

20 JAAR BIOSYNTHETISCH GROEIHORMOON VOOR NIERPATIENTEN

M. VAN DYCK, W. PROESMANS
Kindergeneeskunde-Kindernefrologie
UZ Gasthuisberg, KU Leuven

1. Inleiding

In Europa is het biosynthetisch groeihormoon, ook nog het recombinant humaan groeihormoon (rhGH) geheten, sedert 1988 beschikbaar voor de behandeling van groeiretardatie bij kinderen met diverse aandoeningen die gepaard gaan met groeivertraging. Dat geldt ondermeer voor kinderen met groeihormoongebrek, meisjes met het Turner syndroom en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

De meeste mensen kennen groeihormoon vanwege de misbruiken die ondermeer wielrenners ervan maken of omwille van sommige verleidelijke advertenties die beweren dat je met groeihormoon verjonging kan bewerkstelligen.

In de afgelopen 20 jaar is grote ervaring opgedaan met deze behandeling bij nierpatiëntjes als deel van het conserverend beleid voor het starten van niervervangende therapie, tijdens dialyse en na transplantatie. Wij hebben in de periode ook veel meer inzicht verworven in de oorzaken van hun groeifalen en de werking van groeihormoon. In wat volgt brengen wij een overzicht van onze kennis en ervaring.

2. Groeistoornissen bij chronisch nierfalen

Chronisch nierfalen bij kinderen resulteert haast onvermijdelijk in groeivertraging. Een daling van de glomerulaire filtratiesnelheid tot 60 % van de normale waarde volstaat om een normale groei te belemmeren. Groeiachterstand wordt uitgedrukt in de zogenaamde standaarddeviatie score (SDS) voor de gestalte, een score die de groei van de patiënt situeert ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten. Een score van $[-2SD]$ vormt de grens tussen normaal en afwijkend. Het groeideficit geldt niet alleen voor de gestalte; ook het lichaamsgewicht lijdt onder nierfalen en bij zuigelingen komt eveneens de schedelgroei – en dus de hersenontwikkeling – in het gedrang. Naast verminderde groei in lengte en gewicht is vertraagde botmaturing, resulterend in een verminderde botleeftijd, een andere karakteristiek van chronisch nierfalen.

Het groeiremmend effect van chronisch nierlijden wisselt met de leeftijd wat het duidelijkst merkbaar is bij kinderen met een beperkte nierfunctie vanaf de geboorte. Zij zullen vooral in de eerste levensfase, tussen 0 en 2 jaar, een aanzienlijke achterstand oplopen. Dit is dan ook de fase met de meest spectaculaire groei (van gemiddeld 50 cm bij de geboorte tot gemiddeld 80 cm op de tweede verjaardag). In de tweede fase, tussen 2 en 12 jaar, groeien zij meestal parallel met maar onder de laagste groeicurve, dat is de P3 of derde percentiel lijn. Dit is de fase met een groeisnelheid van slechts 5 to 7 cm per jaar. De puberteit, een tweede fase met opvallende groeiversnelling, accentueert het fenomeen van groeivertraging: de puberteitspurt komt later, de piek is geringer en de duur korter. Het eindresultaat is dat hun gestalte als volwassenen zelden binnen normale grenzen valt en in ieder geval beneden de (op grond van de ouderlijke gestalte) voorspelde lichaamslengte. Europese statistieken uit de jaren tachtig gaven aan dat de gemiddelde volwassen gestalte van pediatrie nierpatiënten voor jongens 164,7 cm en voor meisjes 155,3 cm bedroeg. Beide waarden liggen ver onder de P3.

Chronisch nierfalen is progressief: vele kinderen met chronisch nierfalen hebben op een gegeven ogenblik nierfunctievervangende behandeling nodig. Chronische dialyse corrigeert de groeisnelheid niet, integendeel, ze maakt in de regel het deficit nog groter. Niertransplantatie normaliseert de groeisnelheid maar zelden en een inhaalgroei is uitzonderlijk. Volgens de NAPRTCS databank (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), is een verbeterde groei na transplantatie enkel te verwachten in de leeftijdscategorie beneden de leeftijd van 6 jaar.

