

NOTA 39

Ormone della crescita (somatotropina)	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p><u>Età evolutiva</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio: <p>I. a) statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità; oppure</p> <p>b) velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS); oppure</p> <p>c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b); e</p> <p>II. a) risposta di GH < 10 µg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti; oppure</p> <p>b) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina; oppure</p> <p>c) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 µg/L in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1 < -2 DS;</p> <ul style="list-style-type: none"> - sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata; - deficit staturale nell'insufficienza renale cronica; - sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi; <p><u>Età adulta</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per: <ul style="list-style-type: none"> a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni); b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.
---------------------------------------	--

Motivazioni e criteri applicativi**-Età evolutiva**

Il trattamento con l'ormone della crescita va effettuato in neonati con ipopituitarismo e nei bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita staturale che presentano una delle caratteristiche (clinico-auxologiche o di diagnostica di immagini) di cui al punto I- e nei quali, contemporaneamente, sia dimostrato il deficit di GH in base ad una delle modalità di cui al punto II.

Il trattamento con GH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in età adulta.

Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate.

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se valutata e autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte.

Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.

In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta < 3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 µg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Bibliografia di riferimento

1. American Association of Clinical Endocrinologist AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998; **4**:165-73.
2. Buckaway CK, et al. The IGF-I generation test revisited: A marker of the GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5176-83.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:379-81.
4. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3990-3.
5. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;**127**:857-67.
6. Hoffman DM, et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; **344**: 482-3.
7. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999; **51**: 551-7.
8. Pena-Almazan S. et al. Growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; **86**: 5691-4.
9. Sagese G, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;**50**:320-40.
10. Takahashi, et al. Short stature caused by mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996; **334**: 432-6
11. Zadik Z, et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:801-5.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	SOMATROPINA*	H01AC01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	
		DITTA	
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 0,6 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844187	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 3 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844225	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 2,4 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844213	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 1,8 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844201	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 1,2 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844199	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 3,6 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844237	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 5,4 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844264	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 4,2 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844249	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 4,8 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844252	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"KABIVIAL" 1 TUBOFIALA 4 U.I.	26844023	PHARMACIA A.B.

NOTE AIFA 2004

GENOTROPIN	"KABIPEN" 1 TUBOFIALA 16 UI	26844098	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 6 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844276	PHARMACIA A.B.
HUMATROPE	1 FLAC. LIOF 4 UI (1,33 MG) + 1 FLAC. 2 ML	26962011	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
HUMATROPE	CARTUCCIA 18 UI (6 MG)	26962047	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
HUMATROPE	1 FLAC. LIO 16 UI (5,33 MG) + DILUENTE	26962023	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
NORDITROPIN	"PENSET" 1 FLACONE LIOFILIZZATO 8 MG + 1 FLAC. SOLV. + PENSET	27686056	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	1 FLACONE LIOFILIZZATO 1,33 MG + 1 FLAC. SOLV. 3 ML	27686017	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	1 FLACONE LIOFILIZZATO 4 MG + 1 FLAC. SOLV. 1 ML	27686031	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	SIMPLEX SOLUZIONE INIETTABILE 1 CARTUCCIA 5 MG/1,5 ML PER PENNA DOSATRICE	27686068	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	"PENSET" 1 FLACONE LIOFILIZZATO 4 MG + 1 FLACONE SOLVENTE + PENSET	27686043	NOVO NORDISK A/S
SAIZEN	1,33 MG - 3 FLACONI LIOFILIZZATO + 3 FIALE SOLVENTE	26863023	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
SAIZEN	1 FLACONCINO POLV. 8 MG + 1 CARTUCCIA. SOLV. INSERITI IN UN DISPOSITIVO PER LA RICOSTRUZIONE	26863100	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
SAIZEN	1,33 MG - 1 FLACONE LIOFILIZZATO + 1 FIALA SOLVENTE	26863011	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
ZOMACTON	1 FLAC. LIOF. 4 MG + 1 FIALA SOLV. 3,5 ML	27743032	FERRING S.P.A.