

בנושא :

טיפול בהורמון גדילה בילדים עם SGA

המלצות האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה פדיאטרית

2007



ההסדרות הרפואיות בישראל
האגף למדיניות רפואית

חברי הועדה:

פרופ' צבי צדיק – יו"ר

פרופ' אברהם גולדנר

ד"ר דוד גיליס

פרופ' יוסי ז"ק

ד"ר דב טיאוסנו

פרופ' אסתר ליברמן

ד"ר ירדנה טננבאום (רקובר)

פרופ' נפתלי שטרן

תוכן העניינים

7	נוהל הטיפול בהורמון גדילה
12	הנחיות קליניות לטיפול בהורמון גדילה
15	ביבליוגרפיה

בשנים האחרונות הוכחה יעילות הטיפול בהורמון גדילה בילדים אשר נולדו קטנים לגיל ההריון (Small for Gestational Age – SGA), על כן מצאנו לנכון להביא בפניך את אופן הטיפול בהורמון כמפורט להלן.

חוברת זו מתחלקת לשני חלקים:

א. נוהל הטיפול בהורמון גדילה בילדים עם SGA, כפי שנקבע בסל שירותי הבריאות לשנת 2006.

ב. ההנחיות הקליניות לטיפול בהורמון גדילה בילדים עם SGA.

נוהל הטיפול מתבסס על ההנחיות הקליניות. **יודגש, כי לעת עתה, למרות פרסום ההנחיות, יש להיצמד אל נוהל זה.**

מתן ההורמון כרוך באישור הניתן על-ידי ועדת ההיגוי להורמון גדילה. את **הבקשה** לטיפול בהורמון גדילה רשאי להגיש **כל** אנדוקרינולוג ילדים. את **הטיפול** בהורמון גדילה רשאי לתת **כל** אנדוקרינולוג ילדים **וכל** מרפאה אנדוקרינית לילדים.

כאמור, כללי הזכאות לטיפול על-פי תנאי הכללה בסל שירותי הבריאות שונים מהתוויות הרישום, ועל כן נכתבו וצורפו כללים אלה כפתיח לקובץ ההנחיות.

טפסי הפנייה/בקשה ניתן לקבל מיור ועדת הורמון הגדילה, פרופ' צבי צדיק, בדוא"ל: zvizadik@12.net.il

בשם הועדה

פרופ' צבי צדיק

יור ועדת ההיגוי להורמון גדילה

יור האגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה פדיאטרית

נוהל הטיפול בהורמון גדילה

מי זכאי להורמון הגדילה

ילדים שממדי לידתם מתחת לאחוזון 3 או מתחת ל-SD 2 במשקל ו/או אורך.
מצ"ב:

1. קטע מחוזר משרד הבריאות העוסק בהורמון גדילה (עמ' 7).
2. טבלת גבולות SD 2 – של אורך הלידה על-פי USHER (עמ' 8).
3. טבלת SD 2.6 – לחישוב זכאות על-פי הגובה הנוכחי (עמ' 9).
4. טבלת SD 2 – של משקל הלידה לפי המאמר על ילדי הארץ (עמ' 10).

הוראות למתן התרופה SOMATOTROPIN (מתוך חוזר מנהל רפואה 15/2006)

א. התרופה האמורה תינתן כטיפול בכל אחד מהמצבים הבאים:

1. קומה נמוכה על רקע של כשל בהפרשה או הפרשה לא מתאימה של הורמון גדילה היפופיזרי (**כלול בסל**).
2. קומה נמוכה על רקע של תסמונת טרנר (**כלול בסל**).
3. קומה נמוכה עם אי ספיקה כליתית (**כלול בסל**).
4. תסמונת פרדר-וילי.
5. הפרעת גדילה (גובה נמוך מ-2.6- סטיות תקן) בילדים שנולדו קטנים למשך ההריון (SGA) ולא תקנו את גדילתם עד גיל 4 (**התוויה חדשה**):

הגדרה: ילד מוגדר כקטן למשך ההריון כאשר בלידתו הוא מתחת לאחוזון 3 או מתחת ל-SD במשקל או גובה.