3. Oorzaken van groeivertraging.

De groeiretardatie bij chronisch nierfalen is multifactorieel. De volgende elementen spelen zonder twijfel een rol:

- Anemie door ondermeer gebrek aan

erythropoïetine (EPO).

- Arteriële hypertensie.
- Stoornissen in de water- en elektrolytenhuishouding en acidose.
- Ondervoeding ten gevolge van braken, anorexie en catabolisme.
- Renale osteodystrofie dwz de botafwijkingen ten gevolge van een tekort aan actief vitamine D (1,25 diOHD) en secundaire hyperparathyreoïdie.
- Hormonale defecten bovenop de reeds vermelde tekorten aan EPO en 1,25diOHD.

De twee belangrijkste van deze hormonale stoornissen zijn: de afwijkingen in de "hypofysair-hypothalamisch-gonadale as" en verstoring van de werking van groeihormoon (GH) en zijn mediator, de insulin-like growth factor 1 (IGF1).

4. De fysiologie van de groeihormoonproductie en secretie

Groei is een fenomeen eigen aan de kinderleeftijd. Een complex geheel van biologische processen zorgt voor een normale groei. Daarbij speelt GH een centrale rol in de postnatale groei (terwijl IGF1 de dominante groeifactor is intra-uterien). Tussen de geboorte en de tweede verjaardag is de belangrijkste factor van groei de voeding. GH is de belangrijkste motor van de groei voor kinderen van 2 jaar tot de puberteit. GH zwenfelt de productie van de geslachtshormonen aan en is dus ook van essentieel belang in de puberteit.

GH wordt geproduceerd en gesecreteerd in de voorkwab van de hypofyse. De secretie is pulsatieel en treedt vooral op tijdens de nacht in de fase van de niet-REM slaap (REM: rapid eye movement). De secretie wordt gestimuleerd door het growth-hormone releasing hormone (GHRH) uit de hypothalamus en ghrelin een hormoon dat o.m. in de maagwand geproduceerd wordt (en waarover momenteel nog weinig bekend is omdat de dosering problematisch en duur is). De secretie wordt afgeremd door somatostatine uit de hypothalamus en het circulerend IGF1.

De werking van GH op de doelorganen gebeurt dankzij receptoren op de celwand van de gevoelige cellen. Die werking is soms direct: dat geldt voor o.m. vetcellen. Meestal echter werkt GH indirect, dwz via IGF1. Zo heeft de lever GH receptoren; contact tussen GH en de receptoren zet een cascade van intracellulaire processen aan de gang waardoor die cellen IGF1 produceren.

IGF1 heeft op zijn beurt receptoren op specifieke celmembranen van ondermeer de spiercellen en de chondrocyten van de groeikraakbeenschijven. Die cellen hebben ook specifieke receptoren en het contact tussen IGF1 en de receptor resulteert in een reeks intracellulaire reacties die uiteindelijk leiden tot de anabole processen die tot celgroei of celproliferatie leiden. De genoemde intracellulaire processen noemt men signaaltransductie.

Groeihormoon en IGF1 zijn in de circulatie aanwezig onder twee vormen: een vrije fractie en een aan eiwitten gebonden fractie. Het gaat om specifieke bindingsproteïnen voor zowel GH als IGF1. Nu is het belangrijk om weten dat de nier een rol speelt in het metabolisme en meer bepaald in de klaring (opruiming) van GH, IGF1 en hun bindingsproteïnen.

In het hoger geschetste complexe raderwerk treden stoornissen op bij chronische nierinsufficiëntie.

