

VII
CORSO
NAZIONALE AME
DI ENDOCRINOLOGIA
CLINICA



17/19 MARZO 2016

Bari, Hotel Majesty

Terapia con GH nell'età di transizione
Piernicola Garofalo



UPDATE IN CLINICAL ENDOCRINOLOGY

4th AME Italian Meeting

2nd Joint Meeting with ACE

Dinner symposium

A therapeutic strategy for transition age.

Problem oriented approach and case related decision making

Chair: P. Garofalo

Discussants: V. De Sanctis- G. Saggese

Rome - November 5 , 2004

Corso formativo FAD accreditato ECM

**L'età di transizione e il deficit di GH:
percorsi clinico-assistenziali e diagnostici.
Profili di assistenza e profili di cura.**

Crediti ECM 10

Responsabile Scientifico

Dr. Piernicola Garofalo

Docente co-autore

Dr. Daniela Gucciardino

www.etaditransizione.it

Dal 30 Gennaio al 30 Luglio 2012



AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA



CORSO DI AGGIORNAMENTO

La fase di transizione nell'adolescente con patologie endocrine: come costruire un link efficace tra il pediatra ed il medico dell'adulto



19-20 Febbraio 2016

Hotel Villa Malaspina - Castel d'Azzano, Verona

PROGRAMMA SCIENTIFICO

VENERDÌ 19 FEBBRAIO

- 10.30 Registrazione dei Partecipanti
e consegna modulistica ECM
- 11.00 Introduzione del Corso
M. Caputo, R. Castello, P. Garofalo
- 11.10 Metodi e misure di efficacia per
garantire il passaggio
P. Garofalo, R. Gaudino
- 11.50 Esperienza laziale di analisi
del processo di transizione
G.M. Ubertini
- 12.00 L'adolescente e il suo corpo: aspetti
emotivi e relazionali della malattia
E. Bravi

Moderatori: R. Castello, G. Pozzobon

- 12.30 Disturbi del comportamento
alimentare in età evolutiva:
appropriatezza degli interventi,
transizione e rischio di drop-out
S. Marucci
- 13.00 Ripensare l'Obesità: malattia cronica
degnata di transizione
R. Tanas

13.30 *Lunch*

- 14.30 Sindrome di Turner e Sindrome di
Klinefelter (con particolare indirizzo
alla fertilità)
*C. Bizzarri, S. Bonadonna,
A. Garolla, E. Papaleo*

16.30 *Coffee break*

- 17.00 Deficit di GH isolato e
panipopituitarismo
*E. De Menis, S. Bertelloni,
M.G. Schiesaro*
- 18.30 Sindromi adreno-genitali
M. Cappa, V. Toscano
- 19.30 Conclusione della prima giornata

SABATO 20 FEBBRAIO

Moderatori: V. De Sanctis, L. Furlani

- 8.30 Ipotiroidismo e poliendocrinopatie
autoimmuni
C. Betterle, R. Gaudino
- 9.30 Malattie dell'osso
R. Franceschi, F. Vescini
- 10.30 Diabete mellito
G. Borretta, C. Maffei
- 12.30 Conclusioni
R. Castello, P. Garofalo
- 12.40 Compilazione modulistica ECM

PATROCINI RICHIESTI

Regione del Veneto
Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata - Verona

CONSENSUS STATEMENT

Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA

G. Aimaretti · R. Attanasio · S. Cannavò · M. C. Nicoletti · R. Castello · C. Di Somma · P. Garofalo · L. Iughetti · S. Loche · M. Maghnie · L. Mazzanti · G. Saggese · M. Salerno · G. Tonini · V. Toscano · S. Zucchini · M. Cappa

Received: 17 July 2014 / Accepted: 10 October 2014

© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2014

TRANSIZIONE: definizione

Society for Adolescent Medicine “ Position Paper” (2003) : :

“un passaggio, programmato e finalizzato, di adolescenti e giovani adulti affetti da problemi fisici e medici di natura cronica, da un sistema centrato sul bambino ad uno orientato sull’adulto”

P.S. La Società di Medicina dell’Adolescenza (SAHM) amplia i limiti cronologici dell’adolescenza ponendoli fra 10 e 25 anni!



