

Klínískar leiðbeiningar

um notkun vaxtarhormóns hjá fullorðnum

Klínískar leiðbeiningar um notkun vaxtarhormóns hjá fullorðnum

Heiti lyfs

Vaxtarhormón (VH), Sómatrópín

Fimm sérlyf sem innihalda vaxtarhormón eru skráð á Íslandi og innihalda öll raðbrigða manna-VH.

Inngangur

VH er peptíð samsett úr 191 aminosýru og framleitt í sómatróp frumum framhluta heiladinguls. Losun þess er ósamfelld en er mest að næturlagi. Seyting VH er háð ýmsum breytum svo sem kyni, aldri og líkamssamsetningu. Breyting á líkamssamsetningu svo sem við megrun getur bætt hlutfallslegan skort á VH.

Eina lyfjameðferðin við skorti á VH, er að gefa það daglega með inndælingu undir húð að kvöldi, en meðferðin líkir þó ekki eftir eðlilegri seytingu VH.

Þessar leiðbeiningar fjalla um notkun VH hjá fullorðnum sem hafa staðfestan skort á VH.

Samantekt um lyfið

1. Verkunarmáti lyfs og lyfjafræðilegar upplýsingar

Losun VH er stýrt af undirstúkuhormónunum vaxtarhormóns leysihormóni (GHRH: örvun) og sómatóstatíni (SST: hömlun). Aðrir þættir sem hafa áhrif á þetta kerfi eru líkamleg áreynsla eða andleg streita og blóðsykurfall sem örva losun VH. Einnig hefur hormónið ghrelín bein og óbein áhrif til aukinnar seytingar á VH. Blóðsykurhækkun, insúlín og fríar fitusýrur hemja hinsvegar seytinguna. VH miðlar sínum áhrifum gegnum eigin viðtaka eða óbeint gegnum insúlín líkan vaxtarþátt-1 (Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1)) sem er framleiddur víða í líkamanum en þó fyrst og fremst í lifur. IGF-1 er í plasma bundinn allmörgum burðarpróteinum og hemur losun VH afturvirkt.

2. Ábendingar

Íhuga má meðferð með vaxtarhormóni hjá fullorðnum einstaklingum sem eru með staðfestan skort á VH (Greiningarskilmerki fyrir skorti á VH er mælt vaxtarhormón á örvunarprófi $<3,0 \mu\text{g/l}$) og skori a.m.k. 9 stig á QoL-AGHDA lífsgæðakvarða (skilmerki ≥ 9 af 25).

Í eftirtöldum sjúklingahópum kemur til greina að leita að VH skorti með örvunarprófi.

1. Einstaklingar með staðfestan sjúkdóm í heiladingli, undirstúku eða næsta nágrenni.
2. Einstaklingar sem hafa fengið lyfja- eða geislameðferð sem gæti hafa skaðað starfsemi undirstúku eða heiladinguls.
3. Einstaklingar sem hafa sögu um heilaáverka eða innanskúms blæðingu a.m.k. ári áður.
4. Einstaklingar með einangraðan VH skort í æsku sem fengið hafa VH meðferð sem börn (VH seyting endurmetin eftir að fullum lengdarvexti hefur verið náð).

Ekki ætti að gera örvunarpróf til leitar að VH skorti hjá öðrum hópum en framangreindum.

Mikilvægt að ekki sé gerð leit að skorti á VH fyrr en búið er að tryggja að skortur á öllum öðrum heiladingulshormónum sé að fullu bættur og einstaklingurinn í klínísku jafnvægi. Eðlilegt er því að nokkurra mánaða biðtími sé frá síðustu breytingum á umræddri uppþótarmeðferð þar til skortur á VH er metinn.

Greiningarskilmerki fyrir skorti á VH er vaxtarhormónsstyrkur á örvunarprófi $<3,0 \mu\text{g/l}$. Þetta gildir um alla aldurshópa fullorðinna þrátt fyrir að grunn-virkni seytingar VH minnki með aldri. Hafa ber þó í huga að veruleg offita getur dregið úr seytingu VH á örvunarprófum.

