

## A növekedési hormon-kezelés visszatérő kérdései: biztonságosság, betegadherencia és növekedési előrejelzés

A növekedési hormon (GH) -kezelés célja gyermekkorban, hogy a kezelés megkezdése után mihamarabb normalizálja a beteg növekedési sebességét, és normális tartományba eső végmagasságot biztosítson. Ezek szem előtt tartása csökkenti a kezelés kockázatát és optimalizálja a költségeket (1). Bizonyítékok támasztják alá, hogy a GH-kezelés javítja a testmagasságot növekedési hormon-hiány, Turner-szindróma, krónikus veseelégtelenség és gestációs korukhoz képest kicsinek születettek esetében, Prader-Willi-szindrómás betegek esetében emellett javul a testösszetétel is (2, 3). A kezelés költségei igen magasak; egy 30 kilogrammos gyerek átlagos évi kezelési költsége 15-20 000 dollár között van, míg egy serdülő kezelésének ára elérheti az évi 50 000 dollárt is (4). A hosszú éveken át tartó, mindennapos injekciózással és jelentős költségekkel járó kezelés során a hatásosság kérdése mellett folyamatosan felmerülő kihívások a biztonságosság, a betegadherencia növelése és a növekedés előre meghatározhatóságának kérdése.

### A biztonságosság

A növekedési hormon mellékhatásaként a kezelés bevezetésekor átmeneti pseudotumor cerebri figyelhető meg, mely a kezelés felfüggesztésekor általában megoldódik, és a kezelés újraindításakor már nem jelentkezik ismét. Epiphyseolysis capitis femoris előfordulását is leírták GH-kezelés kapcsán, bár az ok-okozati összefüggés nem

volt egyértelmű. A kezelés során a növekedés felgyorsulása miatt a már meglévő scoliosis roszszabodása is előfordulhat, ilyen betegek esetén fontos az endokrinológus és az ortopéd szakorvos szoros együttműködése a kezelés vezetésekor. A legtöbb kérdés a kezdetektől a GH-kezelés és a tumorképződés összefüggéséről, illetve a cardiovascularis betegségek és a GH-kezelés közötti kapcsolatról merült fel (2-4). A humán rekombináns GH-val végzett kezelés elterjedésének kezdetén, a 80-as években esettanulmányok alapján felmerült, hogy a kezelés és a leukaemia kialakulása között kapcsolat van (5). Az esetek adatait újraelemelve kiderült, hogy a betegeknek más, leukaemiára hajlamosító faktoruk is volt, a GH-kezelés nem bizonyult független kockázati tényezőnek. Az Amerikai Egyesült Államokban 1986-ban elkezdett National Cooperative Growth Study adatai nem erősítették meg, hogy a GH-kezelés növelné a leukaemia kialakulásának kockázatát. Ugyanebben a vizsgálatban a kezelés indikációja szerint elemezve az eseteket, az előforduló halálozásokat az alapbetegséggel és nem a GH-kezelés tényével, illetve adagjával hozták összefüggésbe (6). 2002-ben írták le, hogy az emberi hypophysiseredetű növekedési hormonnal kezelt gyerekek egy csoportjában hosszú távú követés során emelkedettnek találták a tumoros betegség, elsősorban a colorectalis carcinoma és Hodgkin-lymphoma következtében bekövetkező halál kockázatát (7). Egy 2014-ben publikált metaanalízisben négy tanulmány (1. táblázat) alapján, összesen 24 456 beteg adatait elemezve, szignifikáns emelkedést találtak az összesített standard halálozási rátában a GH-val kezelt csoportban [standardizált halálozási ráta (SMR) 1,19, 95%-os megbízhatósági tartomány (CI) 1,08-1,32,  $p < 0,001$ ] (8). A tumoros eredetű halálozásban nem volt szignifikáns különbség (SMR 0,94, 95% CI 0,74-1,19,  $p = 0,61$ ), és a cardiovascularis eredetű halálozás sem emelkedett (SMR 1,39, 95% CI 0,76-2,55,  $p = 0,28$ ). Ugyanebben a tanulmányban négy

1. táblázat. A mortalitási adatok elemzésébe bevont tanulmányok (8)

Szerző	Folyóirat	Megjelenés éve	Betegszám
Swerdlow	Lancet	2002	1 352
Van Bunderen	JCEM	2011	2 229
Gaillard	EJE	2012	13 983
Carel	JCEM	2012	6 558

másik vizsgálat 121 791 betegének adatait elemelve a primer tumorok előfordulási kockázata kisfokú, de éppen nem szignifikáns emelkedést mutatott (SMR 1,36, 95% CI 1,00–1,85,  $p=0,05$ ) (2. táblázat). A szerzők saját elemzésük korlátai között említik a különböző tanulmányokban leírt betegpopulációk és a kontrollcsoportok nagyfokú heterogenitását, a kezelési módok és az elemzések nagyfokú különbözőségeit. Végül konklúzióként a kezelés biztonságossága mellett foglalnak állást, felhívva a kezelőorvosok figyelmét a szoros, körültekintő betegkövetést illető felelősségre, sürgetve egy nagy esetszámú prospektív vizsgálat kivitelezését.