Quando è la transizione ?

PEDIATRA 10-14

PEDIATRA/ADULTO 16-18

ADULTO 20-24



Stato dell'arte

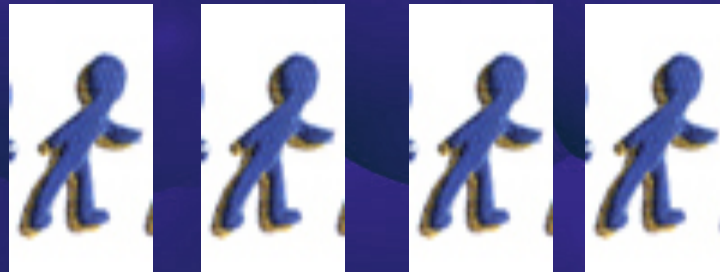
• 4/10 PEDIATRA LONG-TERM



• 2/10 TRANSITION TO ADULT



• 4/10 DROP-OUT





Trasferire il paziente presso **un centro dell'adulto** con trasferimento di documentazione clinica

Garantire **l'integrazione e del giovane** nel centro dell'adulto

Età 12 14 16 18 18-22 23-26

Rendere consapevoli i genitori ed i pazienti del percorso di transizione possibile

Iniziare la pianificazione del processo di transizione

Preparare il giovane ed i genitori ad un modello di medicina dell'adulto e discutere il trasferimento

Educare il paziente ad un **modello "adulto"** di cura

Implementing transition: UK-NHS Ready Steady Go Program



11-12 yrs
YP and carer
Introduced to
Ready Steady Go
programme with
information leaflet
+ video
www.uhs.nhs.uk/readysteadygo

11 – 13 yrs
YP completes
Ready (Pronto)
Issues addressed in
bite sized pieces.
YP and carer
introduced to
concept of shared
decision making
and confidentiality
When ready YP
seen on own for a
few minutes during

“Ready”, a series of structured questions, is designed to establish what needs to be done for a successful move to adult services. The issues are addressed over 1–2 yrs.

14 – 16 yrs
YP completes
Steady (Sicuro)
Issues addressed
in bite sized pieces
Aim to see YP for

“Steady” covers the topics in greater depth. It is used to monitor progress on existing issues and ensure that any new issues that may arise are also identified and tackled at an appropriate pace over the following 2 yrs.

16 – 18 yrs
YP completes
Go.
Issues addressed
in bite sized pieces
Work towards YP
conducting whole
clinic on own. Keep
carers involved
Referral letter to
adult team.
YP meets adult
team.
On-going issues
highlighted to adult

“GO” ensures that adolescents have all the skills and knowledge in place to ‘Go’ to adult services.

1st adult clinic
YP +/- carer
completes **Hello**
Issues addressed in
bite size pieces by
HCP.
Clinic letters sent to
YP
Periodically **Hello**
completed again to
ensure knowledge
+ skills maintained
Any issues
addressed.
Agree goals



**9° Congresso
Nazionale
AME**

Associazione
Medici
Endocrinologi

Update in Endocrinologia Clinica

A PROBLEM ORIENTED APPROACH

- **Re-assessment of hormonal status**
- **Re-evaluation of disease specific management.**
- **Re-assessment of the GH treatment regimen to mimic the endogenous secretion.**
- **Achievement of full adult somatic development lean body mass and bone mineral accrual**
- **Reduction of metabolic and cardiovascular risks.**
- **Attainment of adult psychosocial development**
- **Ongoing education and awareness about their disease**



Modified from P.E. Clayton: Overview of the 2003 Consensus Meeting on
“The management of the GH – treated Adolescent in the Transition to Adult care”

1.5 GHD IN ETA' TRANSIZIONALE: CASISTICA PERSONALE

D. Gucciardino, M. Bono, G. Lupo, P. Garofalo.

U.O.C. Endocrinologia - AOR "Villa Sofia - Cervello" Palermo.

La Transizione viene definita come il periodo della vita di un soggetto che va dalla conclusione della pubertà al pieno raggiungimento dello sviluppo corporeo.