5. Gestoorde GH-IGF1-as in chronisch nierfalen

Het is reeds lang bekend dat, bij chronisch nierinsufficiënte kinderen, de spiegels van endogeen groeihormoon (GH) normaal zijn of licht verhoogd. Dat geldt ook voor de spiegels van IGF1 die normaal tot licht verlaagd zijn. Toch is chronisch nierfalen gekenmerkt door een reeks stoornissen in de GH-IGF1-as die men kan samenvatten als groeihormoon resistentie.

Zonder in details te treden kunnen de volgende defecten geïdentificeerd worden:

- Er zijn minder pulsen van groeihormoonsecretie.
- De klaring van GH is verminderd met een verlengd halfleven tot gevolg.
- De binding van GH aan zijn bindingsproteïnen is versterkt: de vrije fractie, dit is de biologisch actieve fractie, is dus kleiner.
- De expressie van de GH receptoren is gereduceerd.
- De intracellulaire signaaltransductie is daardoor minder efficiënt.

Dit alles was nog niet bekend toen men startte met groeihormoonbehandeling bij chronisch nierinsufficiënte kinderen. Met deze behandeling werd gestart op grond van experimenten met ratten. Jonge ratten, op kunstmatige wijze nierinsufficiënt gemaakt, bleken zeer slecht te groeien in lengte en gewicht als gevolg van

ondervoeding, metabole defecten en endocriene stoornissen. Behandeling met (menselijk) groeihormoon bleek de groei op significante wijze te verbeteren. Daarop werden de eerste proeven bij kinderen uitgevoerd die het gunstig effect van rhGH bevestigden. Na 20 jaar ervaring mag men rustig stellen dat rhGH de grote aanwinst is voor de kinderen met groeifalen als gevolg van nierproblemen.

6. Groeihormoontherapie

6.1 Indicaties

Er zijn internationaal erkende afspraken in verband met deze behandeling.

Behandelen met rhGH is aangewezen bij:

- Een verminderde nierfunctie gedurende minstens één jaar.
- Een gestalte onder de P3 (wat ongeveer overeenstemt met -2SD) of een groeisnelheid kleiner dan de P25.
- Op voorwaarde dat er nog groeipotentieel is dwz nog open groeikraakbeenschijven.

Deze criteria zijn ook voor het RIZIV in België van kracht.

Komen in aanmerking: kinderen met aangeboren en verworven nierziekten in de fase van het conserverend beleid voorafgaand aan de fase van nierfunctievervangende behandeling, kinderen in chronische dialyse hetzij hemodialyse hetzij peritoneale dialyse en kinderen na niertransplantatie. Na niertransplantatie is groeivertraging nog vaak aanwezig te wijten aan de minder goede nierfunctie en/of de antirejectietherapie vooral steroïden. De behandeling met rhGH wordt ten vroegste gestart één jaar na de niertransplantatie.

6.2 Voorafgaand onderzoek in verband met contra-indicaties

Natuurlijk moeten andere groeiverstorende factoren eerst worden geëlimineerd. Zo is hypothyreoïdie niet zeldzaam bij chronisch nierinsufficiënte kinderen en die moet eerst behandeld worden. Een uitgesproken hyperparathyreoïdie met of zonder actieve botletsels is eveneens een contra-indicatie; een behandeling daarvan moet voorafgaan aan de toediening van rhGH. Men doet er goed aan voor de start een groeihormoon stimulatietest uit te voeren al is dat niet obligaat en in de praktijk

ook vaak niet uitgevoerd. Is er toevallig een gebrekkige groeihormoonsecretie dan is een rhGH behandeling natuurlijk aangewezen maar de dosering is anders bij groeihormoondeficiëntie dan bij groeihormoonresistentie. Wijzelf hebben bij twee nierpatiëntjes een echte groeihormoondeficiëntie aangetoond. Tenslotte is vanzelfsprekend een oncologisch proces ook een formele contra-indicatie.

