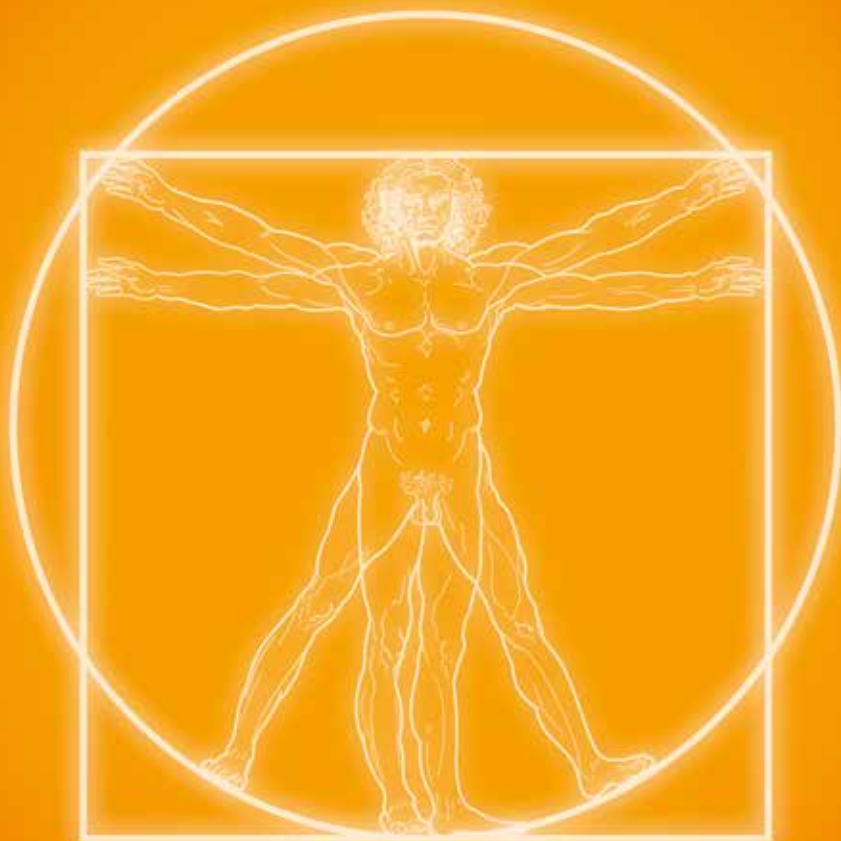




Humatrope®
somatropin (rDNA origin)
for injection

„SHOX-DIAGNOSTIK“

JA ODER NEIN?
EINE ENTSCHEIDUNGSHILFE



Lilly

INHALT

MÖGLICHE KLINISCHE HINWEISE AUF EINE SHOX-DEFIZIENZ	1
SDS SITZHÖHE/KÖRPERHÖHE > 2 NACH MALAQUIAS et al. ⁽⁴⁾	3
REFERENZWERTE FÜR DIE SDS SITZHÖHE/KÖRPERHÖHE	6
EXTREMITÄTEN/SITZHÖHEN-VERHÄLTNIS NACH BINDER et al. ⁽²⁾	7
SCORE-SYSTEM NACH RAPPOLD et al. ⁽⁷⁾	9
VERGLEICH DER SCREENING-METHODEN VON MALAQUIAS et al. ⁽⁴⁾ , BINDER et al. ⁽²⁾ UND RAPPOLD et al. ⁽⁷⁾	11
HUMATROPE® UND SHOX-DEFIZIENZ	14
ANHANG	16
Normwerte für die Armspannweite (mm)	17
Normwerte für die Sitzhöhe (mm)	18
Perzentilen für den Body Mass Index bei Jungen (kg/m ²)	19
Perzentilen für den Body Mass Index bei Mädchen (kg/m ²)	20
Medianwerte von Körpergröße und Körpergewicht bei Jungen und Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren	21
Berechnung der Referenzdaten für Sitzhöhe/Körperhöhe-SDS nach Cole ⁽⁵⁾	22
Referenzdaten für SDS Sitzhöhe/Körperhöhe bei Jungen	23
Referenzdaten für SDS Sitzhöhe/Körperhöhe bei Mädchen	24
SDS-Kurven für das Verhältnis Sitzhöhe/Körperhöhe bei Jungen	25
SDS-Kurven für das Verhältnis Sitzhöhe/Körperhöhe bei Mädchen	26
Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert	27
Messung von Sitzhöhe und Armspannweite	28
LITERATUR	30

MÖGLICHE KLINISCHE HINWEISE AUF EINE SHOX-DEFIZIENZ

Die klinische Symptomatik einer SHOX-Defizienz kann sehr variabel sein. Eines der Hauptsymptome ist der durch die SHOX-Defizienz bedingte Kleinwuchs.

Dieser kann als

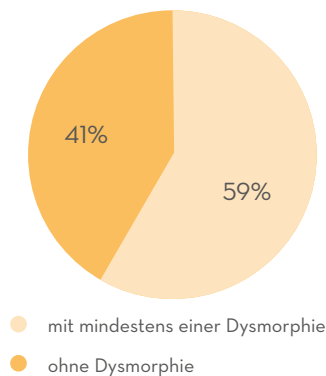
- Isolierter Kleinwuchs
- Disproportionierter Kleinwuchs oder
- Disproportionierter Kleinwuchs mit weiteren Skelettanomalien (Dysmorphien)

auftreten

Disproportionen bzw. Dysmorphien bilden sich oft erst später im Verlauf der Entwicklung eines Kindes heraus oder werden deutlicher^(1, 2).

Besonders bei Kindern im Vorschulalter sind die erwähnten Disproportionen bzw. Dysmorphien häufig noch nicht oder nur sehr schwach ausgeprägt⁽²⁾.

In einer französischen Untersuchung wurden bei 41% der Patienten mit nachgewiesener SHOX-Defizienz keine Dysmorphien beschrieben⁽³⁾.



Anteil von Patienten mit Dysmorphien bei genetisch nachgewiesener SHOX-Defizienz⁽³⁾ (mittleres Alter der Patienten: 11,5 Jahre).

Zu den möglichen Disproportionen bzw. Dysmorphien gehören:

- Kurzer Unterarm
- Verkrümmung des Unterarms
- Dislokation der Ulna am Ellenbogen
- Kurzer Unterschenkel
- Verkrümmung des Schienbeins
- Muskelhypertrophie

Eine SHOX-Defizienz kann zu verkürzten Extremitäten (kurze Unterarme bzw. Unterschenkel) führen, woraus sich ein:

- Vergrößertes Verhältnis von Sitzhöhe/Körperhöhe
- Verringertes Verhältnis von Armspannweite und Körperhöhe

bei den betroffenen Patienten ergeben kann.

Entscheidungshilfen für die Einleitung einer „SHOX-Gen-Diagnostik“

Verschiedene Autoren haben verschiedene Wege beschrieben, die oben erwähnten klinischen Zeichen zu nutzen, um kleinwüchsige Kinder zu identifizieren, bei denen die Einleitung einer SHOX-Gen-Diagnostik sinnvoll erscheint.

Im Folgenden werden die Arbeiten von Malaquias et al.⁽⁴⁾, Binder et al.⁽²⁾ und Rappold et al.⁽⁶⁾ unter diesem Aspekt näher betrachtet.



SDS SITZHÖHE/KÖRPERHÖHE > 2 NACH MALAQUIAS et al.⁽⁴⁾

Zielsetzung

Malaquias et al.⁽⁴⁾ haben in Ihrer Studie überprüft, ob das Verhältnis Sitzhöhe/Körperhöhe (SH/KH) eine Hilfe für die Einleitung einer *SHOX*-Gen Analyse bieten kann.