La gestione dei soggetti con GHD in un questo periodo della vita comprende:

- Rivalutazione della diagnosi
- Valutazione della persistenza del deficit
- Eventuale ripresa della terapia a posologia ridotta
- Valutazione del rischio cardio-metabolico;

SCOPO DELLO STUDIO

Nel nostro DH dal 1999 ad oggi sono afferiti 1782 bambini con deficit staturale. Di questi 712 (420 maschi e 292 femmine) sono risultati GHD e avviati a terapia con ormone della crescita. L'età media per l'inizio della terapia è stata di 11,3 anni e l'età media alla sospensione della terapia è stata 15,8 anni. La durata media della terapia è stata di 4,5 anni. Negli ultimi 3 anni abbiamo sistematicamente iniziato ad effettuare il retesting a tutti i pazienti a completamento della terapia. I pazienti ritestati sono stati 90 (52 maschi e 38 femmine) per valutare la persistenza del deficit secretivo dell'ormone della crescita,

MATERIALI E METODI

I pazienti sono stati sottoposti a test di stimolo per GH con GHRH+Arginina dopo 6 +/- 3 mesi di sospensione della terapia. Sono stati altresì valutati l'IGF1, l'assetto lipidico, la glicemia, l'insulinemia, l'HOMA, l'HOMA-IR, il BMI e la Pressione arteriosa alla fine del trattamento e al retesting.

RISULTATI

I risultati preliminari dimostrano che l'80% dei pazienti già GHD non mostrano la persistenza del deficit. All'interno di questo gruppo la quasi totalità è costituita da pazienti con diagnosi iniziale di deficit idiopatico. Fra i non responders, invece, la maggioranza dei pazienti è costituita da soggetti con diagnosi iniziale di panipituitarismo sia congenito che secondario, successivo a trattamenti chemio-radioterapici e traumi.

CONCLUSIONI:

E' di fondamentale importanza rivalutare i pazienti al termine della terapia con ormone della crescita per identificare quelli meritevoli di prosecuzione del trattamento anche nel periodo di transizione e nell'età adulta.

Incremento della secrezione del GH può essere dovuto a cause multifattoriali

- PRIMING :gli steroidi sessuali possono portare ad un aumento della dimensione dell' ipofisi e della secrezione del GH
- GHD transitorio
- Errore diagnostico/ falsi positivi al momento della diagnosi (es:RCCP)
- Cambiamenti nei criteri diagnostici o mancanza di riproducibilità nei test di stimolazione
- Disfunzione neurosecretoria (normale risposta ai test di provocazione ma ridotto rilascio spontaneo)
- Miglioramento della funzione ipotalamo-ipofisaria in pubertà
- Diversa risposta ai test di stimolazione a causa di:
 - Tipo di test di stimolazione
 - Età
 - BMI
 - Durata della malattia
 - Numero di carenze ormonali ipofisari
 - Anomalie ipofisarie

Murray et al. 2014
Cianfarani et al. 2013

CONSENSUS STATEMENT

Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care

P E Clayton, R C Cuneo¹, A Juul², J P Monson³, S M Shalet⁴ and M Tauber⁵

Endocrine Science Research Group, Stopford Building, University of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9PT, UK, ¹Metabolic Research Unit, University of Queensland and the Department of Diabetes and Endocrinology, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia, ²Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ³St Bartholomew's Hospital, London, UK, ⁴Christie Hospital, Manchester, UK and ⁵Hôpital des Enfants, Toulouse, France

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR GROWTH HORMONE USE IN GROWTH HORMONE-DEFICIENT ADULTS AND TRANSITION PATIENTS - 2009 UPDATE

A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients

David M. Cook, Susan R. Rose

Perché trattare?