תנאי מקדים: אין לאשר טיפול בהורמון גדילה לפני שנשללו סיבות אורגניות להפרעה בעליה במשקל או גובה ונשללה הפרעה הורמונלית (כולל תת פעילות של בלוטת התריס וחוסר בהורמון גדילה).

תנאי ההתוויה:

1. משקל לידה או אורך לידה מתחת ל-SD 2 למשך ההריון.
2. גיל תחילת טיפול מעל 4 שנים, גבול הגיל העליון לתחילת טיפול 8 שנים בבנות ו-9 שנים בבנים.
- הועדה תשקול אישור התחלת טיפול גם בילדים מעבר לגילאים האמורים, אשר לא התחילו תהליך של "התבגרות".
3. גובה קטן בסטיית תקן אחת מתחת לגובה המשוקלל של ההורים (ממוצע גובה ההורים ב-SD)
4. גובה מתחת ל-2.6 סטיות תקן מותאם לגיל ולמין.
5. העדר האצה בקצב הגדילה בשנה האחרונה (Catch up growth), כך שהילד נשאר בגובהו מתחת ל-2.6 סטיות תקן מותאם לגיל ולמין.

הוראות לאי מתן טיפול:

לא יכללו בהתוויות:

1. ילדים שיש להם מחלה כללית או תסמונת (למעט תסמונת רסל-סילבר) או טיפולים הגורמים להפרעה בגדילה.
2. ילדים שגדילתם היתה בתחילה כמצופה וירידה בקצב הגדילה התרחשה בגיל מאוחר יותר.

תנאים להפסקת הטיפול:

1. חוסר תגובה לטיפול – קצב גדילה קטן מ-SD +1 בשנת הטיפול הראשונה.
2. בגיל ההתבגרות יש להפסיק את הטיפול בהורמון גדילה, כאשר קצב הגדילה קטן מ-2 ס"מ לשנה ו/או גיל העצמות גדול מ-14 שנים בבנות או 16 שנים בבנים.

ב. התרופה תינתן בהתאם לאישור ועדת ההיגוי לטיפול בהורמון גדילה של משרד הבריאות.

טבלה אורך לידה לפי SD 2 – בלידה

טבלה 1: גבול מקורב אחוזון 3 או SD 2 באורך לפי שבוע הריון בלידה

שבוע	26	27	28	29	30	31	32	33	34
אורך	32	33	34	35	36	37.5	38.5	39.5	40.5
שבוע	35	36	37	38	39	40	41	42	
אורך	42	43	44	45	46	46.5	47	47	

Usher: J Pediatr 1969; 74: 901-910.