Eine SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2 wurde dafür als Grenze für das Vorhandensein einer *SHOX*-Defizienz-relevanten Disproportion definiert.

Patienten

Sie untersuchten dazu 4 Gruppen von Kindern:

- Normalwüchsige Kinder (n=1771)
- Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs (ISS, n=128)
- Patienten mit *SHOX*-Defizienz (*SHOX*-D, n=58)
- Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS, n=193)

Ergebnisse

Der Anteil von Kindern, die eine SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2 aufwiesen, zeigte deutliche Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (Abb. 1).

Von den Kindern mit bekannter *SHOX*-Defizienz wiesen 88% eine SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2 auf (Abb. 1).

Insgesamt 16% der Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs hatten eine SDS von Sitzhöhe/Körperhöhe > 2. Bei diesen kleinwüchsigen Kindern mit einer solchen Disproportion (SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2), die daraufhin einer *SHOX*-Gen-Analyse unterzogen wurden, konnte in 19% der Fälle eine *SHOX*-Defizienz nachgewiesen werden (Abb. 2).

Schlussfolgerung

Das Verhältnis Sitzhöhe/Körperhöhe bietet nach Meinung der Autoren eine nützliche Hilfe für die Auswahl von Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs für eine *SHOX*-Gen Analyse.

Der positiv prädiktiven Wert einer Sitzhöhe/Körperhöhe SDS > 2 betrug in dieser Untersuchung 19%.

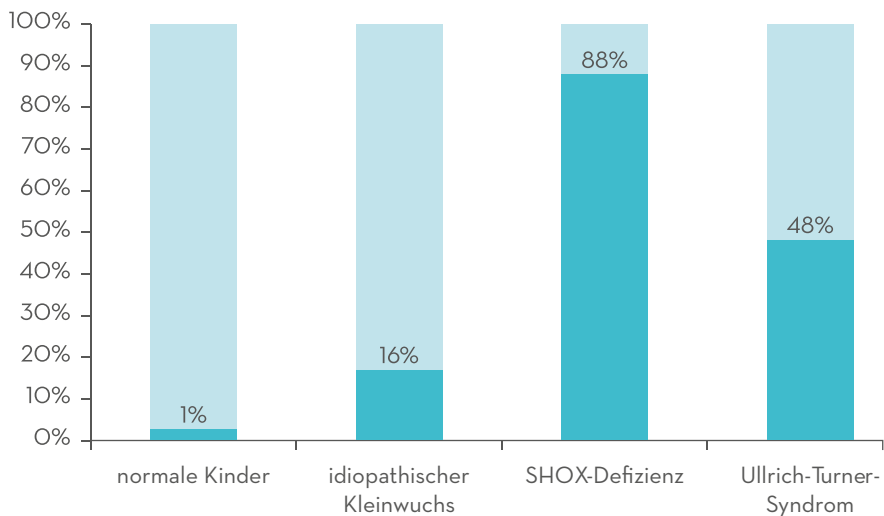


Abb. 1: Anteil der Kinder mit einer SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2 in den untersuchten Gruppen nach Malaquias et al.⁽⁴⁾

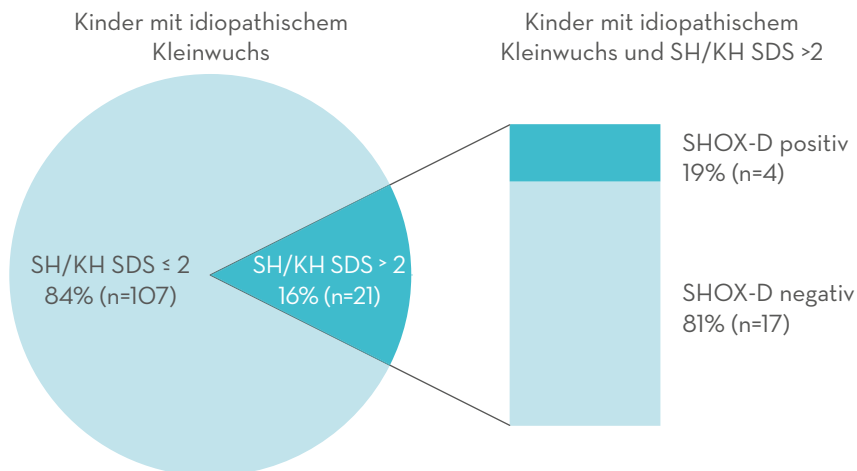


Abb. 2: Anteil der Kinder mit einer SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2 unter den Kindern mit ISS (links); Anteil der Kinder mit SHOX-D unter den Kindern mit ISS und einer SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2 (rechts) – nach Malaquias et al.⁽⁴⁾

Praktisches Vorgehen

Um die SDS Sitzhöhe/Körperhöhe als Hilfe für die Entscheidung einer eventuellen SHOX-Gen Analyse heranzuziehen, muss lediglich der Quotient Sitzhöhe/Körperhöhe berechnet werden und der berechnete Wert mit dem Verhältnis der Sitzhöhe/Körperhöhe von Kindern gleichen Geschlechts und gleicher Altersgruppe verglichen werden.

Liegt der Wert über 2 SDS, dann kann die Einleitung einer SHOX-Gen Analyse nach Meinung der Autoren sinnvoll sein. Von den bei Malaquias et al.⁽⁴⁾ getesteten Kindern mit ISS und einer SDS Sitzhöhe/Körperhöhe > 2 wurde bei 4 von 21 Kindern (19%) eine SHOX-Defizienz gefunden.

Referenzdaten¹

Für deutsche Kinder liegen keine Referenzwerte für den Quotienten Sitzhöhe/Körperhöhe und damit für die SDS Berechnung vor. Da es sich bei diesem Quotienten um ein Maß für Proportionen handelt, können aber die Daten von Fredriks et al.⁽⁶⁾ einen Anhaltspunkt bieten. Diese wurden an einer niederländischen Kohorte erhoben. Malaquias et al.⁽⁴⁾ stellten fest, dass die SDS Sitzhöhe/Körperhöhe von brasilianischen Kindern vergleichbar denen der niederländischen Kohorte waren, obwohl sich die Referenzwerte für die Körperhöhe deutlich unterschieden.

Beispiel

Junge, 13 Jahre, Körperhöhe 140,0 cm; Sitzhöhe 75,6 cm

Sitzhöhe/Körperhöhe = **0,540**

Vergleich mit Referenzwert:

Jungen Sitzhöhe/Körperhöhe				
Alter	Median	+1 SDS	+2 SDS	+3 SDS
...	...	...	...	...
13	0,509	0,521	0,532	0,542
...	...	...	...	...

Der Quotient Sitzhöhe/Körperhöhe von 0,540 des 13 jährigen Jungen ist größer als der Referenzwert 0,532 für +2 SDS, sodass auf der Basis der Daten von Malaquias et al.⁽⁴⁾ eine SHOX-Gen Analyse sinnvoll sein kann.

¹ Die hier verwendeten Referenzwerte wurden mit der LMS-Methode nach Cole⁽⁵⁾ aus den von Fredriks et al.⁽⁶⁾ publizierten Daten berechnet.