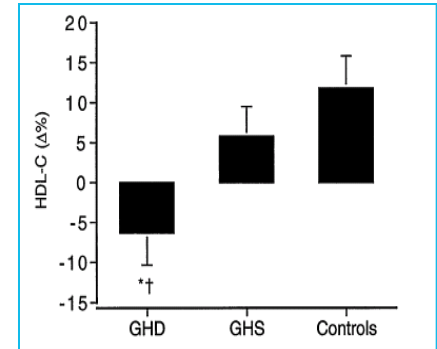
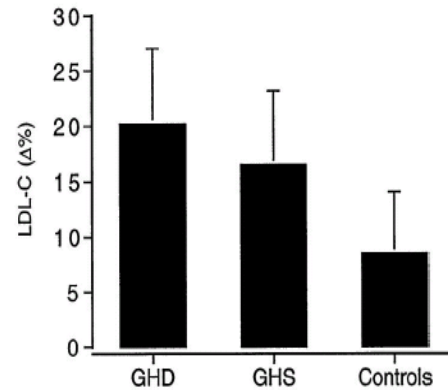
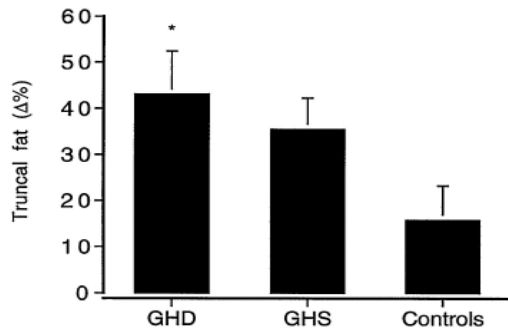
Effetti del deficit severo di GH in età di transizione

Misurazioni	GHD vs no-GHD
Massa grassa sotto cutanea	+75%
Massa grassa intra-addominale	+85%
Massa muscolare	-20%
Densità minerale ossea	-10%
Colesterolo LDL sierico	+20%
Funzioni cognitive	-15%
Funzione miocardica	Anormale

Geffner
2006

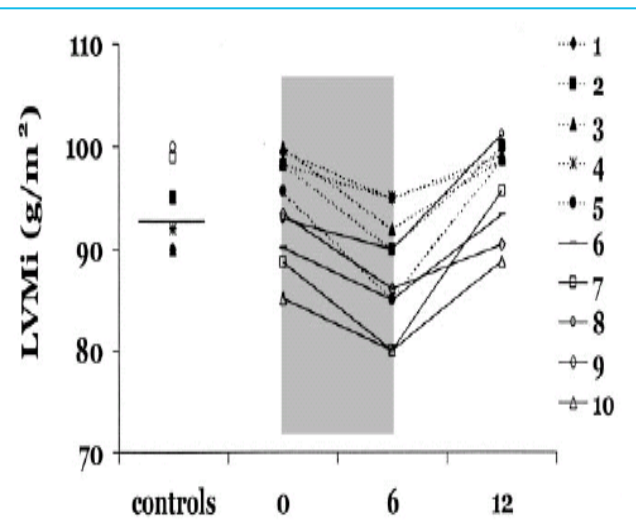
Discontinuation of Growth Hormone (GH) Treatment: Metabolic Effects in GH-Deficient and GH-Sufficient Adolescent Patients Compared with Control Subjects*

The Cardiovascular Risk of GH-Deficient Adolescents



Interrompere il trattamento con GH negli adolescenti con severo GHD si associa a:

- Aumento colesterolo tot, LDL e apolipoproteina B
- Riduzione HDL
- Aumento della massa grassa totale e addominale
- Riduzione BMD/massa magra
- Riduzione della dimensione e della funzionalità cardiaca



Quality of Life in Children and Adolescents with Growth Hormone Deficiency: Association with Growth Hormone Treatment

Età 8-18 anni

95 GHD in terapia

190 iposomici non GHD

285 soggetti sani

- ▶ Qualità di vita significativamente ridotta nei soggetti iposomici
- ▶ Qualità di vita non alterata nei GHD in terapia
- ▶ **I soggetti trattati con GH presentano una maggior stima di sé**
- ▶ **L'accrescimento influenza positivamente la qualità di vita, maggiormente dell'altezza raggiunta**

**EFFETTO PSICOLOGICO
POSITIVO:**

Horm Res Paediatr
2012

SOLE DEL GH.