טבלה 2: גבול גובה של 2.6- סטיות תקן מתחת לממוצע לפי CDC

-2.6 SD		גיל		-2.6 SD		גיל		-2.6 SD		גיל	
נקבה	זכר	חודשים	שנים	נקבה	זכר	חודשים	שנים	נקבה	זכר	חודשים	שנים
121.3	122.0	0	10	105.1	105.0	6	6	83.9	85.6	0	3
121.6	122.3	1	10	105.6	105.5	7	6	84.4	86.1	1	3
121.9	122.6	2	10	106.1	106.0	8	6	84.9	86.6	2	3
122.2	122.9	3	10	106.6	106.5	9	6	85.4	87.1	3	3
122.5	123.2	4	10	107.1	107.0	10	6	85.9	87.6	4	3
122.8	123.5	5	10	107.6	107.4	11	6	86.4	88.1	5	3
123.2	123.4	6	10	108.0	107.9	0	7	86.9	88.6	6	3
123.5	124.2	7	10	108.5	108.4	1	7	87.4	89.1	7	3
123.9	124.5	8	10	108.9	108.8	2	7	87.9	89.5	8	3
124.2	124.8	9	10	109.4	109.3	3	7	88.4	90.0	9	3
124.6	125.1	10	10	109.8	109.8	4	7	88.9	90.5	10	3
125.0	125.5	11	10	110.3	110.2	5	7	89.4	90.9	11	3
125.4	125.8	0	11	110.7	110.7	6	7	89.9	91.4	0	4
125.8	126.2	1	11	111.2	111.1	7	7	90.4	91.8	1	4
126.3	126.5	2	11	111.6	111.6	8	7	90.9	92.3	2	4
126.7	126.9	3	11	112.0	112.0	9	7	91.4	92.7	3	4
127.2	127.2	4	11	112.4	112.5	10	7	91.9	93.2	4	4
127.7	127.6	5	11	112.8	112.9	11	7	92.4	93.6	5	4
128.2	128.0	6	11	113.2	113.3	0	8	92.9	94.0	6	4
128.7	128.3	7	11	113.6	113.7	1	8	93.4	94.5	7	4
129.3	128.7	8	11	114.0	114.2	2	8	93.9	94.9	8	4
129.9	129.1	9	11	114.4	114.6	3	8	94.4	95.4	9	4
130.5	129.5	10	11	114.7	115.0	4	8	94.9	95.8	10	4
131.1	129.9	11	11	115.1	115.4	5	8	95.4	96.3	11	4
131.7	130.4	0	12	115.5	115.8	6	8	95.9	96.7	0	5
132.3	130.8	1	12	115.8	116.2	7	8	96.5	97.1	1	5
133.0	131.2	2	12	116.2	116.5	8	8	97.0	97.6	2	5
133.6	131.7	3	12	116.5	116.9	9	8	97.5	98.0	3	5
134.2	132.1	4	12	116.9	117.3	10	8	98.0	98.5	4	5
134.9	132.6	5	12	117.2	117.6	11	8	98.5	99.0	5	5
135.5	133.0	6	12	117.5	118.0	0	9	99.0	99.4	6	5
136.1	133.5	7	12	117.9	118.4	1	9	99.6	99.9	7	5

(המשך הטבלה בעמוד הבא)

טבלה 2: גבול גובה של 2.6- סטיות תקן מתחת לממוצע לפי CDC (המשך מעמ' קודם)

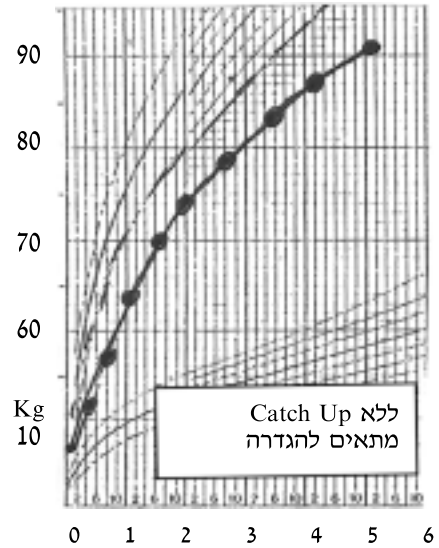
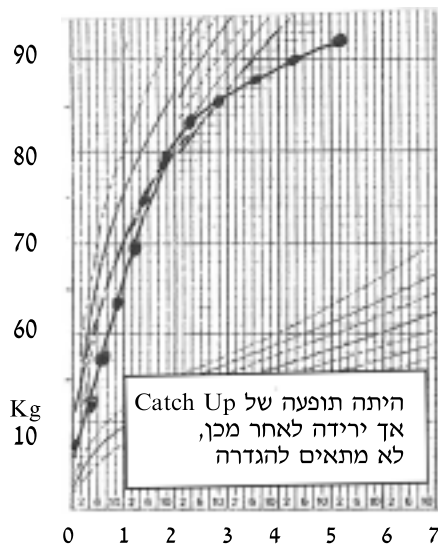
-2.6 SD		גיל		-2.6 SD		גיל		-2.6 SD		גיל	
נקבה	זכר	חודשים	שנים	נקבה	זכר	חודשים	שנים	נקבה	זכר	חודשים	שנים
136.7	134.0	8	12	118.2	118.7	2	9	100.1	100.3	8	5
137.3	134.5	9	12	118.5	119.0	3	9	100.6	100.8	9	5
137.8	134.9	10	12	118.8	119.4	4	9	101.1	101.3	10	5
138.4	135.4	11	12	119.1	119.7	5	9	101.6	101.7	11	5
138.9	135.9	0	13	119.4	120.0	6	9	102.1	102.2	0	6
139.4	136.4	1	13	119.7	120.4	7	9	102.6	102.7	1	6
139.9	136.9	2	13	120.0	120.7	8	9	103.2	103.1	2	6
140.3	137.4	3	13	120.4	121.0	9	9	103.7	103.6	3	6
140.8	137.9	4	13	120.7	121.3	10	9	104.2	104.9	4	6
141.2	138.46	5	13	121.0	121.6	11	9	104.7	104.6	5	6

