

ESTRATTO



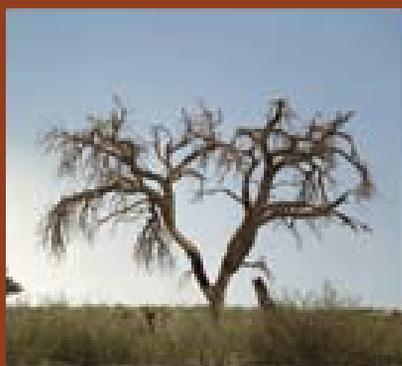
Volume 19 - Numero 5
Maggio 2006
ISSN 0394-9303

Notiziario

dell'Istituto **S**uperiore di **S**anità

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

Flavia Pricci, Cristina Fazzini, Alessandra Meconi
e Francesco Saverio Mennini



Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale 70% DC Lazio - Roma

www.iss.it

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA



Flavia Pricci¹, Cristina Fazzini¹, Alessandra Meconi² e Francesco Saverio Mennini²

¹Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

²Facoltà di Economia, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

RIASSUNTO - Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni relative al trattamento con ormone somatotropo provenienti dai Registri Regionali, con lo scopo di esercitare la sorveglianza epidemiologica nazionale sulla terapia. La normativa che ha istituito questa banca dati nasce dalla necessità di evitare un uso incontrollato di tale farmaco, che può determinare conseguenze dannose per la salute e notevole spreco di risorse. A tale scopo ha stabilito che i centri specialistici autorizzati alla prescrizione del farmaco comunichino i piani diagnostico-terapeutici alle Regioni che, a loro volta, attraverso le Commissioni e i Registri Regionali, informano l'Istituto Superiore di Sanità incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale. Il RNAOC si propone, quindi, come uno strumento unico e indispensabile per fornire informazioni clinico-epidemiologiche, farmacologiche ed economiche sulla terapia con ormone somatotropo provenienti da tutto il territorio nazionale, che, a loro volta, possono fornire uno strumento epidemiologico e di ricerca in grado di rispondere ai numerosi interrogativi aperti su tale trattamento.

Parole chiave: ormone della crescita, Registro Nazionale, farmacovigilanza

SUMMARY (Growth Hormone-Treatment in Italy: the National Registry) - The Italian National Registry of GH-Treatment records all the cases of subjects treated with GH therapy already collected in the Local Registries, which receive notification of the treatment by the specialistic clinical units. This information flow is based on a legal provision which, in addition, defines precise features for prescribing GH-treatment. The aim of the Registry is to survey the correctness and adequacy of GH therapy, and to avoid that inaccurate prescriptions could cause dangerous consequences for health and/or resource waste. The National Registry provides a unique and useful tool for pharmacoepidemiological survey, recording clinical data, and economical information about GH-therapy. Furthermore, the Registry represents an extraordinary means for studying several aspects of this treatment, such as safety in a large population, efficacy in patient subpopulations or different characteristics in defined subgroups of patients. In conclusion, the Italian Registry of GH-Treatment offers the opportunity of improving knowledge about patients with different diagnosis and therapeutical approaches, exploring new and useful aspects of this therapy, and also of having an efficient survey on pharmacological abuses.

Keywords: growth hormone, Italian National Registry, pharmacoepidemiological survey

rnaoc@iss.it

L'ormone della crescita (o ormone somatotropo o Growth Hormone - GH) è un ormone proteico composto da 191 aminoacidi ed è secreto, in maniera pulsatile e con i picchi più elevati durante il sonno, dal lobo anteriore dell'ipofisi (la adenoipofisi), sotto il controllo dell'ipotalamo tramite un fattore stimolante, il GHRH (Growth Hormone Releasing Factor). Il GH regola il metabolismo glucidico, lipidico e proteico, e modula la produzione di

numerose sostanze che influenzano il rimodellamento dei tessuti, in particolare dell'osso, con gli effetti sull'accrescimento tipici dell'età evolutiva. Questi effetti sono sia diretti, legati al legame con specifici recettori posti sulla membrana cellulare, sia indiretti, attraverso la produzione di fattori di crescita, tra cui quello principale è l'IGF-I (Insulin-like Growth Factor o somatomedina), molecola prodotta essenzialmente a livello epatico (Figura 1). ▶