Clinical evidences of GH benefits beyond linear growth

Level of evidence

Bone	High
Body composition	High
Cardiac function	Moderate
Safety	Moderate
Quality of life	Low
Lipid profile	Low





18-11-2010: Serie generale - n. 270

NOTE 39: Growth Hormone (GH, somatotropin)

- ***Prescription of GH by Italian National Health System (SSN) is possible in specialized centres, University Departments, Hospitals, Scientific Research Institutes (IRCCS) identified by the Regions and the autonome Districts of Trento and Bolzano.***
- ***Prescription is limited to some specific conditions, individuated according to specific diagnostic criteria for age.***



18-11-2010: Serie generale - n. 270
NOTE 39: Growth Hormone (GH, somatotropin)

Considered periods of life:

- 1. Neonatal period;***
- 2. Childhood;***
- 3. Transition phase;***
- 4. Adulthood.***

GH Treatment: Pediatric International Indications

European Medicine Agency (Europe)

- Growth hormone deficiency.
- Chronic kidney disease.
- Turner syndrome.
- Small-for-gestational age infants (who fail to catch up to the normal growth percentiles).
- Prader-Willi syndrome.
- SHOX gene haplo-insufficiency.

U S Food & Drug Administration (USA)

- Growth hormone deficiency.
- Chronic kidney disease.
- Turner syndrome.
- Small-for-gestational age infants (who fail to catch up to the normal growth percentiles by 2-4 years).
- Prader-Willi syndrome.
- SHOX gene haplo-insufficiency.
- **Idiopathic short stature (height >2.25 SD below the mean who are unlikely to catch up in height).**
- **Noonan syndrome.**

Note 39: (3) Transition phase (age at Final Height to 25 yrs)

At final height, GH treatment **must be discontinued in:**

- Turner syndrome;
- CRI;
- SGA;
- SHOX;
- Prader Willi syndrome.

Note 39 (3): Transition phase (age at Final Height to 25 yrs)

At final height, GH treatment **can be continued without any re-evaluation** in:

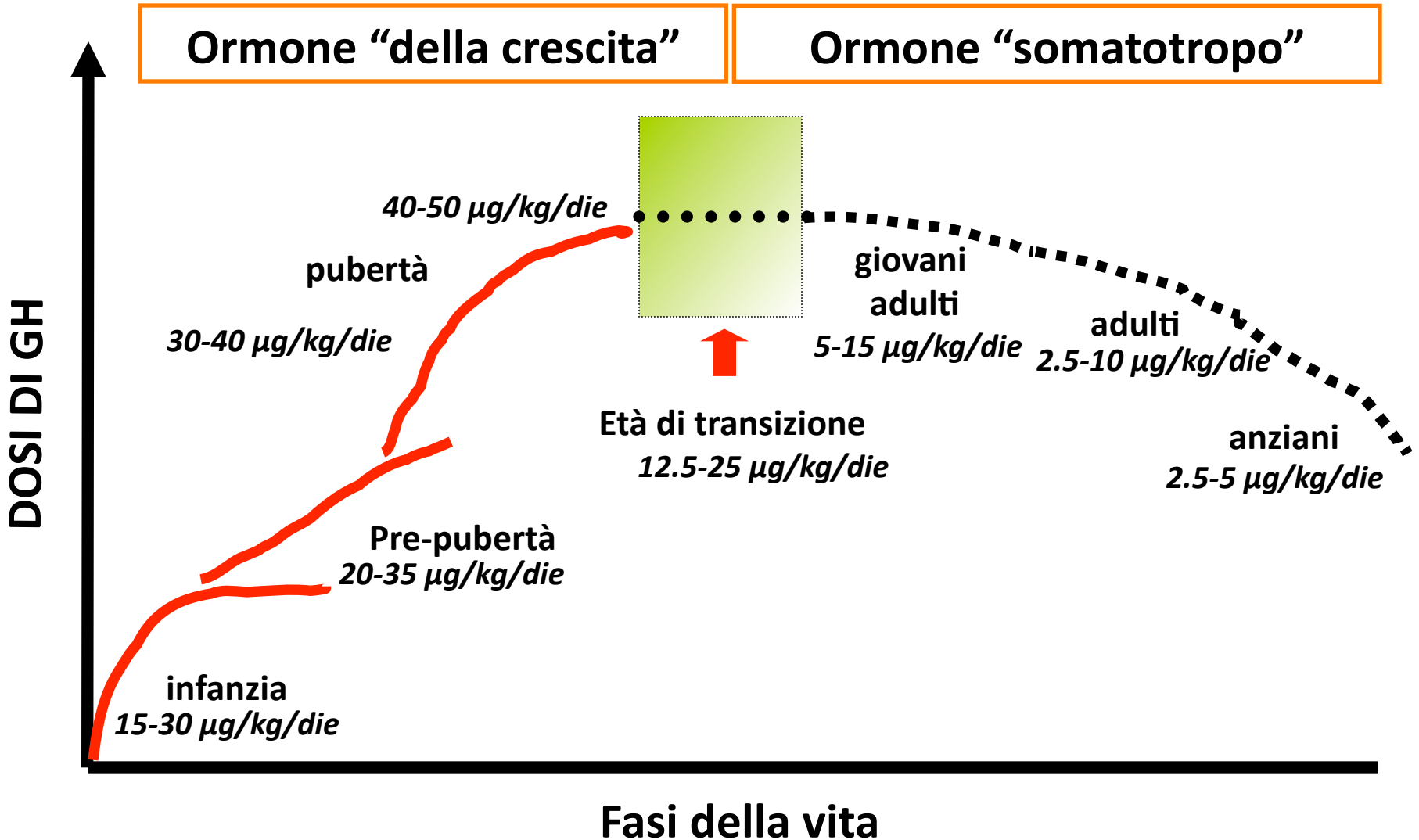
- GH deficiency due to proven genetic mutation;
- Multiple pituitary deficiency with involvement of at least 3 pituitary hormones.

