

TRATTAMENTO DEI BAMBINI CON rhGH: FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE E DIFFERENZE FRA USA ED EUROPA

Il GH ricombinante (rhGH) è largamente usato per il trattamento della bassa statura con l'obiettivo di migliorare la crescita, fino a raggiungere il normale *range* dell'adulto. Attualmente la terapia è indicata nel deficit di GH (GHD), nei nati piccoli per età gestazionale (SGA), nella sindrome di Turner (TS), nella sindrome di Noonan (NS), nella bassa statura idiopatica (ISS), nei disturbi renali cronici e nella sindrome di Prader-Willi.

Le attuali evidenze, basate su diversi studi osservazionali su larga scala, dimostrano la sicurezza a lungo termine del trattamento con rhGH. Da quegli studi derivano modelli predittivi di risposta, che permettono di ottimizzare e personalizzare il trattamento in termini di migliori risultati e riduzione dei costi, aiutando ad identificare i problemi di *compliance* o altre cause sottostanti al fallimento della terapia.

Gli studi ANSWER e NORDINET IOS: materiali, metodi e scopi

Gli studi **osservazionali di coorte longitudinali** e multicentrici ANSWER (*American Norditropin Web-Enabled REsearch Program*, USA) e NordiNet IOS (*NordiNet International Outcome Study*, Europa) hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trattamento con rhGH in *real-world*, al fine di supportare i clinici nelle decisioni terapeutiche sulla base delle variabili di genere, dose e frequenza di trattamento (1).

La valutazione è stata effettuata su **32.507 pazienti**, di età < 18 anni, arruolati dal 2002 al 2016 nello studio ANSWER (n = 19.847, età media 10 anni) e dal 2006 al 2016 in NordiNet IOS (n = 12.660, età media 9 anni). In entrambi gli studi, al basale la proporzione di maschi era maggiore (69% in ANSWER e 57% in NordiNet IOS), sia nel gruppo di età minore che in quello maggiore di 3 anni, mentre non emergevano differenze di genere considerando il picco di GH al basale (< o > 7 ng/mL).

Risultati e discussione

I dati a lungo termine dei due studi forniscono importanti informazioni sulle caratteristiche dei pazienti a cui viene prescritto il trattamento e sulle differenze nella pratica clinica americana rispetto a quello europea.

Nello studio americano il numero di pazienti trattati di **sesso** maschile era maggiore rispetto a quello europeo: questo sbilanciamento è stato ampiamente discusso e suggerisce una maggior tendenza a trattare con rhGH questa categoria di pazienti rispetto alle bambine per importanti influenze socio-culturali più che per reali differenze biologiche di fondo (infatti, il picco di GH al basale era sovrapponibile in entrambi i sessi) (2). Inoltre, i bambini americani erano più alti al basale rispetto agli europei, sia perché maggiori d'età, sia perché potevano essere stati già trattati con rhGH prima del reclutamento (fino a 6 mesi).

Per quanto riguarda l'**età**, i bambini con GHD, ISS e SGA trattati nello studio americano erano di età maggiore dei bambini trattati nello studio europeo. Molteplici evidenze dimostrano una correlazione lineare tra l'età di inizio del trattamento e la risposta clinica, suggerendo che quanto più precoce è l'inizio della terapia tanto migliore sarà la risposta di crescita (3). È, pertanto, importante un sistema di sorveglianza nazionale, basato su particolari algoritmi, che tramite la registrazione digitale di alcuni parametri clinici, possa diagnosticare precocemente o monitorare i disturbi della crescita.

Altra tematica importante discussa nei due studi riguarda la **dose di rhGH**, più alta sia al basale sia durante il trattamento nello studio americano rispetto a quello europeo. In NordiNet IOS le dosi di rhGH erano, inoltre, marcatamente più basse per il trattamento di TS e NS rispetto allo studio americano e vi era un'estrema variabilità tra le diverse nazioni nella posologia del trattamento in base alle differenti condizioni patologiche (4). Una **limitazione** di tutti gli studi osservazionali internazionali è legata alle differenze nei criteri diagnostici e nell'accesso al trattamento. Ad esempio, il minor numero di SGA e il maggior numero di ISS nello studio ANSWER rispetto al NordiNet IOS potrebbe essere il risultato sia della differente tempistica di approvazione di Norditropin al trattamento degli SGA (nel 2004 in Europa e solo nel 2008 in USA), sia del fatto che in Europa i pazienti ISS vengano classificati come SGA per poter accedere al trattamento con Norditropin, dal momento che questo non è indicato per l'ISS in Europa.