אחוזון 3 של משקל לידה למשך ההריון (1)

הריון מרובה עוברים		הריון חד עוברי		שבועות הריון
זכר	נקבה	זכר	נקבה	
500	500	500	500	22
500	500	500	500	23
500	500	500	500	24
500	500	570	510	25
565	545	570	530	26
630	570	610	550	27
670	620	625	610	28
702	705	725	665	29
770	790	795	785	30
895	895	915	915	31
1023	1065	1065	998	32
1153	1155	1225	1110	33
1300	1303	1455	1340	34
1535	1450	1640	1540	35
1660	1580	1850	1770	36
1845	1705	2090	2005	37
1935	1790	2315	2225	38
2010	1875	2490	2395	39
2058	1915	2610	2510	40
2105	1985	2720	2610	41
1765	1885	2735	2640	42
1755	1725	2610	2550	43
1750	1730	2600	2435	44

1. חישוב מתוך מאמרים של דולברג וחבריו:

Birth Weight Standards in the Live-Born Population in Israel S. Dollberg, Z. Haklai,
F. B. Mimouni. I Carfein, E. S. Cordon: IMAJ 2005; 7: 311-314.



הנחיות קליניות לטיפול בהורמון גדילה

מבוא

בשנים האחרונות הוכחה יעילות הטיפול בהורמון גדילה בטיפול בילדים אשר נולדו קטנים לגיל ההריון (SGA – small for gestational age) ולא תקנו את גדילתם בשנתיים הראשונות לחייהם (1-3).

לאחרונה נתוספה גם התוויה זו להתוויות הקיימות זה מכבר בשל שירותי הבריאות שעניין טיפול בילדים על-ידי הורמון גדילה. התוויות אלה כוללות:

- חוסר בהורמון גדילה;
- אי ספיקת כליות;
- תסמונת Turner;
- תסמונת Prader-Willi.

להלן הנחיות האיגוד לטיפול בהורמון גדילה בילדים עם SGA.

ההנחיות גובשו במפגש חברי האיגוד לאנדוקרינולוגיה פדיאטרית שנערך ב-18.11.2004 בתל אביב.

מועמדים לטיפול

1. ילדים בעלי משקל לידה ו/או אורך לידה הקטנים מ-SDS 2- למשך ההריון. ניתן להתחשב באורך התינוק כפי שנמדד בטיפת חלב עד גיל חודש ימים ובלבד שיהיה קטן מהאורך המצוין בטבלה מס' 1 לגבי שבוע ההריון בלידה).
2. גיל גדול מ-4 שנים.
3. גובה קטן ב-SDS 1- מתחת לגובה המשוקלל של ההורים (ממוצע גובה ההורים ב-SDS).
4. גובה נוכחי מתחת ל-SDS 2.5- לגיל ולמין.
5. היעדר האצה בקצב הגדילה בשנה האחרונה (Catch up growth), כך שהילד נשאר בגובהו מתחת ל-SDS 2.5- לגיל ולמין.
6. תסמונת רסל-סילבר: שהינה היחידה המוכרת לטיפול בהתווייה זו.