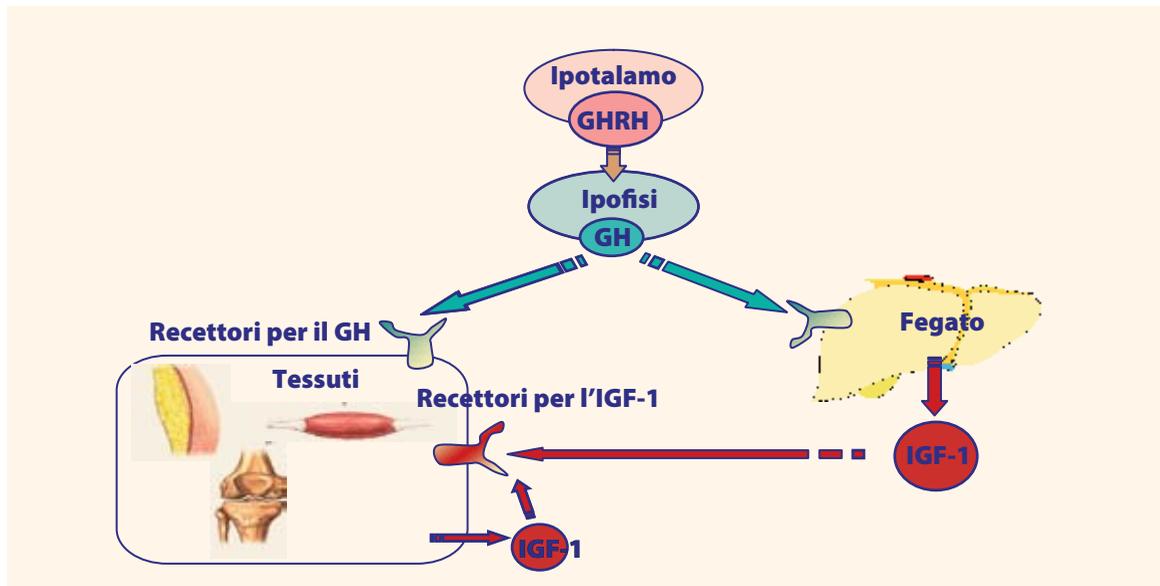


Figura 1 - Asse GH: fisiologia dell'asse GH-IGF-1. In verde: recettori per il GH (effetti diretti sui tessuti bersaglio); in rosso: recettori per l'IGF-1 (effetti indiretti sui tessuti bersaglio)

Deficit di ormone della crescita

Il deficit di ormone della crescita è una condizione clinica causata dalla carenza patologica dell'ormone e caratterizzata, pertanto, da un ridotto accrescimento staturale nei bambini e da un aumento di grasso corporeo con riduzione della quota muscolare nell'adulto.

Deficit di GH nell'età evolutiva

La diagnosi di deficit di GH nel bambino prevede l'accertamento di una condizione di bassa statura. Questa può essere legata a fattori genetici, tra cui rientrano condizioni fisiologiche, quali la statura familiare, alterazioni genetiche di diversa natura (rare forme familiari di alterazioni dell'ormone o dei recettori per il GHRH o per il GH stesso o del segnale intracellulare), e forme congenite, tra cui i ritardi di crescita intrauterina per anomalie fetali o patologie materne. Le forme acquisite comprendono la bassa statura di origine nutrizionale e le patologie del sistema nervoso centrale di origine traumatica, tumorale o iatrogena (radiazioni, interventi chirurgici).