Hafi einstaklingur þekktan sjúkdóm í heiladingli og skort á þremur öðrum heiladingulshormónum er mjög líklegt að viðkomandi hafi einnig skort á VH. Hafi slíkur einstaklingur IGF-1 gildi neðan viðmiðunarmarka fyrir sinn aldur er nær öruggt að viðkomandi hefur VH skort. Ekki þarf þá að gera örvunarpróf. Eðlilegt IGF-1 hjá fullorðnum með heiladingulssjúkdóm útilokar ekki skort á VH.

Insúlínþolpróf er kjörpróf til greiningar á VH skorti. Frábendingar eru kransæðasjúkdómur og flogaveiki. Í þeim tilfellum má gera örvunarpróf með glúkagoni eða samþætt próf með argínini og GHRH og skal þá kjósa ódýrasta og hættuminnsta valkostinn hverju sinni (Yuen KC et al. 2009). Oftast er fullnægjandi að staðfesta skort á VH með einu örvunarprófi.

3. Frábendingar

Virkur æxlisvöxtur, ofnæmi fyrir innihaldsefnum lyfjanna. Alvarlega veikir eða bráðveikir sjúklingar.

4. Milliverkanir

Konur á östrógen meðferð í inntöku gætu þurft hærri skammta vaxtarhormóns. Meðferð með VH getur svipt hulu af ACTH/kortisol skorti. Fólk á týroxín meðferð gæti þurft að auka skammta þess lyfs. Sykurþol og sykurstjórn geta versnað. VH getur hugsanlega haft áhrif á umbrot lyfja og efna með aukningu á virkni cytókróm P450, sérstaklega cytókróm P450 3A4 t.d. sterahormóna, flogaveikilyfja og cyclósporíns og þannig leitt til lægri blóðþéttni þeirra. Klínískt mikilvægi þessa er þó ekki að fullu ljóst.

5. Meðganga og brjóstgjöf

Rannsóknir vantar en sjúkratilfellingaskýrslur benda ekki til þess að meðferðin hafi óæskileg áhrif á fóstur eða brjóstmylking. Ákvarðanir skulu teknar fyrir hvern einstakling að vel íhuguðu máli. Eigin framleiðsla fylgju á VH á seinni hluta meðgöngu dregur úr þörf á uppbótarmeðferð með VH á síðasta þriðjungi meðgöngu.

6. Skammtar, gjöf og meðferðarlengd

Meðferðin er einstaklingsmiðuð og hefja skal meðferð með minnsta mögulega skammti og auka hann á 4-6 vikna fresti samkvæmt IGF-1 mælingum. Stefna ber að IGF-1 gildi innan aldurstengdra viðmiðunarmarka. VH er gefið einu sinni á dag undir húð. Meðferð er ævilöng að öllu jöfnu – sjá þó árangursmat hér að neðan. Meðferð er hafin með 0,1 - 0,2 mg á dag en viðhaldskammtar eru oftast á bilinu 0,3 - 1,0 mg á dag.

7. Aukaverkanir

Aukaverkanir eru fremur sjaldgæfar en allt að 10% sjúklinga fá bjúgsöfnun, liðverki, vöðvaverki, höfuðverk eða versnun á sykurlöng. Þessar aukaverkanir eru skammtaháðar og geta komið fram í upphafi meðferðar en síðan gengið yfir. Meiri líkur eru á aukaverkunum hjá eldra fólk.

Væntingar/ávinningur meðferðarinnar

Hefðbundið hlutverk VH snýst um vöxt ungvíðis en hjá fullorðnum hefur það einnig viðtæk áhrif á efnaskipti og líkamsstarfsemi. Við skort á VH er líkamssamsetning breytt með aukinni fitusöfnun, sérstaklega miðlægri, og minnkuðum fitulausum vefjamassa (lean body mass) sem telur bein, stoðvefi og vöðva. Blóðfituröskun (fyrst og fremst LDL hækkun) er einnig hluti af þessari sjúkdómsmynd svo og aukið insúlínviðnám. Úthald og vöðvastyrkur er einnig minni en búast má við og lífsgæði eru skert (aukin þreyta, verri almenn líðan, kvíði og félagsleg einangrun).

