

## Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af væksthormon hos børn og voksne

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 16. august 2017.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

<b>Gældende fra</b>	1. september 2017	Version: 1.1 Offentliggjort: August 2017
---------------------	-------------------	---



Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget vedr. væksthormon under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotatet med referencer samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra RADS' hjemmeside, [www.rads.dk](http://www.rads.dk)

### **Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede.

### **Kriterier for igangsætning af behandling**

#### **Børn**

##### Baggrund

Hos børn udredes lille vækst vha. konsekutive højdemålinger på baggrund af referencekurver kombineret med oplysninger om fødselsvægt/længde og det familiære højdepotentiale. Børn som har en højde  $< -2$  SD i forhold til nye danske højdekurver, som bøjer af på deres kurve (delta HSDS  $> 1$ ), eller som er langt mindre end deres genetiske potentiale ( $> 2$  SD fra targethøjde) henvises til videre udredning.

Som led i udredningen vurderes vækstmønstret, og knoglealder vurderes ud fra røntgen af venstre hånd. Herfra kan sluthøjdeprædiktation foretages, og en række blodprøver tages (IGF-I, IGFBP-3, thyroideatal, cøliakiscreening, karyotype hos piger, og andre parametre afhængig af sygehistorie). Med baggrund i ovennævnte stilles den endelig diagnose.

Ved mistanke om GH-mangel (lav IGF-I/IGFBP-3) foretages dynamisk hypofyse stimulationstest, som gentages ved patologisk udkomme. Ved to uafhængige patologiske stimulationstest er diagnosen GH-mangel stillet. Herefter bør øvrige hypofysehormonakser evalueres, og der bør foretages MR skanning af cerebrum m.h.p. at udelukke organisk ætiologi (tumor).

*Væksthormonmangel:*

#### Diagnostik

Hos børn stilles diagnosen GH-mangel ved manglende eller ringe stigning i serumkoncentrationen af GH efter to stimulationstests (cut off-værdi for stimuleret GH er 6,0 ng/ml (18 mU/l) (afhængigt af GH assay) under Arginin- og Clonidin-test). Diagnosen underbygges af lav serum-IGF-I og serum-IGFBP-3 i forhold til metodespecifikke alders- og kønsrelaterede normalområder.

GH-behandling startes efter instruktion af barnet, forældre (evt. bedsteforældre) i anvendelse af injektionspen til væksthormon samt i virkninger af og bivirkninger til væksthormon-behandling.

### **Voksne**

#### Baggrund

Væksthormonmangel i voksenalderen kan være opstået i voksenalderen eller kan være diagnosticeret og behandlet allerede i barndommen. Fortsat behandling med GH i voksenalderen er dokumenteret at være til gavn for patienten på en række fronter – kropssammensætning i form af reduktion i fedtmasse og øgning af muskelmasse, fysisk kondition, væskehomeostase, cirkulerende lipoproteiner, substrat- og energiomsætning, thyreoideafunktion, hjertepumpe-funktion, knoglemineralindhold og livskvalitet. Man anbefaler i dag behandling af voksne med GHD, både hos patienter med andre hypofyseakse udfald, men også hos patienter der kun mangler GH. Idiopatisk isoleret GH-mangel hos voksne er meget sjældent og kræver meget stringente diagnostiske kriterier.

#### Diagnostik

Diagnosen stilles ved en positiv væksthormonstimulationstest.

Ved kendte strukturelle forandringer og insufficiens på flere  $\geq 3$  akser, ledsaget af serum IGF-1 under nedre aldersrelaterede normalgrænse, kan dynamisk testning i de fleste tilfælde udelades.

Relevant substitutionsbehandling ved insufficiens på øvrige hypofyseakser inden testning af GHD er nødvendig.

Flere forskellige væksthormonstimulationstest er i anvendelse og kan bruges:

#### Før test

Pausering med eventuel GH-behandling mindst fire uger før testen.

#### ITT

Stimulering af GH-sekretion fra hypofysen via hypoglykæmi. Der kræves blodglukoseværdier under 2,2 mM (sv.t. plasmaglukose under 2,5 mM) for sikker stimulation. De fleste patienter vil få klinisk hypoglykæmiske symptomer herved (sultfølelse, sveden, rysten, hjertebanken, indre uro, irriterabilitet).

#### Tolkning

GH under 3  $\mu\text{g/L}$  opfattes som GHD.