Note 39 (3): Transition phase (age at Final Height to 25 yrs)

At final height, GH treatment in GHD pts. **can be continued if** after at least 1 month from rGH discontinuation **patient shows the** :

- a GH peak $<6 \mu\text{g/L}$ after insulin tolerance test (ITT);
or
- a GH peak $<19 \mu\text{g/L}$ after GHRH + Arginine test.

Terapia con rhGH nelle diverse fasi della vita: dosi sostitutive appropriate





Cautions for treatment (GHRSA/AACE guidelines)

Proliferative retinopathy

GH contraindicated

DMT1/DMT2

Acceptable

Active malignancy

Not addressed

Rest malignancy *

**Acceptable with
monitoring**

Benign intracranial Hypertension

Not Addressed

Pregnancy

Should be discontinued

***Current measure of cancer prevention and
early detection should be implemented**



**9° Congresso
Nazionale
AME**

Associazione
Medici
Endocrinologi

Update in Endocrinologia Clinica

FINAL RECOMMENDATIONS

- 1) All adolescent patient GHD at final height should undergo re-assessment of GH status and reevaluation of underlying diagnosis
- 2) If GHD is confirmed after adequate testing (ITT or GHRH + Arginine) GHRT must be restarted.
- 3) Tight monitoring of clinical and biochemical parameters is mandatory
- 4) IGF1 is the most useful marker for safety profile (+/- 1 DS)
- 5) GH should be restarted at dose of 12-16 mcg/kg/day adjusted according to IGF1
- 6) Patients affected by severe GHD declining treatment should be closely monitored (especially for cancer survivors).





**9° Congresso
Nazionale
AME**

Associazione
Medici
Endocrinologi

Update in Endocrinologia Clinica

MONITORING AND FOLLOWING-UP

Every 6 months:

- **HBA1c/FG/IRI/HOMA-r index**
- **IGF1**

Yearly

- **H/W,BMI,W/H ratio, BP, HR**
- **Lipid profile**
- **Qol**

Every 2-5 years :

- **BMD**
- **Echocardiografic examination**
- **LMD (muscle strenght)**
- **FM**



“Treatment of GH-deficit adolescent in transition to adulthood remains challenging”