לא יכללו בטיפול זה:

1. ילדים שיש להם מחלות כלליות או תסמונות מוגדרות (למעט תסמונת רסל-סילבר), או מטופלים בטיפולים הגורמים להפרעה בגדילה.
 2. ילדים שגדילתם הייתה בתחילה כמצופה וירידה בקצב הגדילה התרחשה בגיל מאוחר יותר.
- כל מועמד/ת לטיפול בהורמון גדילה ע"פ הקריטריונים הנ"ל, יעבור ברור מקדים לשלילת סיבות אורגניות להפרעה בעליה במשקל ו/או גובה (כולל תת פעילות של בלוטת התריס וחוסר בהורמון גדילה).
- כיוון שהתועלת בטיפול רבה ככל שגיל התחלת הטיפול צעיר יותר, מומלץ להתחיל בטיפול מוקדם ככל האפשר (ובלבד שגיל הטיפול יהיה מעל 4 שנים).
- כאשר שוקלים להתחיל טיפול בהורמון הגדילה בגיל ההתבגרות יש להביא בחשבון בנוסף לתועלת המוגבלת הצפויה מהטיפול (יחסית לתחילת טיפול בגיל צעיר) גם את מעוט הניסיון הקליני בטיפול על-ידי הורמון גדילה בגיל זה.

מעקב במשך הטיפול

1. יש להפסיק טיפול במטופל שאינו מגיב למתן הורמון גדילה. חוסר התגובה יתבטא בקצב גדילה קטן מ- $1SD$ + בשנת הטיפול הראשונה. (טבלה 3).
2. בגיל ההתבגרות יש להפסיק את הטיפול בהורמון גדילה כאשר קצב הגדילה קטן מ- 2 ס"מ לשנה ו/או גיל העצמות גדול מ- 14 בבנות או 16 בבנים.
3. יש לעקוב במהלך הטיפול אחרי רמות סוכר ואינסולין בצום ורמות IGFI (להימנע מרמות הגבוהות מ- $2SD$ +). בחולים עם סיכון מוגבר לסוכרת מומלץ לבצע OGTT. ככלל, אין לטפל בהורמון גדילה בחולים עם סוכרת.
4. הטיפול והמעקב ינוהלו על ידי מומחה/ית באנדוקרינולוגית ילדים.

ט ב ל ה 3

גיל (שנים)	קצב גדילה ממוצע (ס"מ/מ בנות)	סטיית תקן (ס"מ/מ בנים)	קצב גדילה ממוצע (ס"מ/מ בנות)	סטיית תקן (ס"מ/מ בנות)
3.75	7.2	1.2	7.2	1.2
4.25	6.8	1.1	6.8	1.1
4.75	6.6	1.1	6.6	1.1
5.25	6.4	1.0	6.4	1.0
5.75	6.2	1.0	6.2	1.0
6.25	6.0	0.9	6.0	0.9
6.75	5.8	0.9	5.8	0.9
7.25	5.7	0.8	5.7	0.8
7.75	5.6	0.8	5.6	0.8
8.25	5.5	0.8	5.5	0.8
8.75	5.5	0.8	5.4	0.8
9.25	5.5	0.7	5.3	0.8
9.75	5.4	0.7	5.2	0.8
10.25	5.5	0.7	5.1	0.9
10.50	5.6	0.7	5.1	0.9
10.75	5.9	0.7	5.0	1.0
11.00	6.5	0.7	5.0	1.0
11.25	7.2	0.7	5.0	1.0
11.50	7.9	0.7	5.0	1.1
11.75	8.3	0.7	4.9	1.1
12.00	8.3	0.8	5.0	1.1
12.25	8.2	0.8	5.0	1.1
12.50	7.6	0.9	5.3	1.1
12.75	6.6	1.0	5.6	1.1
13.00	5.5	1.0	6.5	1.0
13.25	4.5	1.1	7.4	1.0
13.50	3.7	1.1	8.7	1.0
13.75	2.9	1.2	9.3	0.9
14.00	2.4	1.2	9.5	0.8
14.25	1.9	1.2	9.2	0.8
14.50	1.5	1.2	8.2	0.7
14.75	1.1	1.2	7.0	0.6
15.25		1.1	4.7	
15.75		1.0	3.2	
16.25		0.8	2.1	
16.75		0.6	1.2	

Tanner JM et al. Arch Dis Child 1966; 41: 454-71.

1. Ong K, Beardsall K, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. Early Hum Dev. 2005.
2. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Pediatr Res. 2005 Feb; 57 (2): 216-22.
3. Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. Horm Res. 2003; 60 Suppl 3: 113-4.