La diagnosi di deficit di ormone della crescita si basa pertanto su criteri clinico-auxologici (deficit staturale associato a ridotta velocità di crescita), ormonali (alterata risposta del GH ai test e farmacologici) ed eventualmente neuro-radiologici (anomalie della regione ipotalamica-ipofisaria).

In considerazione della pulsatilità della secrezione di GH, la diagnosi di deficit di tale ormone si effettua in base a test di stimolo, quali l'esercizio, l'ipoglicemia insulinica e l'arginina, in cui il GH ematico solitamente aumenta oltre 7 mg/L. La terapia sostitutiva si effettua con il GH ricombinante al dosaggio di 0,02-0,05 mg/kg al giorno per via sottocutanea, verificando che la velocità di accrescimento sia intorno a 10 cm/anno (1, 2).

Deficit di GH nell'età adulta

La carenza di ormone somatotropo nell'età adulta è in genere causata da danno ipotalamico o ipofisario, solitamente secondari a chirurgia ipofisaria, tumori, trattamento con radiazioni, oppure è legato a un deficit presente sin dall'età evolutiva.

I sintomi, in genere, sono rappresentati da tendenza alle ipoglicemie, riduzione della massa magra con aumento della massa grassa soprattutto a livello viscerale, riduzione del contenuto minerale nell'osso e alterazioni della funzione cardiovascolare. La diagnosi si effettua sulla base di una ridotta risposta del GH (< 3 mg/L) agli stimoli e il trattamento prevede GH alla dose di 0,15-0,3 mg/giorno con il monitoraggio dei livelli di IGF-I plasmatici (3, 4).

Altre patologie trattate con GH

Esistono patologie in cui è prevista la prescrivibilità del GH anche in presenza di livelli serici di GH nella norma, nelle quali è stato scientificamente dimostrato un miglioramento del quadro clinico

in seguito all'introduzione in terapia di ormone somatotropo. Si tratta di due patologie su base genetica, la Sindrome di Turner e la Sindrome di Prader-Willi, e della insufficienza renale cronica.

Aspetti farmacologici

Il GH attualmente è prodotto in laboratorio con tecniche di ingegneria genetica che consentono di ottenere quantità di ormone sufficienti e di evitare malattie trasmissibili con materiale estratto da cadavere. Gli effetti collaterali connessi all'assunzione di ormone somatotropo sono legati soprattutto a un eventuale sovradosaggio e tra questi, l'acromegalia (ingrossamento delle ossa del massiccio facciale e delle mani), la ritenzione di acqua e di sale con comparsa di edemi, la comparsa di diabete e possibili effetti negativi sulla funzione cardiovascolare. Tra gli effetti collaterali della terapia con GH di cui si discute in letteratura e su cui non esistono al momento dati univoci, vanno citati un possibile aumento del rischio cardiovascolare e dell'insorgenza di forme tumorali.

La terapia con GH ha carattere sostitutivo e prevede la somministrazione per via sottocutanea alla sera in modo da mimare i picchi fisiologici notturni.

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) (Figura 2) è attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dall'inizio degli anni '90 in virtù di disposizioni di legge che hanno stabilito la necessità di rac-

cogliere le segnalazioni relative alle prescrizioni di ormone somatotropo effettuate da centri autorizzati dal Ministero della Salute, al fine di evitare che un uso incontrollato e incongruo di questo farmaco potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che il GH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali specialistici abilitati.

In seguito sono state apportate modifiche a tale normativa fino alle attuali note CUF/AIFA 2004 che, con la nota 39 (5), stabiliscono i criteri diagnostici per i centri autorizzati e individuano il flusso di informazioni sulle prescrizioni che da questi devono essere effettuate alle autorità regionali e da queste, annualmente, all'ISS, incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a tale trattamento (vedi riquadro sottostante). ▶



Figura 2 - Logo del Registro (<http://www.iss.it/rnoc/index.php>)

Indicazioni relative alla prescrizione dell'ormone somatotropo riportate nella nota CUF