REFERENZWERTE FÜR DIE SDS SITZHÖHE/KÖRPERHÖHE

Jungen Alter (Jahre)	Sitzhöhe/Körperhöhe	
	Median	+2 SDS
1	0,648	0,687
2	0,604	0,640
3	0,572	0,605
4	0,555	0,587
5	0,546	0,576
6	0,541	0,570
7	0,536	0,564
8	0,531	0,558
9	0,525	0,551
10	0,520	0,544
11	0,516	0,539
12	0,513	0,536
13	0,509	0,532
14	0,508	0,532
15	0,510	0,534
16	0,512	0,537
17	0,513	0,538
18	0,515	0,541
19	0,516	0,542
20	0,516	0,543
21	0,513	0,540

Mädchen Alter (Jahre)	Sitzhöhe/Körperhöhe	
	Median	+2 SDS
1	0,648	0,689
2	0,601	0,639
3	0,568	0,603
4	0,553	0,587
5	0,546	0,577
6	0,541	0,571
7	0,536	0,564
8	0,531	0,558
9	0,526	0,552
10	0,522	0,549
11	0,519	0,545
12	0,516	0,541
13	0,516	0,541
14	0,518	0,544
15	0,522	0,548
16	0,524	0,550
17	0,524	0,550
18	0,524	0,550
19	0,525	0,551
20	0,526	0,552
21	0,526	0,552

Die hier verwendeten Referenzwerte wurden mit der LMS-Methode nach Cole⁽⁵⁾ aus den von Fredriks et al.⁽⁶⁾ publizierten Daten berechnet (siehe auch Seite 25 im Anhang).

EXTREMITÄTEN/SITZHÖHEN-VERHÄLTNIS NACH BINDER et al.⁽²⁾

Zielsetzung

Das Ziel der Studie von Binder et al.⁽²⁾ bestand darin, die Prävalenz von *SHOX*-Mutationen bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs abzuschätzen, und eine phänotypische Charakterisierung von Kindern mit *SHOX*-Haploinsuffizienz vorzunehmen.

Patienten

Bei 140 Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs wurde eine *SHOX*-Gen-Analyse vorgenommen. Darüber hinaus wurden verschiedene auxologische Parameter erhoben bzw. berechnet.

Ergebnisse

Bei drei Kindern wurde eine Deletion im *SHOX*-Gen gefunden. Das entspricht einer Prävalenz von 2% in der untersuchten Population. Die Kinder mit *SHOX*-Deletionen wiesen signifikante Disproportionen auf ($p < 0,05$):

- Größerer Quotient aus Sitzhöhe/Körperhöhe
- Kleinerer Quotient aus Beinlänge/Sitzhöhe
- Verringerte Armspannweite

Die für Disproportionen relevanten auxologischen Parameter wurden in eine Gleichung (sog. Extremitäten/Sitzhöhen-Verhältnis) gebracht. Wenn folgende Bedingung erfüllt ist, dann ist nach Meinung der Autoren bei Schulkindern die Einleitung einer *SHOX*-Gen-Analyse sinnvoll:

$$\frac{\text{Beinlänge} + \text{Armspannweite}}{\text{Sitzhöhe}} < 1,95 + \frac{1}{2} \text{ Körperhöhe (m)}$$

Für kleinwüchsige Kinder im Schulalter ergaben sich für die Gleichung folgende Kennzahlen²:

- Sensitivität: 100%
- Spezifität: 85%
- Positiv prädiktiver Wert: 12%
- Negativ prädiktiver Wert: 100% (nur bei Kindern über 110 cm Körperhöhe)

² Eine Erklärung der Kennzahlen ist im Anhang aufgeführt.

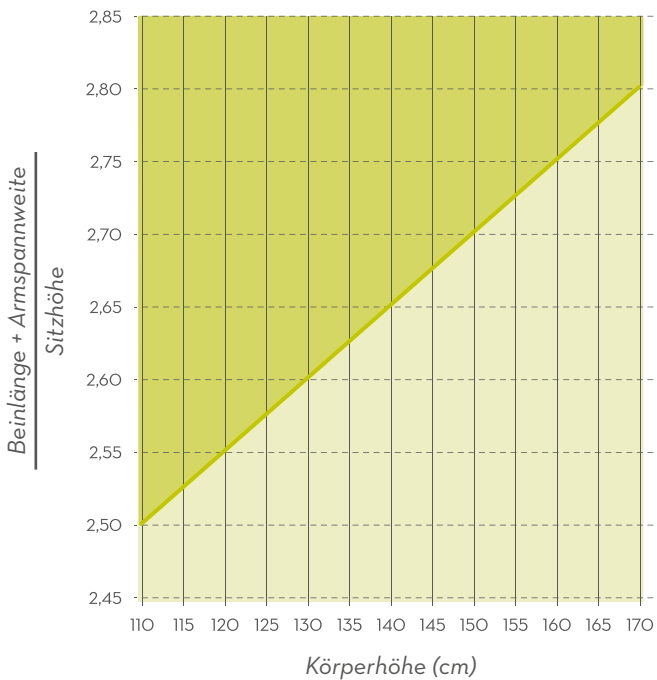
Schlussfolgerung

Ein Extremitäten/Sitzhöhen-Verhältnis kleiner als $1,95 + \frac{1}{2}$ Körperhöhe (m) ist aus Sicht der Autoren ein sinnvoller Grenzwert für die Einleitung einer *SHOX*-Gen-Analyse bei Kindern im Schulalter. Bei einer Körperhöhe unter 110 cm bzw. bei Kindern im Vorschulalter ist der Test weniger zuverlässig.

Praktisches Vorgehen

Das ermittelte Extremitäten/Sitzhöhen-Verhältnis wird gegen die Körperhöhe in das Diagramm eingetragen. Liegt der Punkt unterhalb der Linie, also im hellen Bereich, ist aus Sicht der Autoren eine *SHOX*-Gen-Analyse sinnvoll.

Die Linie zeigt die Werte für $1,95 + \frac{1}{2}$ Körperhöhe (m) [modifiziert nach Binder⁽²⁾].





SCORE-SYSTEM NACH RAPPOLD et al.⁽⁷⁾

Zielsetzung

In dieser Studie sollte in einer großen Stichprobe kleinwüchsiger Kinder das Vorhandensein einer SHOX-Defizienz evaluiert und molekulargenetisch bzw. phänotypisch betrachtet werden. Darüber hinaus sollte ein Score-System für die sinnvolle Auswahl von Kindern für eine SHOX-Gen-Analyse entwickelt werden.

Patienten

1608 kleinwüchsige Kinder wurden molekulargenetisch im Hinblick auf einen möglichen SHOX-Gendefekt untersucht.

Ergebnisse

68 von 1608 (4,2%) Patienten wiesen einen SHOX-Gendefekt auf. Von diesen Patienten mit SHOX-Gendefekt zeigten 32 Patienten Symptome des Léri-Weill Syndroms. Dagegen wiesen 34 von 1534 (2,2%) Patienten mit „nicht-syndromalem“ Kleinwuchs einen SHOX-Gendefekt auf.

Kinder mit einem SHOX-Gendefekt wiesen signifikante Unterschiede hinsichtlich bestimmter Disproportionen und Dysmorphien zu Kindern ohne Gendefekt auf. Dazu gehören z.B. verkürzte Unterarme, verkürzte Unterschenkel, Cubitus Valgus, Madelung Deformität, hoher Gaumenbogen und eine relative Muskelhypertrophie.

Schlussfolgerung

Das entwickelte Score-System kann ebenfalls eine Entscheidungshilfe für die Auswahl von Kindern für eine SHOX-Gen-Analyse bieten.

Praktisches Vorgehen

Basierend auf dem Vorhandensein der in der Tabelle aufgeführten klinischen Merkmale ergibt sich eine Gesamtpunktzahl⁽⁷⁾.