6.3 Dosering

De dosis van biosynthetisch groeihormoon is 0,05 mg/kg per dag. De toediening gebeurt subcutaan, elke avond voor het slapengaan. Er zijn in België niet minder dan 5 groeihormoonpreparaten beschikbaar. Wijzelf hebben voornamelijk met Genotonorm® en Norditropin® gewerkt. Sinds de zomer 2008 hebben ook andere firma's chronisch nierfalen als erkende indicatie. De firma's hebben injectiepenningen ontwikkeld die gratis ter beschikking worden gesteld en die het toedienen en het doseren van GH aanzienlijk vergemakkelijken. Het is aan te raden om dagelijks een andere lichaamsplek uit te kiezen voor de injectie. De meeste kinderen gebruiken om beurt een viertal injectieplaatsen. De huid van de buik is het minst gevoelig maar sommige kinderen vinden dit maar een nare plek en verkiezen bovenarm of dij. De ouders worden opgeleid om GH toe te dienen; vele patiëntjes op schoolgaande leeftijd leren snel zichzelf te prikken. De dosis moet regelmatig worden aangepast bij toename in gewicht.

7. Resultaten

In dit artikel beperken wij ons tot de resultaten bij groei-geretardeerde kinderen in de fase van het conserverend beleid voor chronisch nierfalen. Zowel uit eigen onderzoek als uit de literatuur blijkt dat een behandeling met rhGH uitstekende resultaten oplevert.

7.1 De literatuur

De eerste studies toonden na behandeling met rhGH een toename van de gemiddelde groeisnelheid van 4 tot 8 cm in het eerste behandelingsjaar (Koch et al. 1989, Hokken-Koelega et al. 1991). Dit werd bevestigd in een dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie in een grote groep kinderen met chronisch nierfalen (Fine 1993) met een groeisnelheid van 7,6 en 7,8 cm per jaar in een eerste en tweede jaar van behandeling. Het gunstig effect persisteert (Fine

et al.1996) wat tot uiting komt in een gemiddelde toename van de gestalte SDS van -2,6 bij de start tot -0,7 SDS na 5 jaar. Dit werd ook bevestigd door de Duitse studiegroep (Haffner et al. 1998).

Intussen zijn ook de eerste resultaten over de finale gestalte vanuit de KIGS groep gekend: gunstige effecten op de finale gestalte zijn de jonge leeftijd bij de start, starten voor de puberteit en de lange duur van de behandeling. (zie tabel Nissen 2008).

7.2 De Leuvense ervaring

rhGH werd bij 40 kinderen (27 jongens, 13 meisjes) met chronisch nierfalen gegeven voor een duur van minstens één jaar. De mediane leeftijd bij de start was 7,5 jaar (1,2 tot 16,4 jaar), 36 kinderen waren prepuberaal, 4 puberaal. Een hypodysplasie was bij de meeste kinderen de oorzaak van nierfalen (25/40), 11 kinderen hadden een erfelijke nierpathologie en bij 4 kinderen was er een verworven nieraandoening (voornamelijk het hemolytisch uremisch syndroom). rhGH werd gegeven voor een mediane duur van 28 maanden (11 tot 85), bij het optreden van de nood aan dialyse werd de behandeling verder gezet tot op het ogenblik van niertransplantatie. Bij transplantatie werd de behandeling voor één jaar gestopt, indien er nadien een afbuigende groeicurve is, werd de behandeling herstart.

De biometrische parameters worden uitgedrukt als SDS volgens de referentiewaarden van Cole (1995). De groeiparameters werden na het stoppen van groeihormoon gevolgd tot bij het bereiken van de finale gestalte (groeisnelheid < 1 cm per jaar, volwassen botleeftijd). De finale gestalte werd bereikt bij 16 van de 40 kinderen.

De analyse van onze groeihormoonstudie omvat de volgende luiken:

- Het effect op de groeisnelheid en de biometrie.
- Het effect op de lichaamssamenstelling.
- Het effect op de finale gestalte.
- Neveneffecten.