## Az adherencia jelentősége a kezelés sikerességében

Krónikus betegségek esetén, ha azok hosszú távú, mindennapi kezelést igényelnek, jól ismert, hogy romlik a betegek együttműködése, amit korábban compliance-nek, ma már inkább adherenciának nevezünk. Bár ma még sokszor szinonimaként fordulnak elő, az utóbbi jól jellemezhető azzal, hogy a betegek az előírt kezeléshez képest milyen arányban vesznek fel ténylegesen kezelést (9). A nonadherenciának nincs egységes definíciója. Egyes esetekben 80–95%-os adherenciahatár alatt definiálják, míg máskor a terápiás célt kedvezőtlenül befolyásoló tartománynál húzzák meg a határt (10). Az adherencia felnőttkorban a legjobb, kamaszkorban a legrosszabb, míg gyermekkorban a két szélső érték közötti (11). Az adherencia mérésének többféle módszere van, melyek közül megemlítendők a felírt és a beteg által kiváltott gyógyszer mennyiség összehasonlítása (12), a gyógyszerbeadási szokásokra vonatkozó kérdőívek (13), a használt ampullák visszakérése (14), valamint a beadás tényét és az alkalmazott adagot is saját memóriájában tároló orvostechnikai eszköz is. Az adherencia mérésének nyilvánvaló módszere lehetett volna az IGF-1 (inzulin like growth factor-1)-szint meghatározása, de a növekedési hormon adására tapasztalt nagyfokú IGF-1-szint-variabilitás miatt ez nem vált lehetségessé (15). Egy 2013-ban közzétett metaanalízis adatai szerint a nonadherencia előfordulása a használt módszertől függően a különböző tanulmányokban 5–82% között változott (16). A nonadherenciára hajlamosító legfontosabb faktorokat a 3. táblázat ismerteti. A cikk szerzői szerint, elemzésük alapján elmondható, hogy gyermekkorban GH-kezelésben szuboptimális az adherencia, és meg kell találni a növelésének lehetőségeit. Ez minden GH-kezeléssel foglalkozó szakember napi

2. táblázat. A daganatos betegségek incidenciájának vizsgálatába bevont tanulmányok (8)

Szerző	Folyóirat	Megjelenés éve	Betegszám
Swerdlow	Lancet	2002	1 352
Bell	JCEM	2010	54 996
Wilton	JP	2010	58 603
Child	EJE	2011	6 840

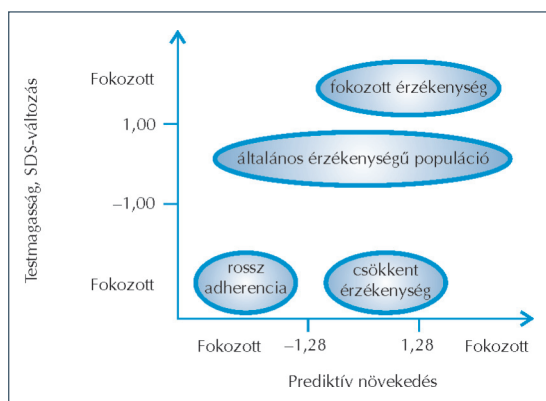
3. táblázat. A nonadherenciához vezető legfontosabb faktorok (16)

az injekciót nem a gyermek adja
a kezelés céljának nem pontos ismerete
rosszabb szociális helyzet
serdülőkor
az injekció beadásával kapcsolatos nehézségek
az injekciós eszközt a beteg nem választhatja meg
hosszabb kezelési időtartam
túlvel rendelkező eszközök a rejtett tűk helyett
elégedetlenség a kezelés eredményességével
az eszköz használatának nem megfelelő betanítása
nem megfelelő kapcsolat az egészségügyi személyzettel
rövidebb gyógyszerfelírási periódusok
a kimaradt injekció következményeinek nem pontos ismerete

feladata. Igyekezni kell a beteg számára biztosítani az injekciós eszköz megválasztásának lehetőségét, és megtalálni az adott személynek legmegfelelőbb eszközt. Fontos az injekciózás gyakorlatának megfelelő betanítása, és emellett nem szabad megfeledkezni az elméleti felvilágosításról sem, ami magában kell, hogy foglalja a kimaradt injekciók kedvezőtlen, rövid és hosszú távú következményeit. A mai magyar receptfelírási szabályok ismeretében elgondolkodtató, hogy egyes adatok szerint az adherenciát rontja, ha a betegnek a rövid felírási periódusok miatt gyakrabban kell időt szakítania a gyógyszer beszerzésére (12). A megfelelő adherenciaelérésben fontos, hogy a kezelt személy elégedett legyen a kezelés eredményével, illetve, hogy reálisak legyenek az ezzel kapcsolatos elvárásai (17). Ebben segíthet az előre jelző (predikciós) modellek ismerete és alkalmazása az egyes betegek, betegcsoportok esetében.

