Utbredning i Sverige

Den totala försäljningen av tillväxthormon i Sverige avseende alla barn och ungdomar upp till 19 års ålder uppgick år 2002 till 289 miljoner kronor. Eftersom ISS inte är en godkänd indikation för behandling med tillväxthormon i Sverige – behandling sker inom ramen för kliniska försök – svarar ISS för en mindre del av försäljningen.

Godkända indikationer är diagnostiserad tillväxthormonbrist, Turners syndrom, Prader-Willis syndrom samt vid njursvikt hos barn i väntan på transplantation. Gränserna för vad som ska betraktas som normala respektive patologiska nivåer av tillväxthormon hos barn är under diskussion.

Pågående forskning

Behandling av barn med ISS sker inom ramen för kliniska försök i Sverige. De barn som deltar finns registrerade i respektive studie.

Barn som är föremål för behandling med tillväxthormon ingår i ett nationellt register. År 1999 var drygt 2 000 barn under sådan behandling [30]. Av dessa hade 7 procent diagnosen ISS [3].

Sakkunniga

Martin Ritzén, professor emeritus, Barnendokrinologiska laboratoriet, Astrid Lindgrens Barnsjukhus vid Karolinska Sjukhuset, Stockholm

Frida Meyer, AT-läkare, Mälarsjukhuset i Eskilstuna (handledare: Mona Britton, SBU)

Granskare

Kerstin Albertsson-Wikland, professor, Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus, Göteborg.

Referenser

1. Albanese A, Kewley GD, Long A, Pearl KN, Robins DG, Stanhope R. Oral treatment for constitutional delay of growth and puberty in boys: a randomised trial of an anabolic steroid or testosterone undecanoate. *Arch Dis Child* 1994;71(4):315-7.
2. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with an without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:34-40.
3. Albertsson-Wikland K, Westgren U, Hagenäs L, Snellman K: Nationella kvalitetsregistret för barn på tillväxthormonbehandling. Rapport 2001:1.
4. Allen DB, Brook CGD, Bridges NA, Hindmarsch PC, Guyda HJ, Frazier D. Therapeutic Controversies: Growth hormone (GH) treatment of non-GH deficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1239-48.
5. Blethen SL, Allen BE, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: the national cooperative growth study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1704-10.
6. Buchlis JG, Iriza Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1075-9.
7. Busschbach JJV, Rikken B, Grobbee DE, De Charro FT, Wit JM. Quality of life in short adults. *Horm Res* 1998;49:32-8.
8. Cowell CT, Dietsch S. Adverse events during growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:243-52.
9. De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E, Delemarre-Van de Waal HA, De Sanctis C et al. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 2:953-7.
10. Grunt JA, Schwartz ID, Buchanan C, Howard CP. Effects of long-term growth hormone releasing hormone 1-29 in significantly short children. *Acta Paediatr* 1995;84:631-3.
11. Hindmarsch PC, Brook CGD. Final height of short normal children treated with growth hormone. *Lancet* 1996;348:13-6.
12. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Eng J Med* 1999;340:502-7.
13. Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;46:208-14.
14. Joss EE, Schmidt HA, Zuppinger KA. Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(6):1109-15.
15. Kirk JM, Trainer PJ, Majrowski WH, Murphy J, Savage MO, Besser MG. Treatment with GHRH (1-29)NH₂ in children with idiopathic short stature induces a sustained increase in growth velocity. *Clin Endocrinol* 1994;41:487-93.
16. Loche S, Cambiaso P, Setzu S, Carta D, Marini R, Borelli P et al. Final height after growth hormone therapy in non-growth-hormone-deficient children with short stature. *J Pediatr* 1994;125:196-200.
17. Ranke MB. Towards a consensus of the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 (suppl 2):64-6.
18. Rekers-Mombarg LTM, Busschbach JJV, Massa GG, Dicke J, Wit JM and the Dutch Hormone Working Group. Quality of life of short young adults with idiopathic short stature: effect of growth hormone treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:865-70.
19. Rekers-Mombarg LTM, Kamp GA, Massa GG, Wit JM and the Dutch Hormone Working Group. Influence of growth hormone treatment on pubertal timing and pubertal growth in children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:611-22.
20. Sandberg DE, Brook AE, Campos SP. Short stature: a psychosocial burden requiring growth hormone therapy? *Pediatr* 1994;94:832-40.
21. Schmitt K, Blümel P, Waldhör T, Lassi M, Tulzer G, Frish H. Short- and long-term (final height) data in children with normal variant short stature treated with growth hormone. *Eur J Pediatr* 1997;156:680-3.
22. Stabler B, Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE. Academic Achievement and psychological adjustment in short children. *J Dev Behavior Pediatr* 1994;15:1-6.
23. Stabler B, Siegel PT, Clopper RR, Stoppani CE, Compton PG, Underwood LE. Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *J Pediatr* 1998;133:366-73.
24. Tregear S, Doggett D, Turkelson C. ECRH, 5200 Butler Pike, Plymouth Meeting, PA 19462-1298 USA. (presentation på ISTACH-konferens 2001)
25. Verweij M, Kortmann F. Moral assessment of growth hormone therapy for children with idiopathic short stature. *J Med Ethics* 1997;23:305-9.
26. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357(9270):1743-8.
27. Wit JM, Boersma B, de Muinck Keizer-Schrama SM, Nienhuis HE, Oostdijk W, Otten BJ et al. Long-