Merkmale	Kriterien	Punktwerte
Verhältnis Armspannweite/ Körperhöhe	< 96,5%	2
Verhältnis Sitzhöhe/ Körperhöhe	> 55,5%	2
Body Mass Index*	> 50. Perzentile	4
Cubitus valgus	vorhanden	2
Kurzer Unterarm	vorhanden	3
Verkrümmung des Unterarms	vorhanden	3
Muskelhypertrophie**	vorhanden	3
Dislokation der Ulna am Ellenbogen	vorhanden	5
Gesamt		24

Ein Patient sollte in diesem Score-System von insgesamt 24 möglichen Punkten mindestens eine Punktzahl von > 4 bzw. > 7 (=cut-off-Werte) erreichen, um für eine Gen-Analyse in Frage zu kommen. Die beiden cut-off-Werte unterscheiden sich hinsichtlich Sensitivität und positiv prädiktivem Wert wie folgt³:

Cut-off-Wert	Sensitivität	Positiv prädiktiver Wert
>4	71%	11%
>7	61%	19%

* Einem Body Mass Index über der 50. Perzentile sollte nur dann diagnostische Bedeutung beigemessen werden, wenn das betroffene Kind nicht adipös ist, sondern der BMI eher auf einen gedrungenen, muskulös erscheinenden.

** Körperbau zurückzuführen ist⁽⁷⁾.

³ Definitionen von Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem prädiktivem Wert sind im Anhang aufgeführt.



VERGLEICH DER SCREENING-METHODEN VON MALAQUIAS et al.⁽⁴⁾, BINDER et al.⁽²⁾ UND RAPPOLD et al.⁽⁷⁾

Malaquias et al.⁽⁴⁾ haben in ihrer Arbeit alle drei Scores verglichen.

Dazu wurden zunächst die jeweiligen Score-Kriterien auf 39 (34 beim Rappold-Score) Patienten mit bekannter SHOX-Defizienz angewandt. Die Scores von Malaquias und von Binder identifizierten jeweils 36 von 39 Patienten als SHOX-Defizienz-„positiv“, der Rappold-Score fand 23 bzw. 17 (cut-off > 4 bzw. > 7) von 34 Patienten (siehe Abb. 3).

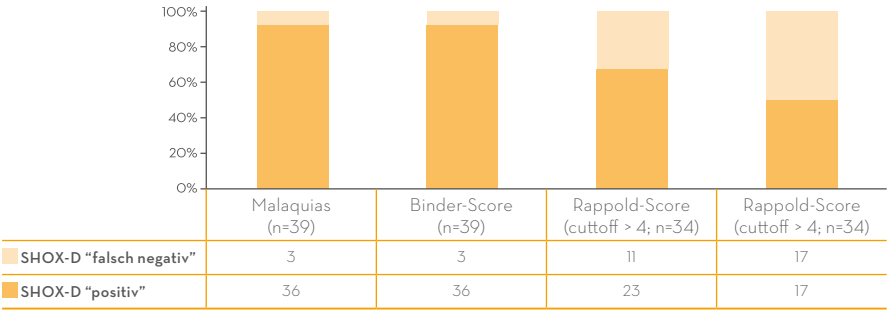


Abb. 3: Vergleich der Ergebnisse der Scores von Malaquias, Binder und Rappold bei Patienten mit bekannter SHOX-Defizienz nach Malaquias et al.⁽⁴⁾

Darüber hinaus wurden 19 Kinder mit ISS und einer SH/KH-SDS > 2 nach Malaquias et al.⁽⁴⁾ einer SHOX-Gen-Analyse unterzogen. Bei 4 dieser Kinder wurde eine SHOX-Defizienz gefunden. Die Ergebnisse für die verschiedenen Scores bei diesem Vorgehen zeigt Abb. 4.

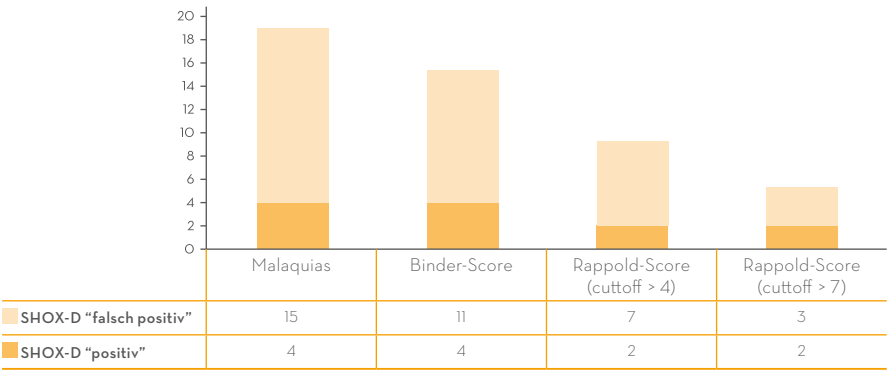


Abb. 4: Vergleich der Ergebnisse der Scores von Malaquias et al.⁽⁴⁾, Binder et al.⁽²⁾ und Rappold et al.⁽⁷⁾ bei Kindern mit ISS und einer entsprechenden Disproportion hinsichtlich des Verhältnisses SH/KH-SDS > 2 [nach Malaquias et al.⁽⁴⁾].

Positiv prädiktiver Wert

Der positiv prädiktive Wert der Scores von Malaquias et al.⁽⁴⁾, Binder et al.⁽²⁾ und dem Score nach Rappold et al.⁽⁷⁾ mit cut-off > 4 lag bei dieser Untersuchung in einem vergleichbaren Bereich und betrug 21%, 27% bzw. 22%. Den höchsten positiv prädiktiven Wert besaß der Score nach Rappold et al.⁽⁷⁾ bei einem cut-off > 7: 40%⁽⁴⁾.

Sensitivität

Der Score nach Rappold et al.⁽⁷⁾ (sowohl cut off > 4 als auch > 7) fand nur 2 von 4 SHOX-D-positiven Kindern.

Mit Hilfe der Scores von Malaquias et al.⁽⁴⁾ und Binder et al.⁽²⁾ wurden alle 4 SHOX-D-positiven Patienten richtig identifiziert (=Sensitivität von 100%).

⁴ „Falsch positiv“ bezeichnet hier Kinder, bei denen der jeweiligen Score einen Verdacht auf eine SHOX-Defizienz ergab, der jedoch mittels DNA-Analyse **nicht** bestätigt werden konnte.



HUMATROPE® UND SHOX-DEFIZIENZ

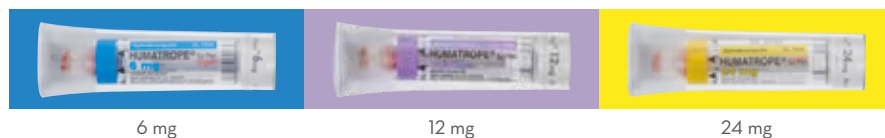
Humatrope® ist das einzige Somatropin-Präparat, das in Deutschland für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels zugelassen ist.

Empfohlene Dosis:

0,045 – 0,050 mg/kg Körpergewicht/Tag

Die mit Humatrope® behandelten Patienten zeigten in einer klinischen Studie über 2 Jahre einen Wachstumsverlauf, der ähnlich dem von mit Wachstumshormon behandelten Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom war⁽⁶⁾.