Le indicazioni relative alla prescrizione dell'ormone somatotropo sono riportate nella Nota CUF 39 (legge in vigore dal 10 novembre 1998, *Gazzetta Ufficiale* n. 275 del 24 novembre 1998 - Provvedimento 10 novembre 1998 (e successive modifiche) che, nella sua ultima revisione, prevede che la prescrizione dell'Ormone della crescita a carico del Servizio Sanitario Nazionale, 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 a condizioni ben definite che nell'età evolutiva sono rappresentate dalla bassa statura da deficit di GH, definito da parametri clinico-auxologici e di laboratorio derivati dalla letteratura scientifica internazionale, e nell'età adulta sono limitati ai casi di ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni) oppure ipopituitarismo idiopatico, post-traumatico, da neoplasie sellari e parasellari, in cui siano dimostrati bassi livelli di GH. Il trattamento con ormone somatotropo è anche previsto in alcune patologie, la sindrome di Turner, la sindrome di Prader-Willi e l'insufficienza renale cronica, in cui non sono presenti livelli di GH deficitari ma è stato comunque dimostrato un effetto positivo di tale terapia.

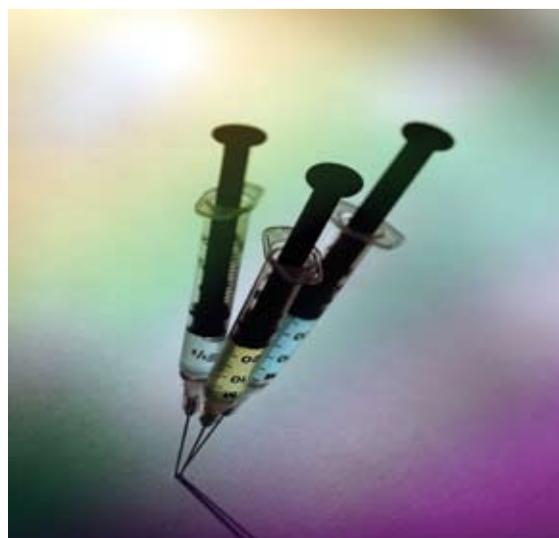
Il Registro Nazionale si propone, quindi, di valutare gli aspetti epidemiologici e clinici di tale trattamento, stimando, nella popolazione italiana, l'entità del trattamento e delle patologie correlate, verificando l'appropriatezza della prescrizione, l'efficacia e la sicurezza del trattamento. Questi compiti consentono di effettuare una sorveglianza di patologia, in termini di informazioni cliniche e farmacologiche utili sia a fini medici che per il controllo della spesa sanitaria, che rappresenta un capitolo molto importante della spesa sociale. Altro aspetto importante è quello che riguarda il controllo degli abusi dal punto di vista del doping, essendo questo orme uno dei componenti dei cocktail farmacologici utilizzati al fine di migliorare la performance sportiva. I dosaggi di routine che si effettuano sugli atleti non consentono di rilevare con facilità la presenza di dosi eccessive di tale ormone, a causa, soprattutto, della sua pulsatilità e questo ha indotto lo studio di nuove metodiche, basate sul principio dell'analisi di particolari frazioni dell'GH o di marker di attività dell'ormone sull'osso non influenzati dai picchi (6). In questo campo, il RNAOC può fornire, quindi, un utile mezzo di verifica della prescrizione e dell'uso dell'ormone della crescita.

Dati

Le schede di segnalazione pervenute al RNAOC fino al 2005 comprendono 4.371 ingressi in terapia e 6.046 visite di follow-up (Tabella 1). L'analisi di queste schede è stata resa possibile da un sistema informatico realizzato in ISS che ha consentito di archiviare e gestire tutte le segnalazioni inviate.