- term results of growth hormone therapy in children with short stature, sub-normal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Clin Endocrinol 1995;42:365-72.
28. Zadik Z, Mira U, Landau H. Final height after growth hormone therapy in peripubertal boys with a subnormal integrated concentration of growth hormone. Horm Res 1992;37:150-5.
29. Zimet GD, Cutler M, Litvene M, Dahms W, Owens R, Cuttler L. Psychological Adjust-ment of children evaluated for short stature: a preliminary report. J Dev Behavior Pediatr 1995;16:264-70.
30. <http://www.sos.se/mars/kva022/kva022.htm> 2000-05-12.
31. Statens offentliga utredningar. Vårdens svåra val. Slutbetänkande av Prioriteringsutred-ningen. SOU 1995:005.

Nya referenser vid uppdatering 03-06-04

32. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K 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. Review.
33. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156(3):230-40.
34. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. 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.
35. Wit JM, Rekers-Mombarg LT. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):604-11.

Tabell 1. Kontrollerade studier av barn med ISS behandlade med tillväxthormon. Författare, publikationsår, antal ingående patienter, regim, behandlingstid samt resultat.

År	Studie	Antal patienter	Kontrollgrupp	Beh. regim	Beh. tid	Resultat	Ökning av slutlängd
1992	Zadik et al.	28 (enbart pojkar) RCT	Patienterna randomiserades till behandling eller kontrollgrupp	0.75 U/kg/vecka, 3 doser per vecka i 2 år, därefter 0.75 U/kg/vecka uppdelat i dagliga injektioner	Vid studiens början var patienterna mellan 10 och 16 år, och behandling pågick tills slutlängd nåtts	Tillväxthormonbehandlade patienter nådde förväntad längd. Kontrollgruppens slutlängd var signifikant lägre – dock liten skillnad i centimeter. Slutlängd för behandlad grupp -1.5 ± 0.6 SD och för obehandlad grupp -2.7 ± 0.7 SD.	1.2 SD; eftersom studien endast omfattade pojkar kan det omräknas till ca 6.1 cm.
1995	Wit et al.	21	Retrospektiva data från 27 obehandlade patienter med samma inklusionskriterier som i studien, samt 7 barn med tillväxthormonbrist som behandlats med tillväxthormon.	2 U/m per dag, 7 injektioner per vecka. Efter år 1 fick non-responders (tillväxthastighetsökning mindre än 2 cm/år) fördubblad dos.	Patienterna var mer än 6 år gamla vid studiens början.	Behandlade patienter ökade slutlängd ca 2.4 cm i genomsnitt jämfört med kontroller. Det var ingen signifikant skillnad i slutlängd mellan behandlade patienter som fått 2 U/m per dag och de som fått dubbel dos.	2.4 cm
1996	Hindmarsch et al.	23	7 patienter som avböjde behandling.	12.2-21.0 U/m per vecka (0.02-0.04 mg/kg/dag) uppdelat i 6 injektioner per vecka i 2 år, därefter 20 U/m per vecka.	Tid för behandlingsstart framgår ej.	Behandling ökade slutlängd med ca 2.8 cm hos pojkar och 2.5 cm hos flickor jämfört med kontroller. Slutlängd för den behandlade gruppen var -1.33 SD jämfört med -1.88 för kontrollgruppen.	0.55 SD 2.8 cm för pojkar 2.5 cm för flickor