Verfügbare Humatrope® – Stärken (Wirkstoffmenge pro Ampulle):



In Abhängigkeit von der individuellen Tagesdosis empfohlene Humatrope®-Stärken (Beispiel für 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag):

kg KG	mg/Tag	Empfohlene Stärke
8	0,40	6 mg
10	0,50	12 mg
12	0,60	12 mg
14	0,70	12 mg
16	0,80	12 mg
18 und mehr	ab 0,90	24 mg

Normwerte für die Armspannweite (mm)⁽⁹⁾

Jungen

Alter	Mittelwert	SD	% KpH ⁶	P5	P50	P95
3	933	41	95,8	866	933	1000
4	1018	59	96,9	921	1018	1115
5	1096	61	96,7	996	1096	1196
6	1158	52	96,8	1073	1158	1243
7	1242	64	99,3	1137	1242	1347
8	1308	62	99,6	1206	1308	1410
9	1361	69	99,8	1248	1361	1474
10	1436	62	99,6	1334	1436	1538
11	1456	69	99,5	1343	1456	1569
12	1529	68	99,4	1417	1529	1641
13	1610	74	99,6	1489	1610	1731
14	1665	87	99,9	1522	1665	1808
15	1708	80	99,1	1577	1708	1839
16	1745	63	100,6	1642	1745	1848
17	1762	74	101,1	1641	1762	1883

Mädchen

Alter	Mittelwert	SD	% KpH ⁶	P5	P50	P95
3	957	46	95,2	882	957	1032
4	1022	50	95,0	940	1022	1104
5	1091	54	95,8	1003	1091	1179
6	1176	57	95,9	1083	1176	1269
7	1250	62	99,0	1148	1250	1352
8	1293	65	99,7	1186	1293	1400
9	1363	62	99,4	1261	1363	1465
10	1411	75	99,6	1288	1411	1534
11	1476	83	99,8	1340	1476	1612
12	1531	62	98,9	1429	1531	1633
13	1585	65	98,2	1478	1585	1692
14	1590	68	98,6	1478	1590	1702
15	1611	67	99,4	1501	1611	1721
16	1615	70	99,0	1500	1615	1730
17	1624	66	99,1	1516	1624	1732

⁶ KpH = Körperhöhe.

Normwerte für die Sitzhöhe (mm)⁽⁹⁾

Jungen

Alter	Mittelwert	SD	% KpH ⁷	P5	P50	P95
3	581	25	56,9	542	575	619
4	601	25	55,7	558	599	638
5	644	25	55,4	600	641	680
6	656	29	54,9	605	652	701
7	690	30	54,3	644	686	738
8	702	31	53,6	646	700	750
9	730	31	53,1	665	725	776
10	750	27	52,1	697	745	785
11	759	31	52,1	713	757	807
12	784	34	51,1	746	775	865
13	827	48	51,2	732	827	882
14	862	45	51,2	772	862	940
15	882	40	51,5	797	886	941
16	908	34	52,4	853	908	958
17	915	36	52,0	857	916	970

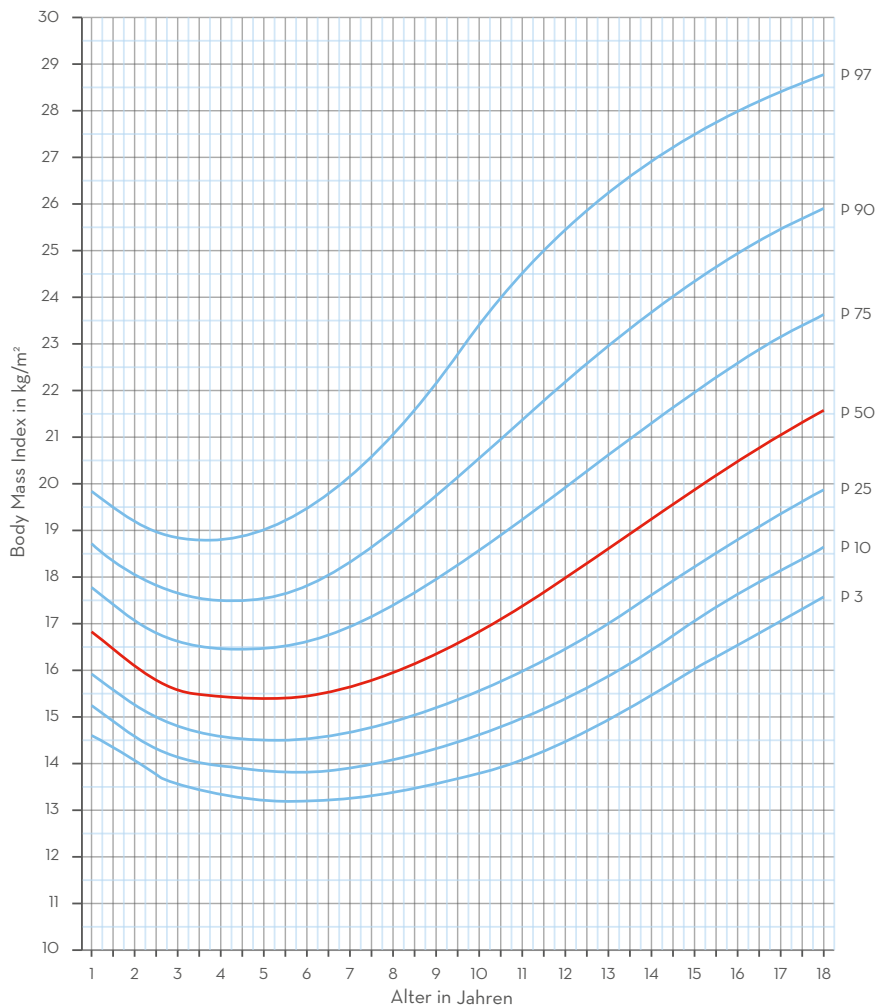
Mädchen

Alter	Mittelwert	SD	% KpH ⁷	P5	P50	P95
3	570	30	56,3	522	566	619
4	599	29	55,8	549	594	637
5	634	24	55,1	591	632	672
6	661	33	54,6	600	656	708
7	684	34	54,3	617	683	726
8	696	26	53,5	641	692	729
9	727	28	53,0	676	722	768
10	749	39	52,5	675	746	809
11	771	40	52,0	712	769	835
12	813	34	52,6	751	813	863
13	835	41	52,2	762	836	903
14	857	32	52,8	803	857	902
15	860	35	52,8	796	864	908
16	865	38	52,9	804	866	922
17	866	37	53,0	809	865	921

⁷ KpH = Körperhöhe.

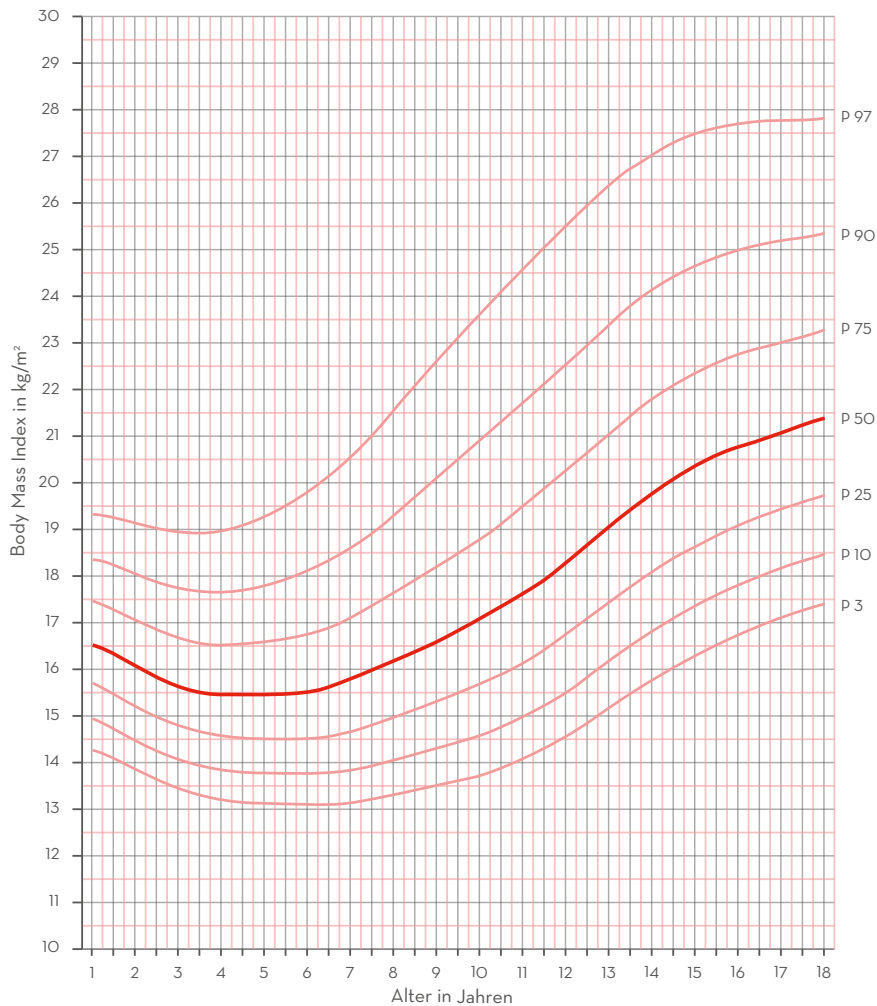
Perzentilen für den Body Mass Index bei Jungen (kg/m^2)⁽¹⁰⁾