Mikill fjöldi klínískra rannsókna liggja fyrir sem styðja að flest ofangreint megi bæta að hluta eða verulega með gjöf VH. Þar hafa rannsóknir á líkamssamsetningu og vöðvastyrk einkum verið sannfærandi. Þessar rannsóknir hafa verið lyfleysustýrðar en ekki hefur verið gerður beinn samanburður við aðra virka meðferð svo sem blóðfitulækkandi lyf, geðlyf, líkamsrækt og lífsháttabreytingar eða annað sem þekkt er að því að geta bætt umrædd gildi.

Vísbendingar liggja fyrir um að langan tíma þurfi til að sjá fullan árangur er varðar þætti eins og beinmassa (a.m.k. 18 mánuðir). Ekkert liggur fyrir um að meðferðin lækki tíðni beinbrota. Styttri tíma þarf til að sjá t.d. lækkun á LDL sem er háð upphafsgildi kólesteróls og er u.þ.b. 0,3 - 0,4 mmól/l. Sú lækkun kemur til viðbótar lækkun sem fylgir gjöf blóðfitulækkandi

lyfja. Engar samanburðarrannsóknir milli statína og VH eru til um tíðni kransæðaáfalla eða dauða.

Klínískt líkist VH skortur efnaskiptavillu (Metabolic Syndrome) en seyting VH er háð ýmsum breytum svo sem kyni, aldri og líkamssamsetningu og það sama gildir um mat á VH-búskap fullorðinna.

Dánartíðni (aðallega vegna hjarta- og æðasjúkdóma) einstaklinga með heiladingulssjúkdóm og þar með skort á heiladingulshormónum er tvö- til þrefalt hærri en búast má við. Hugsanlegt er að þetta stafi af skorti á VH en ekki hefur verið sannað að svo sé og engar rannsóknir staðfest ávinning með gjöf VH hvað þetta varðar (Sherlock M et al. 2010).

Hvað varðar lífsgæði einstaklinga með skort á VH, benda flestar, en ekki allar, rannsóknir til þess að VH meðferð bæti lífsgæði. Nokkrir kvarðar hafa verið búnir til sem meta lífsgæði hjá þeim sem eru með VH skort og eru taldir draga fram og vera sérstaklega næmir á þá þætti lífsgæða sem helst eru taldir fara úrskaiðis. Þekktastur þessara er QoL-AGHDA sem gefur mest 25 stig (verst lífsgæði). Verulegur munur er á milli landa/þjóða m.t.t. útkomu/svörunar á lífsgæðakvörðum og á það einnig við um QoL-AGHDA. Engin rannsókn er til um lífsgæðamat Íslendinga samkvæmt QoL-AGHDA, hvorki sjúklinga með VH skort né almennings og er brýnt að bæta úr því.

Eftirfylgni/árangursmat

Lífsgæðamat samkvæmt QoL-AGHDA er lagt til grundvallar mats á því hvort halda eigi meðferð með VH áfram og er miðað við að lífsgæðaskorið hafi lækkað um a.m.k 5 stig. Ávinningurinn er mestur ef lífsgæðin eru mikið skert við upphaf meðferðar.

Sé það mat meðferðarlæknis að meðferðin skili fullnægjandi árangri, skal fylgjast með IGF-1 gildum á 6-12 mánaða fresti. Meti læknir sjúklings það svo að fullnægjandi árangri sé ekki náð þó IGF-1 sé innan markmiða, skal meðferðinni hætt

Árangursmat ætti að fara fram þegar IGF-1 gildi hafi verið innan marka í a.m.k. 3 mánuði en reikna má með að það taki þann tíma að finna rétta skammtinn. Vísbendingar eru um að lífsgæði batni mest á fyrstu 12 mánuðunum eftir upphaf meðferðar en minniháttar frekari ávinnings sé jafnvel að vænta á næstu misserum þar á eftir (Koltowska-Haggstrom M et al. 2006). Árangursmat fer því fram í fyrsta lagi eftir 9 - 12 mánaða meðferð.