#### GHRH-Arginin

Arginin er en naturligt forekommende aminosyre, som er i stand til at stimulere væksthormonproduktionen fra hypofysen, hvis den bliver indgivet i større mængde. Den virker bedst, hvis indgiften sker direkte i blodbanen, da en højere koncentration herved opnås. GHRH (growth hormone releasing hormone) er et hormon som produceres i hypothalamus (en overordnet kirtel, som ligger lige over hypofysen). Ved at indgive dette hormon stimuleres

hypofysen direkte til at producere væksthormon. Når både arginin og GHRH indgives opnås en meget kraftig stimulering af væksthormonproduktionen som herefter kan måles i blodprøver.

#### Tolkning

GH under 11 µg/L (BMI <25), under 8 µg/L (BMI 25-30) eller under 4 µg/L (BMI >30) opfattes som GHD.

#### Pyridostigmin-GHRH test

Pyridostigmin hæmmer sekretionen af somatostatin og gives forud for indgift af GHRH, herved opnås en kraftig stimulation af hypofysen til at secernere væksthormon.

#### Tolkning

Stimuleret GH under 2,5 µg/L opfattes som GHD.

Man bør være opmærksom på, at GHRH stimulerer hypofysen direkte, hvorfor et falsk normalt GH respons kan ses ved hypothalamisk ætiologi til GHD.

### **Konklusion vedr. lægemidlerne**

Placeringen af lægemidler og konkrete produkter på lægemiddelrekommandationen beror på de rammekontrakter, som er indgået på grundlag af Amgros' udbud og på Medicinrådets vurdering af hensigtsmæssigheden heraf.

Pennene er angivet i den rækkefølge, de skal anvendes.

Rækkefølge		GH-mangel		Prader-Willi syndrom	Turner syndrom	Kronisk nyreinsufficiens	Small for gestational age (SGA)	Mangel på <i>short stature homeobox</i> -genet (SHOX)
		Voksne	Børn					
1	Omnitrope (SurePal)	X	X	X	X	X	X	
2	Norditropin SimpleXx	X	X		X	X	X	
3	Norditropin FlexPro	X	X		X	X	X	
4	Genotropin GoQuick	X	X	X	X	X	X	
5	Humatrope	X	X		X	X	X	X

### **Monitorering af effekten og dosisjustering**

#### **Børn**

GH administreres som daglige subkutane injektioner med pen (administreres om aftenen), i halv dosis den første måned, herefter fuld dosis indtil første kontrol 3 måneder efter opstart. Dosis udregnes initialt efter vægtbaseret algoritme, afhængigt af indikationen.

Indikation	Vægtbaseret dosering (mg/kg/døgn)
GHD	0,025-0,035
Prader Willi syndrom	0,035
Turner syndrom	0,045-0,050
Kronisk nyreinsufficiens	0,045-0,050
SGA	0,035
SHOX mangel	0,045-0,050

Dosis justeres herefter afhængigt af serum IGF-I niveau og klinisk respons. Patienterne kommer til 3-4 årlige ambulante kontroller. Effekt på højde vurderes vha. ændringen i højde SD-score, og en ændring på 0,5 SD eller mere opfattes som "good response". Ved manglende respons efter 1 års behandling må diagnose og dosis revurderes, og evt. må indikation for behandling revurderes.

#### **Voksne**

Voksne behandles ofte med en startdosis på 0,15 – 0,2 mg/dagligt. Dosis kan øges med 0,1-0,2 mg hver 1-2 mdr. Patienter med GHD fra barndommen kræver ofte større doser i overgangsfasen.

Dosis justeres efter køn, alder og østrogenstatus, og titreres individuelt efter klinisk effekt, bivirkninger og serum IGF-I niveau til midt eller i øvre halvdel af det aldersjusterede normalområde.

Væksthormonbehandlingen monitoreres initialt hver måned, herefter hver 6. måned, efter længere behandlingsvarighed kan hyppighed reduceres til hver 12. måned.

I mange undersøgelser af effekten af væksthormon (GH) er der vist en gennemgående og konsistent gavnlige effekt på kropssammensætning. Således sker der under behandling en reduktion af fedtmassen og en øgning af muskelmassen – effekter der er afhængig af dosis og behandlingsvarighed. Der er også en effekt af GH-behandling på knoglemassen, således at man det første år ofte ser et lille fald i bone mineral density (BMD) på grund af øgning af knogleremodelleringen, hvorefter man over længere tid ser en stigning i BMD. Derfor er brug af mål som vægt og taljemål af værdi, men bedre endnu kan DEXA scanning med en mere præcis kvantificering af fedt-, muskel- og knoglemasse være af værdi. Internationalt anbefales at anvende DEXA scanning ved start på behandling og herefter hvert andet år.