Jungen



Perzentilen für den Body Mass Index bei Mädchen (kg/m²) ⁽¹⁰⁾

Mädchen



Medianwerte von Körpergröße und Körpergewicht bei Jungen und Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren⁽¹⁰⁾

Jungen			Mädchen	
KG ⁸ in kg	Größe in cm	Alter in Jahren	Größe in cm	KG ⁸ in kg
3,40	51,54	0	51,11	3,31
7,86	67,88	0,5	66,21	7,19
10,12	76,72	1	75,40	9,40
11,44	82,90	1,5	81,46	10,82
12,47	88,07	2	86,57	11,97
14,43	96,47	3	95,45	14,15
16,80	104,07	4	103,61	16,40
19,22	111,68	5	110,97	18,87
21,58	118,43	6	117,88	21,33
24,09	124,40	7	123,59	23,72
26,96	129,93	8	129,09	26,71
30,49	136,40	9	135,63	30,40
33,82	141,62	10	141,34	33,81
37,23	146,20	11	147,12	37,74
41,54	151,82	12	153,70	42,86
47,26	159,12	13	159,29	48,24
53,91	166,50	14	162,98	52,67
59,86	172,59	15	165,09	55,76
64,31	176,60	16	166,19	57,41
68,02	179,28	17	167,24	58,32
70,62	180,72	18	168,15	58,87

⁸ KG = Körpergewicht.

Berechnung der Referenzdaten für Sitzhöhe/Körperhöhe-SDS nach Cole⁽⁵⁾

Die Referenzdaten für die Sitzhöhe/Körperhöhe-SDS wurden mit der LMS-Methode nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Sitzhöhe Körperhöhe SDS Wert} = [(SD * L * S) + 1]^{1/L} * M$$

SD = Standardabweichung

L = Box-Cox Power

S = generalisierter Variationskoeffizient

M = generalisierter Mittelwert

Referenzdaten für SDS Sitzhöhe/Körperhöhe bei Jungen⁽⁶⁾

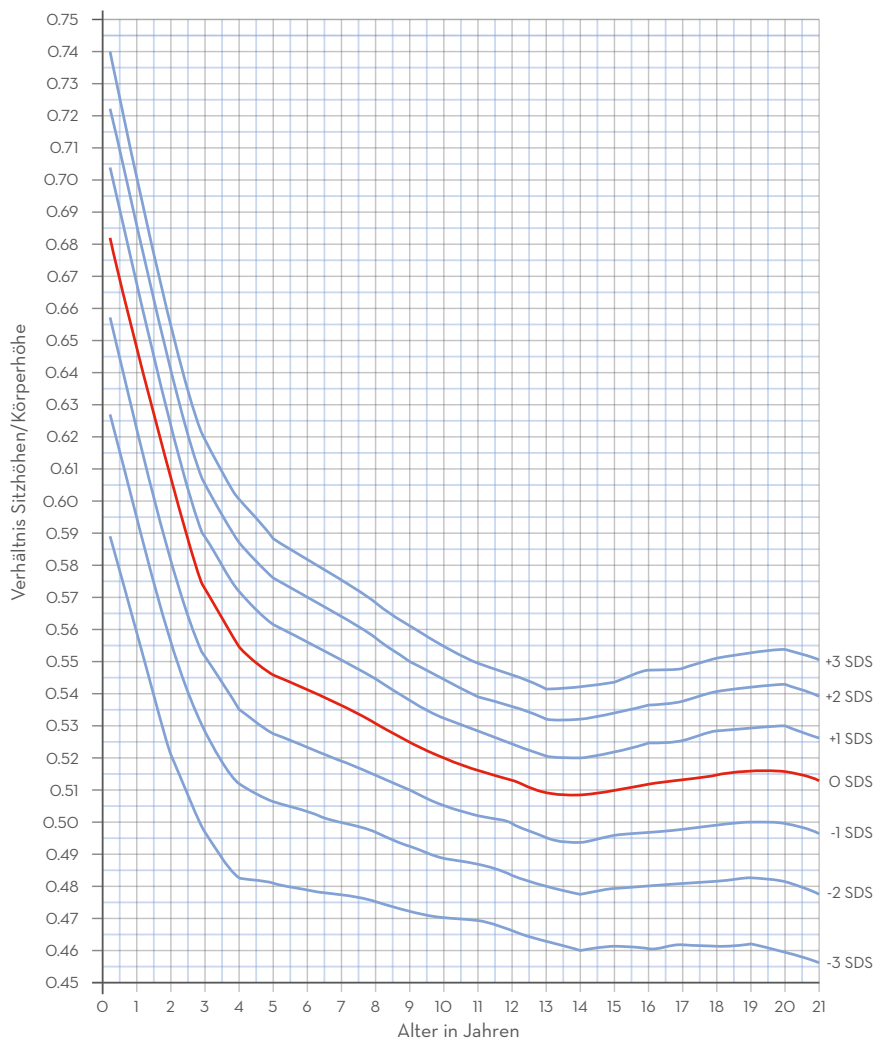
Alter in Jahren	-3 SDS	-2 SDS	-1 SDS	Median	+1 SDS	+2 SDS	+3 SDS
0,25	0,590	0,627	0,657	0,682	0,704	0,723	0,740
0,50	0,580	0,617	0,646	0,671	0,692	0,711	0,728
0,75	0,571	0,607	0,636	0,660	0,681	0,700	0,716
1	0,560	0,596	0,624	0,648	0,669	0,687	0,703
2	0,522	0,555	0,582	0,604	0,623	0,640	0,655
3	0,498	0,528	0,552	0,572	0,590	0,605	0,620
4	0,483	0,512	0,535	0,555	0,572	0,587	0,601
5	0,481	0,507	0,528	0,546	0,562	0,576	0,589
6	0,479	0,503	0,524	0,541	0,556	0,570	0,582
7	0,477	0,500	0,519	0,536	0,551	0,564	0,576
8	0,475	0,497	0,515	0,531	0,545	0,558	0,569
9	0,473	0,493	0,510	0,525	0,538	0,551	0,562
10	0,470	0,489	0,506	0,520	0,533	0,544	0,555
11	0,469	0,487	0,502	0,516	0,528	0,539	0,550
12	0,466	0,484	0,499	0,513	0,525	0,536	0,547
13	0,463	0,480	0,496	0,509	0,521	0,532	0,542
14	0,460	0,478	0,494	0,508	0,521	0,532	0,542
15	0,461	0,480	0,496	0,510	0,523	0,534	0,544
16	0,461	0,481	0,497	0,512	0,525	0,537	0,548
17	0,462	0,481	0,498	0,513	0,526	0,538	0,549
18	0,461	0,482	0,500	0,515	0,529	0,541	0,552
19	0,462	0,483	0,501	0,516	0,530	0,542	0,553
20	0,459	0,482	0,500	0,516	0,530	0,543	0,554
21	0,457	0,479	0,497	0,513	0,527	0,540	0,551