7.2.1 Invloed op de groeisnelheid en biometrie

In 2001 beschreven we onze eigen ervaring bij 18 prepuberale kinderen met chronisch nierfalen. De groeisnelheid verdubbelde het eerste jaar en leidde tot een harmonieuze inhaalgroei van de gestalte (+ 1,03 SD), het gewicht (+0,84 SDS) en de hoofdomtrek (+ 0,51 SDS). Dit gunstig effect

persisteert in een tweede en derde jaar van de behandeling met een winst van 0,49 SDS per jaar. Deze gunstige effecten werden bevestigd bij uitbreiding van de patiëntengroep. Ook hier blijft de BMI SDS constant. Figuur 1 toont de mediane groeisnelheid tijdens de behandeling, Figuur 2 geeft het effect weer op de gestalte SDS.

7.2.2 Invloed op de botleeftijd

Bij de aanvang is de botleeftijd vertraagd ten overstaan van de kalenderleeftijd en dit blijft zo tijdens de eerste jaren van de behandeling. Dit betekent dat er geen verlies in groeipotentieel is.

7.2.3 Invloed op de botdensitometrie en lichaamssamenstelling

In 2001 rapporteerden we de resultaten van een prospectieve studie (Hologic) in 10 prepuberale kinderen met CRI. Bij kinderen met chronisch nierfalen leidt een behandeling met rhGH tot een betere botmassa en densiteit (fig 3 en figuur 4).

We hebben de data uitgebreid op langere termijn bij 23 patiënten (tabel 1). De eerste 3 lijnen geven de biometrische parameters: gestalte stijgt gestadig, het gewicht volgt en de BMI SDS blijft constant. Vergeleken met de basiswaarden stijgen alle botdensitometrie parameters significant na 1 jaar, in een tweede jaar is dit ook zo met uitzondering voor de totale botdensiteit.

De lichaamsmassa bestaat uit botmineralisatie, vetmassa en spiermassa (vetvrije massa), dit kan ook gemeten worden met de DEXA methode (figuren 5 en 6). De toename in gewicht is lineair gecorreleerd aan de toename aan vetvrije lichaamsmassa. In de tijd stijgt de totale lichaamsmassa en de vetvrije lichaamsmassa significant terwijl de vetmassa stabiel blijft. Er is een daling in het percentage van de vetmassa met 5 % ten gunste van een toename van vetvrije (lean body mass) en dit gunstig effect blijft bewaard tijdens de lange termijnbehandeling (tabel 2).

7.2.4 Invloed op de finale gestalte

16 kinderen bereikten de finale gestalte, zij starten met de behandeling met rhGH op de mediane leeftijd van 7,8 jaar. De mediane duur van de rhGH behandeling was 55 maanden, de lengtegroei werd gevolgd tot bij het bereiken van de volwassen gestalte (19 jaar). De totale winst in SDS is +1,59 SDS. Bij de start hadden 6 kinderen een gestalte boven de derde percentielijn, bij het bereiken van de finale gestalte 15/16. De mediane

gestalte voor de jongens was 172 cm (163,7-182,0 cm) en voor de meisjes 159,8 cm (144,8- 168 cm).

8. Nevenwerkingen

8.1 Eigen patiëntenpopulatie

Een van de verwachte nevenwerkingen was de achteruitgang van de nierfunctie. Dit werd in onze patiëntengroep niet bevestigd. Figuur 7 toont de mediane waarden van de glomerulaire filtratiesnelheid, gemeten als inulineklaring. Slechts 1 kind had een snellere achteruitgang van de nierfunctie en kwam vroeger dan verwacht in chronische dialyse.