Tabella 1 - Schede di ingresso e di follow-up totali dal 1989 al 2005

	Schede di ingresso		
	Femmine	Maschi	Totale
Fino a 15 anni	1.730	2.211	3.941
≥ 15 anni	100	330	430
	1.830	2.541	4.371
	Schede di follow-up		
	Femmine	Maschi	Totale
Fino a 15 anni	2.361	3.200	5.561
≥ 15 anni	83	402	485
	2.444	3.602	6.046



Dalle segnalazioni pervenute al Registro, si evince che la percentuale di pazienti in età evolutiva che iniziano la terapia rappresenta il 90,1% e il sesso maschile costituisce la percentuale maggiore sia tra i pazienti in età evolutiva (56,3%) che rispetto al totale delle segnalazioni di ingresso in terapia (58,1%). I dati dei follow-up confermano la maggior percentuale di pazienti maschi e di bambini, ma consentono di verificare che i casi con almeno un follow-up sono solo il 28,9% del totale (27,2% nei casi fino a 15 anni e 45,11% nei casi dell'età adulta). Su queste schede è stato possibile calcolare la mediana dei tempi intercorsi tra la prima visita e il successivo controllo che è risultata pari a 33 settimane nei bambini e 26 settimane negli adulti.

Inoltre la dose media settimanale è risultata nelle femmine pari a 7 mg/settimana fino a 15 anni e 7,3 mg/settimana dopo i 15 anni, mentre nei maschi è pari a 7,3 mg/settimana nei bambini e 8,6 mg/settimana negli adulti.

Il dato della elevata percentuale dei pazienti in età evolutiva risente, oltre che della limitatezza delle condizioni cliniche in cui questa terapia è prevista nell'età adulta, anche del fatto che la prescrivibilità dell'ormone della crescita in età adulta è stata introdotta solo di recente, quando sono stati riconosciuti e validati scientificamente gli importanti effetti metabolici, non correlati all'accrescimento, di questo ormone.

I risultati relativi all'analisi dei casi in cui è stato comunicato almeno un follow-up suggeriscono una scarsa aderenza alla normativa, per cui sfuggono alla segnalazione la maggior parte dei

pazienti che hanno iniziato il trattamento, i quali, in teoria, nella maggioranza dei casi dovrebbero continuarlo almeno fino alla cessazione dell'accrescimento.

Applicazioni

Valutazione dei costi sanitari dovuti alle patologie ormone della crescita-correlate

La valutazione economica in sanità può essere definita "un'analisi comparativa, in termini di costi e conseguenze, di una serie di azioni alternative generate da ciascun programma" tenendo in considerazione, quindi, le risorse impiegate o "costi" e i risultati prodotti dalle attività o "conseguenze". I costi, distinti in diretti (misura dell'impatto economico) e indiretti (misura dell'impatto sociale), incidono in maniera consistente sulla spesa sanitaria nazionale in relazione alla frequenza delle patologie.

Lo strumento del Registro Nazionale consente di valutare numerosi aspetti di un trattamento farmacologico, tra cui anche quelli legati al versante economico su cui, al momento, non esistono studi esaurienti a livello nazionale riguardo la terapia con GH.

Abbiamo, quindi, utilizzato le segnalazioni pervenute al Registro Nazionale inserite nella base di dati, in particolare i dati relativi al triennio 1989-1991 che presentavano un'incidenza comparabile ai dati epidemiologici descritti nella letteratura scientifica internazionale. Tutte le valutazioni economiche sono state in seguito elaborate con i parametri di spesa riferiti al triennio 2002-2004. I risultati di questo studio sono riassunti nella Tabella 2.

I costi diretti sono rappresentati dalle visite ambulatoriali, solo in piccola parte effettuate in regime di day-hospital o di ricovero, dalle analisi



ematochimiche essenziali (GH plasmatico), dalle radiografie polso/mano (in età evolutiva) e dal costo farmacologico del prodotto.

I costi ambulatoriali che il nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN) sostiene per il trattamento con ormone della crescita sono riferibili, in un triennio, a circa 137 mila euro, di cui il 69% (94 mila euro) al momento della prima visita e il 43% per i follow-up; l'89% della spesa è costituito da pazienti in età evolutiva.