## A testmagasság előrejelzése

Jól ismert, hogy a GH-kezelésre adott válaszban nagyok az individuális különbségek (18). Az



1. ábra. Az auxiológiai és a predikciós modellek együttes figyelembevételével elkülöníthető betegcsoportok a Ranke-féle algoritmus alapján (22)

egyek kezeléseik eredményességének megítélésében az auxiológiai paramétereken alapuló cut-off értékek [például növekedési sebesség, testmagasság, standard deviációs pontszám (SDS) változása] használatán túl (19) figyelembe lehet venni a nagyszámú betegadatokon nyugvó, hosszú távú GH-kezelés adatait feldolgozó predikciós modelleket (20). Mindkét módszernek megvan az előnye, de a hiányosságai is. Nincsenek egységes irányelvek annak meghatározására, hogy mit tekintenek megfelelő auxiológiai válasznak, és a különböző predikciós modellek nagyon eltérő pontosságúak. Felmerül tehát a két említett módszer kombinációjának lehetősége, ami egyénre szabott kezelési stratégia kialakítását eredményezheti (21). Ranke és munkatársai ezt a gondolatot követve a KIGS (Pfizer Inter-

national Growth Database) adatbázis közel 83 000 betege adatainak felhasználásával olyan algoritmust dolgoztak ki, ami a beteg aktuális növekedését és a növekedési predikciót egyaránt figyelembe véve lehetővé teszi a kezelés optimalizálását (22). Az algoritmus segítségével elkülöníthetők egymástól a kezelésre kevésbé érzékeny, a rossz adherenciájú és a kezelésre fokozottan reagáló betegek csoportjai (1. ábra). Az egyes betegek csoportokba sorolása a megfelelő terápiás változtatások (a GH-adag adaptálása, növelése vagy csökkentése, az adherencia javítására tett lépések) javíthatják a növekedési ütemet és összességében akár költségkímélőbbé tehetik a kezelést. A KIGS adatbázisban szereplő 3276 GH-hiányos és 2535 Turner-szindrómás beteg négyéves GH-kezelésének adatait elemezve megállapították, hogy az algoritmust használva változatlan testmagasság-növekedés mellett mintegy 7,0%-kal csökkenthető lenne a felírt GH mennyisége, ami ebben a vizsgálatban körülbelül 13 000-rel kevesebb 12 mg-os ampullát jelentett volna (23).

A humán GH-kezelés közel 50 éves története ellenére napjainkban is számos kérdést vet fel. Elmondható, hogy a kezelés a betegek szoros ellenőrzése mellett biztonságosan alkalmazható. A jövőben az egységes szempont helyett előtérbe kell kerülnie az egyénre szabott terápia tervezés, ami ellenőrizhetően biztosítja gyermekeknél az optimális növekedést, maximalizálja az adherenciát, minimalizálja a költségeket és változatlanul biztonságos.

*A cikk megjelenését a Pfizer Kft. támogatta.*

## Irodalom

- NICE technology appraisal guidance (TA188). Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Elérhető: <http://guidance.nice.org.uk/TA188>. 2015.04.01.
- Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(42):1-209, iii-iv.
- Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. Arch Dis Child 2012;97(1):63-8.
- Allen DB. Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden? Pediatrics 2006;118(1):343-8.
- Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyama A. Leukemia and other malignancies among GH users. J Pediatr Endocrinol 1993;6(1):99-108.
- Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(1):167-77.
- 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.
- Deodati A, Ferroli BB, Cianfarani S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis. Growth Horm IGF Res 2014;24(4):105-11.
- Bissonnette JM. Adherence: a concept analysis. J Adv Nurs 2008;63(6):634-43.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353(5):487-97.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care 2004;42(3):200-9.
- Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. Arch Dis Child 2008;93(2):147-8.
- Rickles NM, Svarstad BL. Relationships between multiple self-reported nonadherence measures and pharmacy records. Res Social Adm Pharm 2007;3(4):363-77.

14. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One* 2011;6(1):e16223.
15. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, et al. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2480-6.
16. Fisher BC, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013;79(4):189-96.
17. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract* 2008;14(2):143-54.
18. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr* 2011;75(5):335-45.
19. Werther GA, Wang M, Cowell CT. An auxology-based growth hormone program: update on the Australian experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16 Suppl 3:613-8.
20. Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, Kaspers S, Loftus J, Wollmann H, et al. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2012;78(1):8-17.
21. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Bäckeljauw P, Bettendorf M, Bona G, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(2):169-81.
22. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1229-37.
23. Kaspers S, Ranke MB, Han D, Loftus J, Wollmann H, Lindberg A, et al. Implications of a data-driven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11(3):237-49.
24. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *J Neurology* 2014 Aug 26;83(9):780-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000737. Epub 2014 Aug 13.