8.2 Literatuurgegevens

Er is in de literatuur veel aandacht besteed aan mogelijke nevenwerkingen van rhGH. Aanvankelijk werd gevreesd voor versnelde botmaturing, versnelde achteruitgang van de nierfunctie, het aanmaken van antistoffen, diabetes mellitus, tumoren en andere kwaadaardige woekeringen. Deze gegevens worden onder andere verzameld in de KIGS data bank. Gebleken is dat zo goed als geen van de hogervermelde nevenwerkingen gezien worden. Wel zijn er twee nevenwerkingen die extra aandacht verdienen:

- Verhoogde intracraniale druk die meestal in de eerste weken van de behandeling optreedt maar waarvoor nog geen verklaring is gevonden.
- Oplopende parathormoonspiegel bij kinderen met een secundaire hyperparathyreoïdie.

Een ander probleem is de therapietrouw. Daar is vooral in de Britse literatuur over bericht maar wij hebben daarmee weinig problemen gehad. Indien het resultaat van onze behandeling ondermaats is denkt men natuurlijk aan deze mogelijkheid. De groeihormoonbehandeling vraagt een goede voorbereiding en toelichting, inclusief de motivatie van kind en verzorgers. Het gebeurt dat ouders of patiënt de behandeling weigeren en dat wordt gerespecteerd.

GH-behandelde patiëntjes moeten met grote aandacht opgevolgd worden en liefst in een centrum voor kindernefrologie, het eerste jaar maandelijks, nadien driemaandelijks. Ze komen naar de ambulante raadpleging, worden gemeten en getest op biochemische variabelen. Het dagboek waarin de ouders de gevraagde gegevens noteren – dosis, dag en uur van injectie - wordt

nagekeken en besproken. Daarin vindt men de volgende gegevens: dag en uur van injectie, de dosis en de eventuele locale of veralgemeende reacties.

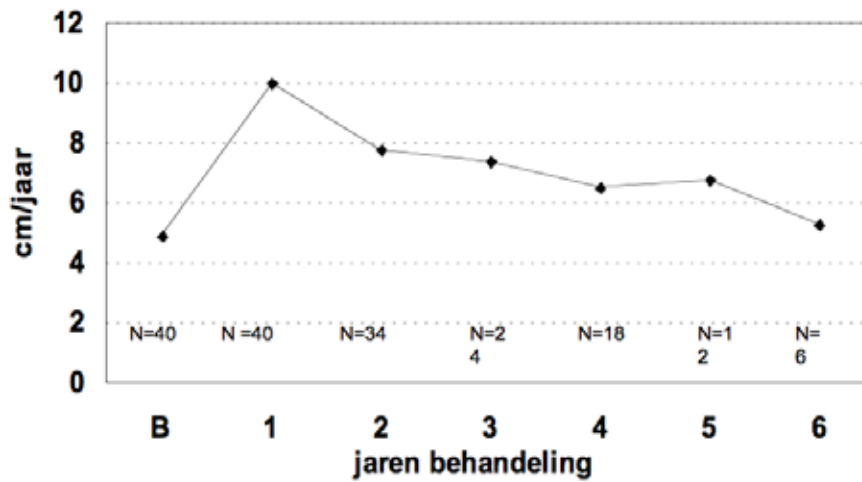
9. Besluit

In de afgelopen twee decennia heeft de farmacologische industrie de nefrologie grote diensten bewezen met het ter beschikking stellen van drie soorten medicijnen:

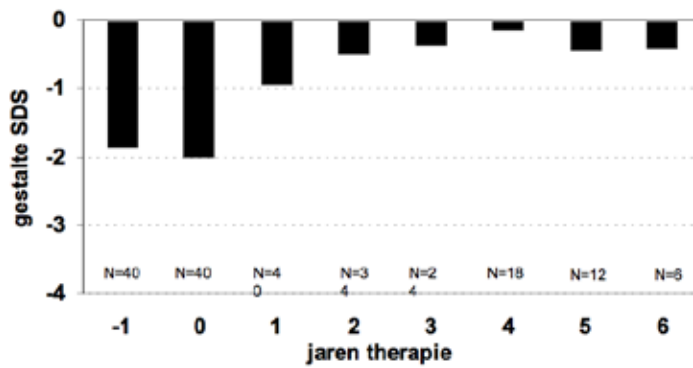
- De inhibitoren van het converterend enzyme, ook ACE-inhibitoren genoemd, een prachtige aanwinst voor de behandeling niet alleen van arteriële hypertensie maar ook van progressie.
- Het synthetisch erythropoïetine of EPO voor de behandeling van de anemie veroorzaakt door chronisch nierfalen.
- Het biosynthetisch of recombinant humaan groeihormoon dat voor de kindernefrolgen en hun patiënten zondermeer een schitterende aanwinst mag genoemd worden. Het heeft een omwenteling teweeg gebracht in de levenskwaliteit van kinderen met chronisch nierfalen, voor en tijdens nierfunctievervangende behandeling.

De behandeling met rhGH maakt het mogelijk het groeideficit bij nierpatiëntjes te corrigeren. Het zorgt voor een efficiënte en harmonische groeiverbetering niet alleen op vlak van gestalte maar ook op vlak van spiermassa en botdensiteit. Ook de puberteit kan met rhGH aanzienlijk verbeteren of normaliseren. Bovendien weet men nu met zekerheid dat de botmaturing niet vooruitsnelt maar gelijke tred houdt met de lengtegroei en dat de nierfunctie niet versneld achteruitgaat.

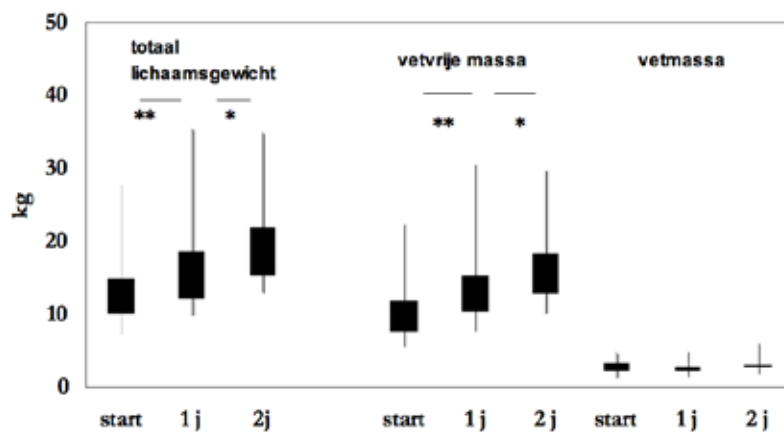
Nevenwerkingen zijn zeldzaam. Er zijn er maar twee die het vermelden waard zijn: intracraniale hypertensie en toename van de secundaire hyperparathyreoïdie. Kinderen met chronisch nierfalen, tijdig behandeld met rhGH, kunnen een volwassen gestalte bereiken die binnen de normale grenzen ligt. Het komt erop aan dat de behandeling op tijd wordt gestart en lang genoeg wordt aangehouden.