Tutti i dati relativi alla **sicurezza** a lungo termine del trattamento con rhGH sono estremamente confortanti; non vi sono, invece, sufficienti evidenze sulla *safety* del trattamento in pazienti con pre-esistenti fattori di rischio importanti, quali diabete e patologie maligne, pertanto questi ultimi andrebbero trattati con cautela e monitorati regolarmente (5).

I più comuni **eventi avversi** riscontrati sono stati: cefalea, reazioni nel sito di iniezione, edema e artralgie. In NordiNet sono state riportate 11 morti tra i pazienti pediatrici in trattamento, ma solo in due, affetti da molteplici comorbidità, è stato ipotizzato un possibile nesso causale con il rhGH; in ANSWER, invece, sono state riportate 4 morti, ma in nessuna era possibile ipotizzare un nesso causale.

Negli Stati Uniti, inoltre, un'elevata percentuale di pazienti era contestualmente trattata con **farmaci psicotrofici** (metilfenidato e demetilfenidato, derivati dalle anfetamine e utilizzati nell'*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*). Sebbene una revisione dei dati ANSWER non abbia riportato modifiche della risposta al trattamento con rhGH in caso di utilizzo di farmaci stimolanti (6), un altro studio ha, al contrario, dimostrato un'alterata risposta a breve termine al trattamento con rhGH (7).

È importante fare un'ulteriore considerazione: gli studi osservazionali ANSWER e NordiNet IOS sono stati condotti dal 2002 al 2016, pertanto sono andati modificandosi i criteri diagnostici o anche l'eleggibilità al trattamento con rhGH a causa delle restrizioni economiche sempre maggiori. Sono cambiate anche le indicazioni e le dosi raccomandate, per cui comorbidità, eventi avversi e trattamenti concomitanti possono essere stati sottostimati o riportati diversamente a seconda delle pratiche locali.

Conclusioni

Nonostante i limiti, i due studi offrono un'ampia quantità di dati in *real-world* e permettono di paragonare la pratica clinica europea con quella americana nel trattamento con rhGH. Il confronto ha evidenziato come in USA all'inizio del trattamento i pazienti siano soprattutto maschi, maggiori d'età e più alti e come il dosaggio sia maggiore. Inoltre, in entrambe le realtà il trattamento inizia più tardi rispetto al momento ottimale per ottenere una buona risposta in termini di crescita. Questi dati suggeriscono alcuni aspetti da migliorare (identificazione più precoce dei pazienti eleggibili al trattamento e aggiustamenti della dose) e supportano un **profilo di rischio-beneficio della terapia con rhGH nei bambini adeguato anche per alti dosaggi a lungo termine**.

Bibliografia

1. Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Treatment of children with GH in the United States and Europe: long-term follow-up from NordiNet[®] IOS and ANSWER program. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 4730-42](#).
2. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, et al. Baseline characteristics and gender differences in prepubertal children treated with growth hormone in Europe, USA, and Japan: 25 years' KIGS[®] experience (1987–2012) and review. *Horm Res Paediatr* [2017, 87: 30–41](#).
3. Polak M, Blair J, Kotnik P, et al. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet[®] International Outcome Study. *Eur J Endocrinol* [2017, 177: 421–9](#).
4. Blankenstein O, Snajderova M, Blair J, et al. Real-life GH dosing patterns in children with GHD, TS or born SGA: a report from the NordiNet[®] International Outcome Study. *Eur J Endocrinol* [2017, 177: 145–55](#).
5. Stochholm K, Kiess W. Long-term safety of growth hormone - A combined registry analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2018, 88: 515–28](#).
6. Rose SR, Reeves G, Gut R, Germak J. Attention-deficit/hyperactivity disorder medication treatment impact on response to growth hormone therapy: results from the ANSWER program, a non-interventional study. *J Pediatr* [2015, 167: 1389–96](#).
7. Miller BS, Aydin F, Lundgren F, et al. Stimulant use and its impact on growth in children receiving growth hormone therapy: an analysis of the KIGS International Growth Database. *Horm Res Paediatr* [2014, 82: 31–7](#).