Il calcolo del costo per il trattamento farmacologico ha tenuto conto dell'individualizzazione della terapia, stabilita in modo da ottenere il massimo beneficio con il minimo degli effetti collaterali, e del prezzo di vendita dei diversi ►

Tabella 2 - Riepilogo dei costi del trattamento delle patologie ormone della crescita-correlate relativi al triennio di riferimento 2002-2004

Pazienti	n.	1ª visita (in euro)	Follow-up (in euro)	Farmaci (in euro)	Giorni persi n.	Perdita di produttività (in euro)
Bambini (0-14 anni)	2.839	84.491,55	36.946,00	380.195.021	15.478	311.727
Adulti (15-20 anni)	355	8.999,10	5.918,90	55.052.811	2.280	45.919
Adulti (> 21 anni)	8	250,00	-	1.111.452	12	242
Totale	3.202	93.740,65	42.864,90	436.359,284	17.770	357.888

prodotti in commercio, che differisce sia in base al produttore, sia in base alle diverse tipologie di confezionamento disponibili (ad esempio, siringa o tubofiala preriempita). Il risultato è di circa 436 milioni di euro/triennio, di cui 380 milioni utilizzati per il trattamento nei bambini.

I costi indiretti sono costituiti essenzialmente dalla perdita di produttività. Essi tengono conto della quantificazione delle giornate di lavoro perse per l'effettuazione di analisi, visite, radiografie con la conseguente perdita di produttività, che, nel caso dei pazienti in età evolutiva, tiene conto della perdita di produttività di un genitore lavoratore.

Il costo della perdita di produttività per anno si ottiene dal numero dei casi (ingressi + follow-up) e dai giorni in media persi per le visite di controllo ipotizzando, ogni sei mesi, come suggerito dalla letteratura scientifica, un giorno per la visita, mezza giornata per le analisi ematochimiche e mezza giornata per la radiografia, nel caso dell'età evolutiva.

I risultati mostrano una perdita di produttività pari a 17.770 giorni persi, che corrisponde a 358 mila euro, secondo la stima della Banca d'Italia che stabilisce un costo medio di un giorno lavorativo per l'anno 1999 pari a £ 39.000 = € 20,14. Di questi circa 15.478 euro sono dovuti all'assistenza ai bambini.

I risultati di questa analisi economica mostrano che i costi per l'SSN sono rappresentati essenzialmente dal costo del prodotto farmaceutico, piuttosto elevato in relazione alla relativa rarità della sua prescrizione e all'elevata tecnologia necessaria alla sua preparazione, mentre l'incidenza della perdita di produttività sull'SSN è bassa in relazione all'osservazione clinica necessaria ai pazienti.

Considerazioni finali

Il RNAOC si propone, come un'opportunità unica di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che consente di ottenere informazioni utili da numerosi punti di vista: clinici, farmacologici, epidemiologici ed economici.

Il compito assegnato di farmacovigilanza, con le attuali normative che impongono una procedura più rigida, può fornire utili risultati



riguardo la valutazione dell'appropriatezza, la raccolta dati su eventuali effetti collaterali a lungo termine, tra cui l'insorgenza di tumori e l'aumentato rischio cardiovascolare che, come detto, sono oggetto ancora di studi internazionali, e l'abuso per attività di doping. Inoltre, la necessità di indicare una diagnosi accurata consente di elaborare informazioni epidemiologiche sulle patologie legate a tale trattamento e sul loro impatto clinico e sociale. ■

Riferimenti bibliografici

1. 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.
2. Saggese G, Ranke MB, Saenger P 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. Pisa (Italy), March 27-28, 1998. *Horm Res* 1998;50:320-40.
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. Abs R. Update on the diagnosis of GH deficiency in adults. *Eur J End* 2003;148:53-58.
5. La nota 39. *Il Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2004;11(3-4):125-6.
6. Cathy M McHugh, Roderick T Park, Peter H Sönksen, et al. Challenges in Detecting the Abuse of Growth Hormone in Sport. *Clin Chem* 2005; 51(9):1587-93.