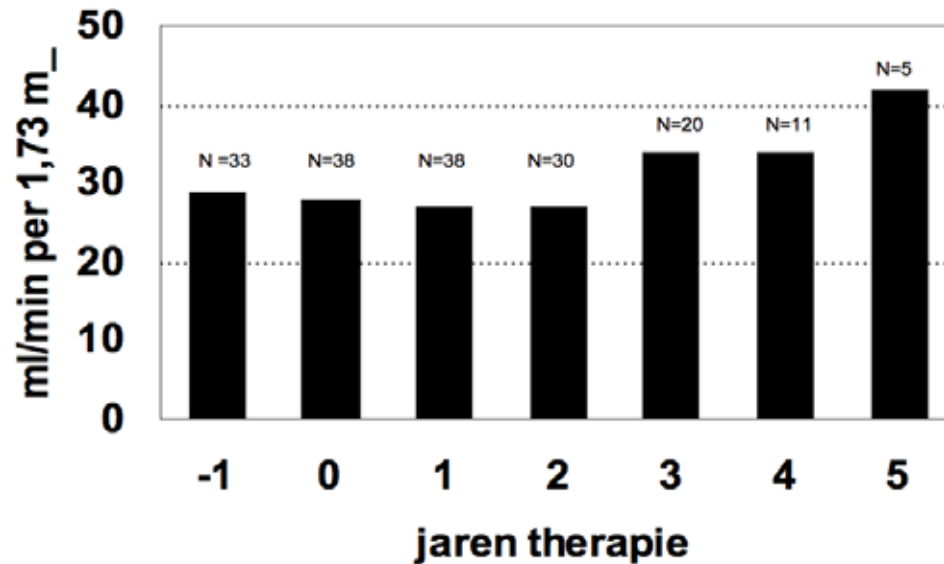
Figuur 1. Mediane groeisnelheid bij kinderen met chronisch nierfalen behandeld met recombinant groeihormoon gedurende 6 jaren



Figuur 2. Mediane waarden van de standaard deviatie score (SDS) voor lichaamslengte bij kinderen met chronisch nierfalen behandeld met recombinant humaan groeihormoon gedurende 6 jaren



Figuur 4. effect van 2 jaar groeihormoonbehandeling op de lichaamssamenstelling van 14 chronisch nierinsufficiënte kinderen : metingen uitgevoerd middels bodensitometrie van het hele lichaam. * = $p < 0.005$; ** = $p < 0.05$



Figuur 5. mediane inulineklaring in ml/min per 1,73 m² bij kinderen met chronisch nierfalen, behandeld met recombinant humaan groeihormoon gedurende 5 jaren

Tabel1. effect van rhGH op groei en botdensitometrie

	start	1j n=23	2j n=14
gestalte SDS	- 2,01	-0,96 *	-0.17
gewicht SDS	-1,90	-1,17 *	-0.41
BMI SDS	-0,81	-0,51	-0.40
Lichaamsgewicht (kg)	14,3	15,8 *	20,7
Vetmassa (kg)	2,9	2,2	2,9
Vetvrije massa (kg)	11,2	13,6 *	17,2
BMC hele lichaam (g)	394	530 *	685
BMD hele lichaam (g/cm ²)	0,730	0,780 *	23
BMC lumbale wervels (g)	9,1	11,5 *	15,1
BMD lumbale wervels (g/cm ²)	0,532	0,569 *	0,800

10. Referenties

Fine RN, Kohaut E, Brown D, Perlman AJ, Genentech Cooperative Study Group. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure. *J Pediatr* 1993; 124:374-382

Fine RN, Kohaut E, Brown D, Kuntze J, Attie KM. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency with recombinant human growth hormone. *Kidney Int* 1996; 49: 781-785

Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer Schrama SMPF, Wit JM, Wolff ED, de Jong MCJW, Donckerwolcke RA, Abbad NCB, Bot A, Blum WF, Drop SLS. Placebo-controlled double blind cross over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 585-590.

Koch VH, Lippe BM, Nelso PA, Boecht MI, Sherman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr* 1989; 115: 365-371

Mehls O, Wühl E, Tönshoff B, Schaefer R, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1159-1164

Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Eggli P, Heinrich U, Zapf J. Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 1988; 33: 45-52

Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D on behalf of the Pfizer International Growth Database (KIGS) International Board.

Factors predicting near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 1359-1365

Van Dyck M, Gyssels A, Proesmans W, Nijs J, Eeckels R. Growth hormone treatment enhances bone mineralisation in children with chronic renal failure. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 359-363

Van Dyck M, Proesmans W. Growth hormone therapy in children with chronic renal failure induces catch-up in head circumference. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 631-636