Referenzdaten für SDS Sitzhöhe/Körperhöhe bei Mädchen⁽⁶⁾

Alter in Jahren	-3 SDS	-2 SDS	-1 SDS	Median	+1 SDS	+2 SDS	+3 SDS
0,25	0,587	0,625	0,657	0,683	0,706	0,727	0,745
0,50	0,578	0,615	0,646	0,672	0,695	0,715	0,733
0,75	0,567	0,604	0,634	0,660	0,682	0,702	0,720
1	0,557	0,593	0,623	0,648	0,670	0,689	0,707
2	0,517	0,550	0,578	0,601	0,621	0,639	0,656
3	0,491	0,522	0,547	0,568	0,587	0,603	0,619
4	0,481	0,509	0,533	0,553	0,571	0,587	0,601
5	0,480	0,506	0,527	0,546	0,563	0,577	0,591
6	0,479	0,503	0,523	0,541	0,557	0,571	0,584
7	0,479	0,501	0,520	0,536	0,551	0,564	0,577
8	0,477	0,498	0,515	0,531	0,545	0,558	0,570
9	0,475	0,494	0,511	0,526	0,540	0,552	0,563
10	0,469	0,489	0,507	0,522	0,536	0,549	0,560
11	0,469	0,488	0,504	0,519	0,532	0,545	0,556
12	0,466	0,485	0,501	0,516	0,529	0,541	0,553
13	0,466	0,485	0,501	0,516	0,529	0,541	0,553
14	0,468	0,487	0,503	0,518	0,531	0,544	0,555
15	0,471	0,490	0,507	0,522	0,535	0,548	0,559
16	0,473	0,492	0,509	0,524	0,537	0,550	0,561
17	0,473	0,492	0,509	0,524	0,537	0,550	0,561
18	0,473	0,492	0,509	0,524	0,537	0,550	0,561
19	0,474	0,493	0,510	0,525	0,539	0,551	0,562
20	0,475	0,494	0,511	0,526	0,540	0,552	0,563
21	0,475	0,494	0,511	0,526	0,540	0,552	0,563

SDS-Kurven für das Verhältnis Sitzhöhe/Körperhöhe bei Jungen⁹

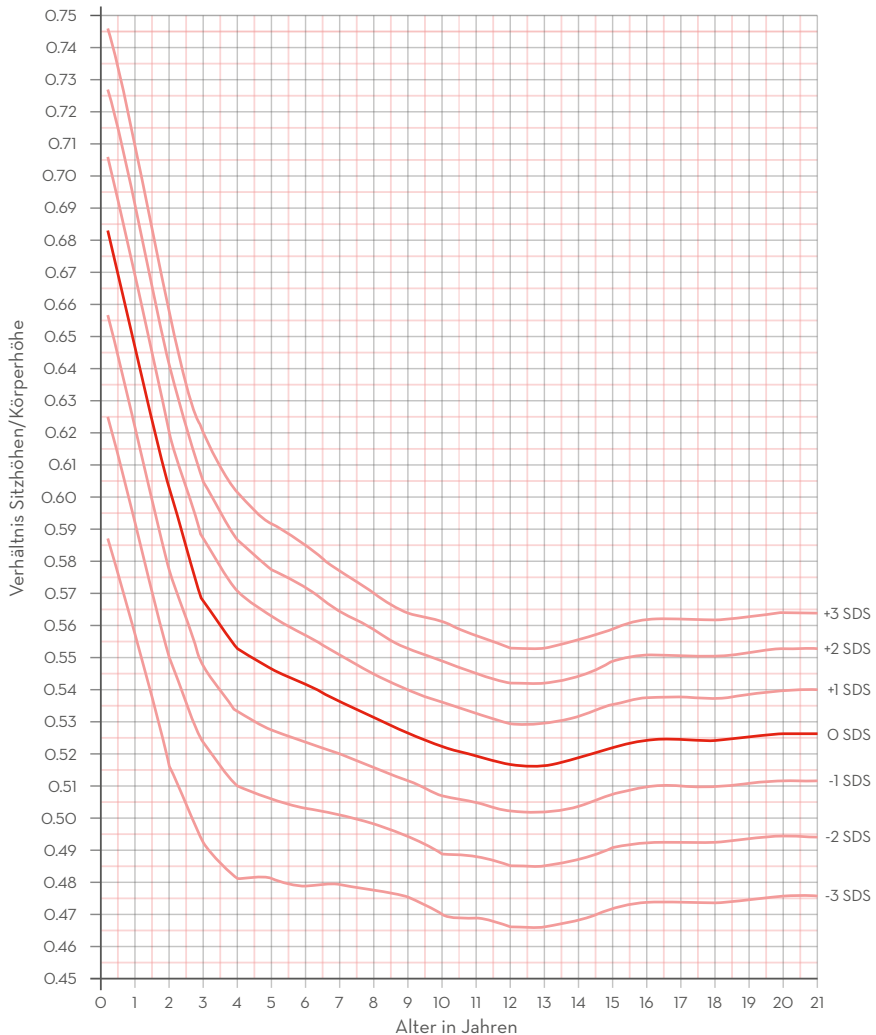
Jungen



⁹ Die hier verwendeten Referenzwerte wurden mit der LMS-Methode nach Cole⁽⁵⁾ aus den von Fredriks et al.⁽⁶⁾ publizierten Daten berechnet. (Lilly data on file)

SDS-Kurven für das Verhältnis Sitzhöhe/Körperhöhe bei Mädchen¹⁰

Mädchen



¹⁰ Die hier verwendeten Referenzwerte wurden mit der LMS-Methode nach Cole⁽⁵⁾ aus den von Fredriks et al.⁽⁶⁾ publizierten Daten berechnet. (Lilly data on file)

Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert⁽¹¹⁾

Sensitivität

Der Wert der Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein diagnostischer Test einen Erkrankten als krank diagnostiziert, also wie gut der Test korrekterweise einen Erkrankten erkennt.

Spezifität

Der Wert der Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der der Test einen Gesunden als gesund einstuft, also wie gut der Test korrekterweise einen Gesunden erkennt.

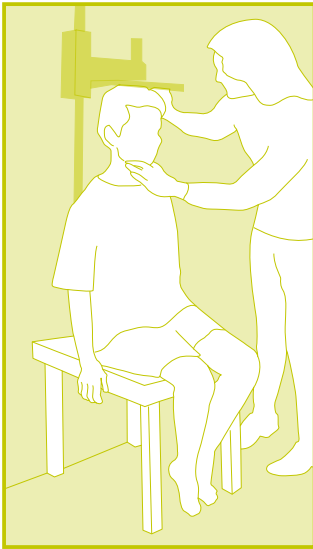
positiv prädiktiver Wert

Der positiv prädiktive Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der die Krankheit bei positivem Testergebnis auch tatsächlich vorliegt, also wie gut der Test korrekterweise eine Erkrankung voraussagt.

negativ prädiktiver Wert

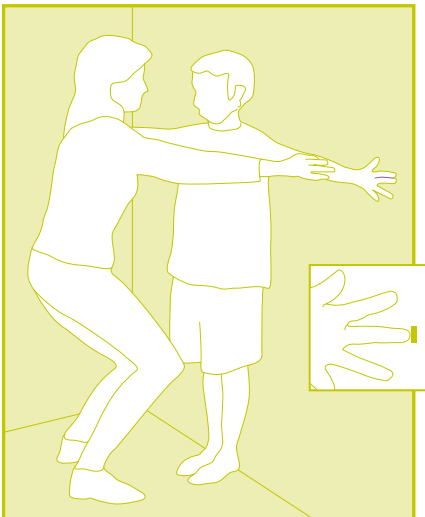
Der negativ prädiktive Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit dem die untersuchte Person bei einem negativen Testergebnis auch wirklich gesund ist, also wie gut ein negativer Test das Vorliegen der Erkrankung ausschließt.