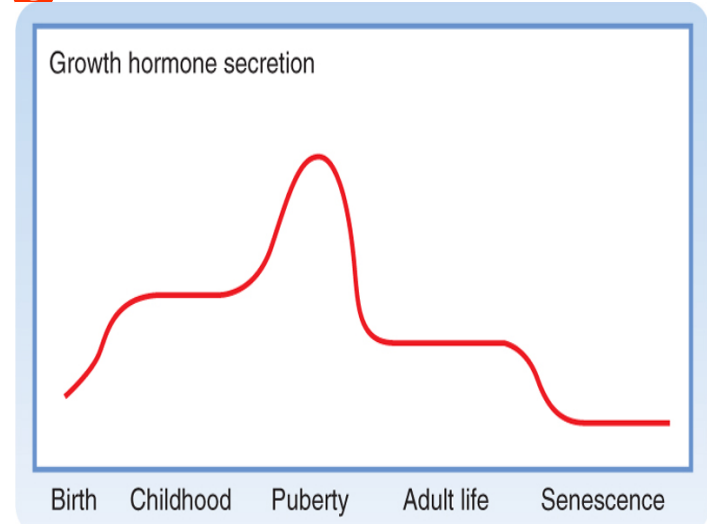
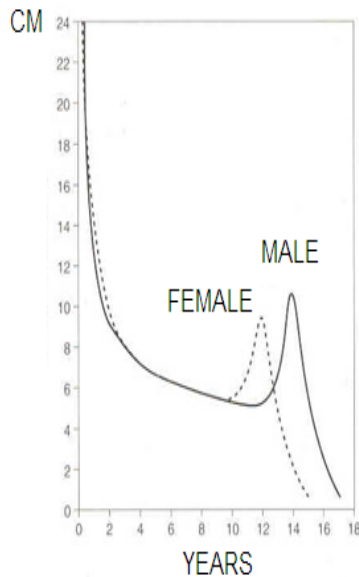
PATOLOGIE

DOSE

DURATA

COMPLIANCE

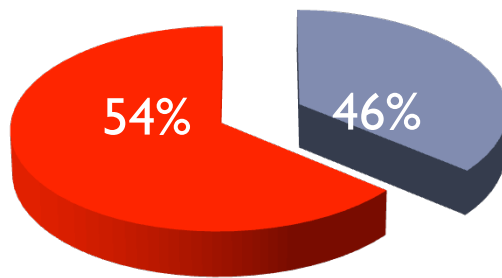
QoL



Aderenza

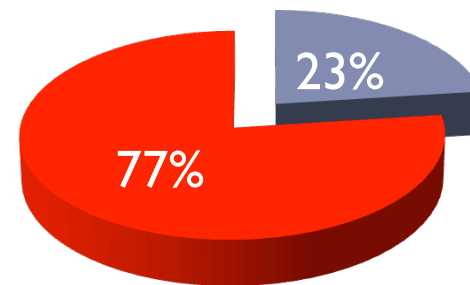
Teenager più alta percentuale di non compliance

Genitori bambini
4-12 aa



■ Alta Compliance
■ Scarsa Compliance

Teenagers 13-17 aa



■ Alta Compliance
■ Scarsa Compliance



Which cut-off ?

1. ITT:

- Adult : GH response peak < 3 (GHR/ESPE/LW/ESE/JES/ESA 2007)
- Adolescent : GH peak < 5 (ESPE 2005)
 < 6.1 (Eur J. of End. 2005-152, 589- 596).

2. GHRH + arginine

- ❖ 9 (NICE) - 11 mcg/l Adult * (GHR/ESPE/LW/ESE/JES/ESA 2007)
- ❖ 20 mcg/l Pediatric age (AIFA - NOTA 39)
- ❖ 19 mcg/l Adolescent (Italian multicentric trial- Eur. J. Of End. 2007- 157, 701)

* < 11 for BMI < 25 kg/m² ; < 8 for BMI 25-30 ; < 4 for BMI > 30

Fattori predittivi di positività al RETEST

≥ 1 cextra PHD ≥ 2 extra PHD IGF-I < -5.3 SDS IGF-I < -4.0 SDS IGF-I < -3.0 SDS IGF-I < -2.0 SDS IGF-I > -1.6 SDS IGFBP-3 < -2.0 SDS Age < 4 yr at original Dx ≥ 1 PHD + IGF-I < -2.0 SDS IGF-I < -2.0 SDS + age < 4 yr at original Dx

	≥ 1 cextra PHD	≥ 2 extra PHD	IGF-I < -5.3 SDS	IGF-I < -4.0 SDS	IGF-I < -3.0 SDS	IGF-I < -2.0 SDS	IGF-I > -1.6 SDS	IGFBP-3 < -2.0 SDS	Age < 4 yr at original Dx	≥ 1 PHD + IGF-I < -2.0 SDS	IGF-I < -2.0 SDS + age < 4 yr at original Dx
Positive Predictive Value (%)	93	100	100	81	73	53	49	100	89	100	100
Negative Predictive Value (%)	83	78	79	82	88	94	100	73	76	83	75
Specificity (%)	97	100	100	91	82	50	38	100	97	100	100
Sensitivity (%)	65	50	55	65	80	95	100	35	42	65	40

Abbreviations: Dx = diagnosis, GH = growth hormone, IGF-I = insulin-like growth factor I, n = number, PHD = pituitary hormone deficiency, SDS = standard deviation score, yr = year.