1998	Buchlis et al.	94	Det framgår ej om patienterna randomiserades till kontrollgrupp eller behandlingsgrupp, eller fördelades på något annat sätt.	0.3 U/kg/vecka uppdelat i dagliga injektioner	Tid för behandlingsstart framgår ej.	Behandling ökade slutlängd med 3.0 cm hos pojkar och 6.8 cm hos flickor jämfört med kontroller. Varierande effekt av behandling. Slutlängd för behandlad grupp -1.5 ± 0.8 SD och för obehandlad grupp -2.1 ± 1.0 SD	0.6 SD 3.0 cm för pojkar 6.8 cm för flickor
1999	Hintz et al.	121	Tre separata kontrollgrupper om totalt 291 barn, både kortvuxna och normallånga.	De behandlade patienterna randomiserades till antingen 0.75 U/kg/vecka uppdelat i 3 injektioner/vecka eller 0.75 U/kg/vecka uppdelat i dagliga injektioner.	Tid för behandlingsstart framgår ej, men patienterna behandlades i upp till 10 år.	Behandlingen ökade slutlängd i genomsnitt med 9.2 cm för pojkar och 5.7 cm för flickor jämfört med kontroller. En del behandlade patienter hade till synes ingen nytta av behandling. Baseline characteristics var lika i grupperna.	9.2 cm för pojkar 5.7 cm för flickor
2002	Wit et al.	53	34 obehandlade från samma centra, matchade för ålder och pubertetsstadium. Deras längd vid start (-3.0 SDS) var större än för de behandlade (-3.6 SDS).	Två doser: 2 eller 4 IU/m ² (dag (motsv.ca 23 och 46 ug/kg/dag, Efter år 1 fick "poor responders" (tillväxthastighetsökning mindre än 2 cm/år) fördubblad dos.	Patienterna och kontrollerna var ca 10 år gamla vid studiens början, och behandlades till slutlängd.	Två studier sammanfattade, med slutlängdsresultat för 53 patienter totalt (delvis samma som Wit et al 1995).	7 cm med den högre dosen (4 IE/m ²), 3 cm med den lägre (2IE/m ² , motsv.ca 23 ug/kg/dag).
Viktat medelvärde för längdökning		108 pojkar 35 flickor	Uppgifter från Zadik et al, Hindmarsch et al, Buchlis et al samt Hintz et al.				6.6 cm för pojkar 5.3 cm för flickor

Tabell 2. Okontrollerade studier av barn med ISS behandlade med tillväxthormon. Författare, publikationsår, antal ingående patienter, regim, behandlingstid samt resultat.

År	Studie	Antal patienter	Behandlingsregim	Behandlingstid	Resultat
1994	Loche et al.	15	- grupp 1 (7 patienter) 0.5 U/kg/vecka - grupp 2 (8 patienter) 1.0 U/kg/vecka Veckodosen delades upp i 4-7 injektioner per vecka	Behandlingen startade vid 7.4 till 13.2 års ålder. Behandling pågick i 4 till 10 år.	Slutlängd skilde sig ej från förväntad längd oavsett vilken tillväxthormondos patienterna fått. Alla patienter i studien nådde sin mållängd men överskred den inte. Genomsnittlig slutlängd: - grupp 1: 159±7.1 cm - grupp 2: 162.1±6.7 cm
1997	Schmitt et al.	17	- grupp 1 (6 patienter) 3 U/m/dag - grupp 2 (6 patienter) 4.5 U/m/dag - grupp 3 (5 patienter) 3 U/m/dag i 1 år, därefter 4.5 U/m/dag	Tid för behandlingsstart framgår ej. Behandling pågick i 5 år.	Slutlängd uppnådd av 9 patienter, resterande patienter växte fortfarande när artikeln skrevs. Slutlängd var i genomsnitt, med stor individuell variation, 2.4 cm över förväntad slutlängd innan behandling påbörjats. Slutlängd var -1.81±0.34 SD; - ca 167±2.3 cm för pojkar - ca 154±2.0 för flickor