Jákvæðar breytingar á blóðfitu, beinmassa og líkamssamsetningu eru fyrirsjáanlegar en ekki gagnlegar til að taka ákvarðanir um réttmæti áframhaldandi meðferðar með VH. Til eru mjög virkar og ódýrari aðferðir til þess að hafa áhrif á þessi gildi (statín, bisfosfónöt, líkamsrækt, megrun).

Áætlaður fjöldi sjúklinga

Erfitt er að ákvarða algengi skorts á VH hjá fullorðnum en erlendar tölur benda til þess að algengi sé á bilinu 1-3/10.000 íbúa. Hérlendis má búast við að um 10 æxli í heiladingli greinist á ári. Á árinu 2006 voru um 150 einstaklinga á lífi á Íslandi sem gætu haft alvarlegan skort á VH vegna æxlis í heiladingli. Í árslok 2009 voru 43 fullorðnir einstaklingar á meðferð með VH. Nú stendur yfir rannsókn á algengi VH skorts eftir heilaáverka hér á landi en e.t.v. er þar um 150 einstaklinga að ræða á hverju ári og giska má á að 20% þeirra hafi skort á VH (Schneider HJ et al. 2007). Gætu því greinst um 30-40 fullorðnir einstaklingar árlega með alvarlegan VH skort.

Kostnaðarmat

Erlendar heilsuhagfræðirannsóknir á VH meðferð fyrir fullorðna eru fáar og óljóst hvort hægt er að yfirfæra niðurstöður þeirra til Íslands. Engar slíkar íslenskar rannsóknir eru til.

Sé miðað við afgreitt magn lyfs árið 2009 á Íslandi, er meðalskammtur fyrir alla 0,7 mg/dag en fyrir fullorðna er meðalskammtur tæplega 0,4 mg/dag. Meðalkostnaður á ári fyrir hvern fullorðinn sjúkling ef gefið er 0,4 mg/dag er kr. 630.000 (LSH verð október 2010).

Heimildir/efnisöflun

Leitað var eftir vísindagreinum í rafrænum gagnagrunnum og einnig var leitað að útgefnum leiðbeiningum á heimasíðum fagfélaga og opinberra aðila í Evrópu, (þ.m.t. Skandinavíu), Eyjaálfu, Asíu og Norður- og Suður-Ameríku. Að lokum voru vefrit og textabækur skimaðar.

Nýjustu erlendu leiðbeiningarnar eru frá American Association of Clinical Endocrinologists frá 2009 og þar á undan birtist "samstöðufirlýsing" (2007 Consensus) allmargra fagfélaga: GH Research Society, European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society og Endocrine Society of Australia. Aðrar útgefna erlendar leiðbeiningar fundust frá Bretlandi (Society for Endocrinology 2000 & National Institute for Clinical Excellence 2003), Bandaríkjunum Norður Ameríku (The Endocrine Society 2006) og Svíþjóð (2003)

Í ofangreindum gögnum er oftast er um að ræða almenna samantekt á áhrifum VH meðferðar án þess að kostir og kostnaður séu vegnir og metnir. Í samstöðu-leiðbeiningunum frá 2007 er lagt til að ekki eigi að leita að VH skorti nema ætlunin sé að meðhöndla. Þar eru nefndir ákveðnir flokkar þar sem talið er rétt að leita að VH skorti og eru þeir sambærilegir þeim sjúkdómaflokkum sem nefndir eru hér í þessum leiðbeiningum. Einnig segir í umræddum consensus að allir fullorðnir með staðfestan alvarlegan skort á VH (VH gildi < 3µg/l á insúlínþolprófi) séu gjaldgengir til meðhöndlunar (eligible) án þess að skilyrða það nánar. Eingöngu bresku leiðbeiningarnar tilgreina ákveðið gildi á lífsgæðakvarðanum QoL-AGHDA sem meðferðarskilmerki og snýst það um ásætlanlegt verð á QUALY. Það mat á ekki við á Íslandi árið 2009 að óathuguðu máli. Leitað var vorið 2009 til námsbrautar í heilsuhagfræði við Háskóla Íslands, m.t.t. þess hvort hægt væri að gera hagkvæmni eða kostnaðargreiningu á VH meðferð. Það reyndist ekki mögulegt að sinni.