CO GHD raggiungimento crescita staturale

Interruzione x 1 mese

Alta probabilità GHD grave

Misurare IGF1

<-2SD
Conferma
diagnosi

> 2SD
Test stimolo GH

Basso
picco GH

GH
normale

Ricominciare
GH

Riconsiderare
diagnosi

Bassa probabilità GHD grave

IGF1 e Test x stimolo
GH

Entrambi
bassi

Entrambi
normali

Test
discordante

Ricominciare
GH

Follow up

Dose

0.8-1 mg/giorno (FDA)

0.2-0.5 mg/giorno (UK-ITALIA)

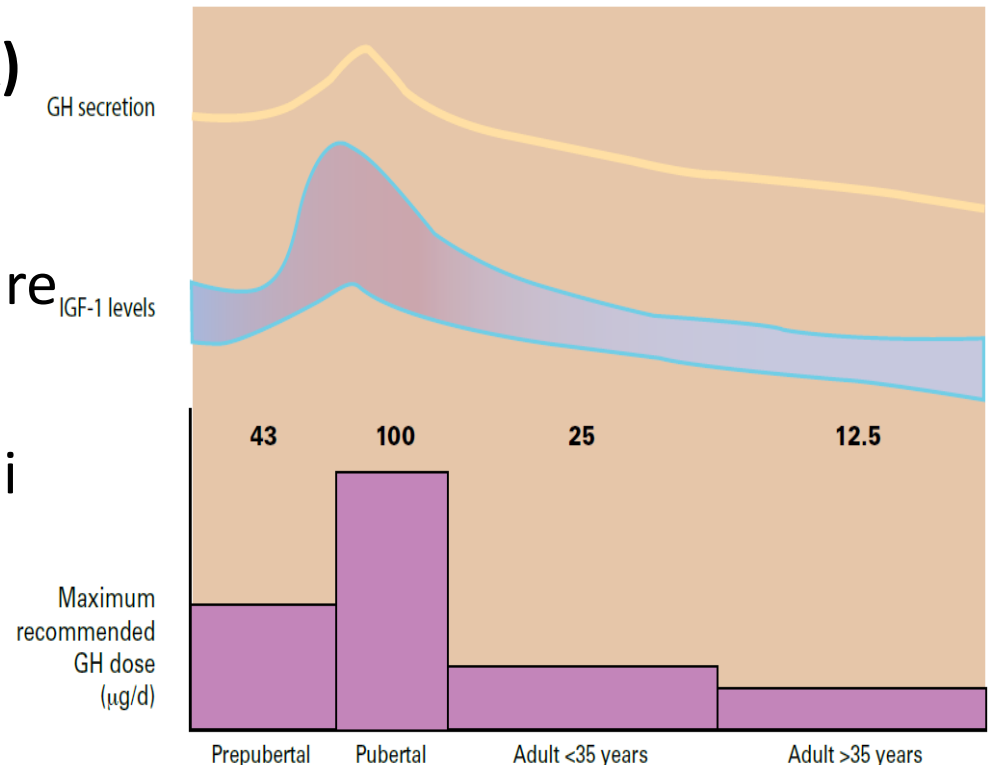
➤ **Dose iniziale** : pari alla metà della dose pediatrica da regolare in base ai livelli di IGF-I

➤ Ridotta o interrotta in caso di **effetti collaterali**

(es:artralgia,cefalea,iperglicemia)

➤ Modulazione della dose in corso di **terapia**

estroprogestinica (a seconda della via di somministrazione)



Rose. Cook. Fine 2014; Cappa et al. 2015

Aimaretti consensus statement 2014