Behandlingseffekt kan vurderes ved måling af IGF-I, registrering af livskvalitet og efter 1-2 år og herefter efter individuel vurdering helkrops DEXA scanning m.h.p. at vurdere effekt på fedt og muskelmasse.

Øvrige hypofysehormoner måles efter gældende retningslinjer, evt. behov for dosisjustering af T4 hormon, opmærksomhed på påvirkning af HPA akse. Lipider og HbA1c måles hver 12 mdr. Bivirkninger registreres primært i form af: Perifere ødemer, artralgi, myalgi, paræstesi og karpaltunnelsyndrom.

Kontraindikation: Aktiv malign sygdom.

### **Kriterier for skift af behandling**

#### **Voksne**

Fagudvalgets ekspertvurdering er, at hos hovedparten (80 %) af de voksne patienter vil skift mellem væksthormonpenne hvert andet år ikke give anledning til betydelige compliance-problemer. Undtaget fra skift er de ca. 20 % af patienterne, som har betydelige neurokognitiv deficit og/eller er synshandicappede.

#### **Børn**

Der findes enkelte studier, som har evalueret de potentielle akutte allergiske risici ved skift mellem forskellige væksthormonpræparater, mens studier af potentielle langtidsbivirkninger ved skift ikke eksisterer. De begrænsede erfaringer med skift fra andre terapiområder har dog ikke givet anledning til bekymringer vedr. sikkerheden. Skift mellem præparater kan hos nogle give anledning til usikkerhed, og deraf følgende potentielle compliance-/ adherenceproblemer.

Det findes mindre acceptabelt at udsætte et barn og dets familie for gentagne skift mellem præparater og devices med mindre det er lægeligt indiceret (fx allergisk reaktion, problemer med anvendelse af device el.lign). Der vil dog formentlig være muligt at skifte pen hvert andet år hos mindst 50 % af børnepopulationen. Der vil være tale om de børn, der ikke er selv-administrerende og ikke har nåle-/stikkeangst, ikke bor på institution, eller hvor der er andre særlige forhold.

Alle patienter (eller deres forældre) skal derfor ved opstart af behandling med væksthormon informeres om, at pen-skift kan forekomme.

### **Kriterier for seponering af behandling**

Ved non-GHD patienter (Turner syndrom, SGA ol.) der har været GH-behandlet i barndommen, er der ikke indikation for fortsat behandling i voksenlivet. Behandlingen afsluttes, når væksthastigheden er mindre end 1 cm/år eller acceptabel sluthøjde er opnået.

### Transition

Alle patienter der efter overgang til voksenlivet fortsat er GHD, skal tilbydes fortsat GH-behandling i voksenlivet. Patienter med CO-GHD skal re-testes (typisk før 20 års alderen). Patienter med transkriptionsfaktor mutationer (POU1F1, PROP-1, HESX-1, LHX-3, LHX-4 oa.), mere end 3 andre hypofyseakse udfald eller isoleret GH mangel med mutation (GH-1, GHRH-R, etc.) behøver ikke re-testning.

Patienter med verificeret GHD ser ud til at have livslang gavn af behandlingen, som derfor bør fortsætte livslangt.

## Fagudvalgets sammensætning

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Anders Juul</b>, Professor, dr.med., klinikchef Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Mariane Rix</b>, Overlæge Region Nordjylland (til 1/9 2013)</p> <p><b>Anne Søe Højberg</b>, Overlæge Region Nordjylland (fra 1/9 2013)</p> <p><b>Claus H. Gravholt</b>, Overlæge, ph.d., dr.med. Region Midt</p> <p><b>Thomas Hertel</b>, Overlæge, ph.d. Region Syddanmark</p> <p><b>Kjeld Gade Hansen</b>, Ekstern klinisk lektor, overlæge, ph.d. Region Sjælland</p> <p><b>Eva Mosfeldt Jeppesen</b>, Ledende overlæge, ph.d. Region Hovedstaden</p> <p><b>Annette Friberg</b>, Klinisk farmaceut, områdechef Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Torben Laursen</b>, Overlæge, lektor, ph.d., dr.med. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Caroline Kistorp</b>, Overlæge, ph.d. Dansk Endokrinologisk Selskab</p>
-----------------------------------	---

### Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Maj 2014	Baseret på baggrundsnotatet godkendt af RADS nov. 2013.
1.1	August 2017	Opdateret på baggrund af nyt Amgros udbud og Medicinrådets vurdering. 1. og 2. valget er uændret i forhold til version 1.0.