Messung von Sitzhöhe und Armspannweite



Die Bestimmung der Sitzhöhe erfolgt auf einem Hocker o. Ä. bekannter Höhe. Das Kind soll mit dem Gesäß, den Schultern und dem Kopf das Stadiometer berühren. Hüft- und Kniegelenk sollen in einem Winkel von 90 Grad gebeugt sein. Der Kopf wird gerade¹¹ ausgerichtet.

So wird die Höhe gemessen und nach Abzug der Höhe des Hockers ergibt sich dann die Sitzhöhe.



Zur Messung der Armspannweite sollte das Kind mit dem Rücken zur Wand in einer Ecke des Raumes stehen. Die Arme sollten vollständig gestreckt mit den Handflächen nach vorn waagrecht in einer Linie mit den Schultern gehalten werden. Der Mittelfinger einer Hand berührt die Wand in der Ecke, am Ende des Mittelfingers der anderen Hand wird eine Markierung an der Wand angezeichnet.

¹¹ Gerade bedeutet, dass der tiefst gelegene Punkt des Unterrandes der Augenhöhle und der höchste Punkt des äußeren knöchernen Gehörgangs eine Waagerechte bilden (sog. Frankfurter Ebene).



LITERATUR

- (1) Munns et al.: Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4130-5
- (2) Binder et al.: Auxology Is a Valuable Instrument for the Clinical Diagnosis of SHOX Haploinsufficiency in School-Age Children with Unexplained Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88: 4891-4896
- (3) Rosilio et al.: Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2012, 97(7):E1257-E1265
- (4) Malaquias et al.: The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):449-56
- (5) Cole, T J: The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr.* 1990 Jan;44(1):45-60
- (6) Fredriks et al.: Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child* 2005;90:807-812
- (7) Rappold et al.: Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007; 44(5): 306-313
- (8) Blum 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: 219-28
- (9) Flügel et al.: Anthropologischer Atlas, Edition Wötzel, 1986, S.159 (Sitzhöhe, S 110 Armspannweite)
- (10) Kromeyer-Hauschild et al.: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben, *Monatsschr Kinderheilkd* 2001 149:807-818
- (11) Loong, T-W: Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain, *BMJ* 2003 327:716-719

Humatrope® für Pen 6 mg, 12 mg, 24 mg. Wirkstoff: Somatotropin. **Zusammensetzung:** 1 Zylinderampulle enthält 6 mg, 12 mg bzw. 24 mg Somatotropin. 1 Fertigspritze mit 3,15 ml Lösungsmittel enthält 3 mg/ml Metacresol als Konservierungsmittel. **Anwendungsgebiete:** Substitutionstherapie bei nachgewiesenem Wachstumshormonmangel bei Kindern und Erwachsenen sowie bei Kindern mit Kleinwuchs infolge von Ullrich-Turner Syndrom und bei präpubertären Kindern mit Wachstumsverzögerung infolge einer chronischen Niereninsuffizienz. Wachstumsstörung bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age). Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX Mangels.

Gegenanzeigen: Anzeichen einer Tumoraktivität. Bei Überempfindlichkeit gegen Metacresol oder Glycerol, Humatrope® nicht in mitgeliefertem Lösungsmittel zubereiten. Nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Wachstumsfugen. Patienten, die einer intensiv-medizinischen Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen, im Bauchraum oder nach Polytrauma bedürfen; Patienten mit akuter Ateminsuffizienz.

Nebenwirkungen: **Allg.:** Insulinresistenz. **1% – 10%:** Überempfindlichkeit gegen das Lösungsmittel (Metacresol/Glycerol), Hypothyreose, Schmerzen (Reaktion) an der Injektionsstelle. **0,1% – 1%:** Schwäche. **0,01% – 0,1%:** Benigne intrakranielle Hypertension. **Erwachsene:** **> 10%:** Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und -veränderungen (Arthralgie). **1% – 10%:** Karpaltunnelsyndrom, Dyspnoe, Schlafapnoe. **Erw. u. Kinder:** **Erw. 10%:** lokale und generalisierte Ödeme (Kinder 1% – 10%), **Erw. 1% – 10%:** leichte Hyperglykämien (Kinder 1%), Schlaflosigkeit (Kinder < 0,01%), Parästhesien (Kinder 0,01% – 0,1%), arterielle Hypertonie (Kinder < 0,01%), Myalgie (Kinder 0,01% – 0,1%). **Erw. 0,1% – 1%:** Gynäkomastie (Kinder < 0,01%). **Erw. 0,01% – 0,1%:** Glukosurie (Kinder < 0,01%). Typ 2 Diabetes mellitus: 0,1% – 1% bei Kindern; Spontanfälle bei Erwachsenen wurden mit unbekannter Häufigkeit berichtet. Progression einer Skoliose: (1%-10% bei Kindern). In klinischen Studien bei Kindern entwickelten etwa 2% der Patienten mit Wachstumshormonmangel und bis zu 8% der Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom in der höher dosierten Anwendung Antikörper, ohne dass dadurch die Wirksamkeit beeinträchtigt war.

Sehr seltene Fälle von Leukämie bei Kindern ohne Hinweis auf einen Kausalzusammenhang.

Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Stand: April 2015.

Erklärungen zur letzten Umschlagseite:

Quelle: Fachinformationen der Arzneimittel Humatrope® (Stand April 2015), Genotropin® (Stand September 2014), Omnitrope® (Stand Juli 2013), Norditropin® (Stand August 2012), Saizen® (Stand Dezember 2014), NutropinAq® (Stand April 2013), Zomacton® (Stand August 2012)

SHOX-D: Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels

GHD Kinder: Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge einer unzureichenden endogenen Wachstumshormon-Produktion (GHD = Growth-Hormone-Deficiency)

UTS: Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs aufgrund eines Ullrich-Turner-Syndroms, gesichert durch Chromosomenanalyse

CNI: Behandlung von Wachstumsverzögerung bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI = chronische Niereninsuffizienz)

SGA: Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS $< -2,5$ und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betrugen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr)

PWS: Prader-Willi-Syndrom, zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung bei Kindern

GHD Erwachsene: Substitutionsbehandlung von Erwachsenen mit einem ausgeprägten Wachstumshormon-Mangel

Humatrope® – zweifach einzigartig*:

- als einziges Wachstumshormon zur Therapie von Wachstumsstörungen bei SHOX-Defizienz zugelassen
- als einziges Wachstumshormon in einer Wirkstoffmenge von 24 mg/Patrone verfügbar

	SHOX-D	GHD Kinder	UTS	CNI	SGA	PWS	GHD Erwachsene
Humatrope®	●	●	●	●	●		●
Genotropin®		●	●	●	●	●	●
Omnitrope®		●	●	●	●	●	●
Norditropin®		●	●	●	●		●
Saizen®		●	●	●	●		●
NutropinAq®		●	●	●			●
Zomacton®		●	●				

*Erklärungen zur Tabelle siehe innere Umschlagseite