Þær leiðbeiningar sem hér birtast taka tillit til ofangreindra leiðbeininga en endurspeglar einnig þá staðreynd að VH meðferð er mjög kostnaðarsöm. Ennfremur að ekki eru til gögn sem sanna að VH lengi líf sjúklinga og að engar samanburðarrannsóknir við aðra virka meðferð eru til á áhrifum VH meðferðar á staðgengilsvísa (e. Surrogate Marker) sem hægt er að bæta á hagkvæmari hátt. Hér er farinn millivegur milli þess sem bresku leiðbeiningarnar leggja til og þess sjónarmiðs að þeim sem gætu haft verulegt gagn af meðferð (en hafa ekki endilega eins svæsna lífsgæðaskerðingu og Bretar krefjast) sé ekki neitað um meðferð. Þar er tekið mið af því að skor á QoL-AGHDA virðast almennt lægri í ýmsum Evrópulöndum en dæmigert er í Bretlandi (Koltowska-Haggstrom M et al. 2006).

Heimildir:

Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocrine Rev* 2010;doi:10.1210/er.2009-0033.

Cook DM, Yuen KCJ, Biller BMK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update: executive summary of recommendations. *Endocrine Pract* 2009;15:580-6.

Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, et al. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A Systematic Review. *JAMA* 2007;298:1429-38.

Yuen KCJ, Biller BM, Molitch ME, Cook DM. Is lack of recombinant growth hormone (GH)-releasing hormone in the United States a setback or time to consider glucagon testing for adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2702-7

Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157: 695-700.

Koltowska-Haggstrom M, Mattsson AF, Monson JP, et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006;155:109-19

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.

Brammert M, Ekman B, Karlsson A, et al. Guidelines for substitution therapy in pituitary insufficiency in adults. *Läkartidningen* 2003;100:3043-9.

Vefheimildir

Grossman, ed. Neuroendocrinology, Hypothalamus, and Pituitary. 2009. <http://www.endotext.org/neuroendo/index.htm> (Skoðað 31.08.2009).

Snyder, Cooper et al. Growth hormone deficiency in adults. 2009. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pituitar/8144&selectedTitle=1~150&source=search_result. (Skoðað 31.08.2009)

Growth hormone deficiency (adults) - human growth hormone. National Institute for Health and Clinical Excellence 2003. <http://guidance.nice.org.uk/TA64> (Skoðað 31.08.2009).

Þessar leiðbeiningar eru gefnar út í október 2010 og verða endurskoðaðar eigi síðar en 2013 en fyrir ef þörf krefur.

Ábyrgðarmaður

Rafn Benediktsson

Meðhöfundur

Ari J. Jóhannesson,

Heimild fyrir notkun lyfsins

Einstaklingsbundin umsókn til Deildar lyfjamála þar sem fram koma upplýsingar um þau atriði sem talin eru upp í kaflanum sem fjallar um ábendingar, en heimild verður veitt fyrir 12 mánaða meðferð í upphafi og að þeim tíma liðnum skal senda inn mat á árangri meðferðarinnar samkvæmt þessum leiðbeiningum til Deildar lyfjamála LSH. Heimild til framhaldsmeðferðar verður veitt til eins árs í senn.

Hverjir mega ávísa lyfinu

Sérfræðingar í innkirtlasjúkdómum

