

Analýza dat z celostátního registru pacientů léčených růstovým hormonem REPAR

Kodytková A.¹, Al Lababidi E.², Čermáková I.³, Černá J.⁴, Čížek J.⁵, Dvořáková M.³, Kalvachová B.³, Magnová O.⁶, Neumann D.⁷, Novotná D.⁶, Obermannová B.¹, Plášilová I.⁷, Pomahačová R.⁸, Průhová Š.¹, Strnadel J.⁴, Škvor J.⁹, Šnajderová M.¹, Šumník Z.¹, Zapletalová J.¹⁰, Kusalová K.¹¹, Šilar J.¹¹, Zemková D.¹, Lebl J.¹, Koloušková S.¹

¹Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

²Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Endokrinologický ústav, Praha

⁴Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice s poliklinikou, Ostrava

⁵Dětské oddělení nemocnice České Budějovice

⁶Pediatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

⁷Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁸Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

⁹Dětská klinika Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

¹⁰Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

¹¹Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno

Čes-slov Pediat 2020; 75 (4): 205-212

SOUHRN

Úvod: Český celonárodní registr REPAR shromažďuje od roku 2014 longitudinální data o pacientech léčených rekombinantním růstovým hormonem (rhGH). Obsahuje data konvertovaná z ukončených mezinárodních databází KIGS, Nordinet® IOS, GeNeSIS, ECOS a průběžně zařazované nové pacienty.

Cíl studie: Cílem studie je představit základní demografii pacientů zahrnutých v databázi REPAR a analyzovat vybraná longitudinální data.

Metody: Data ze všech deseti klinických center pro léčbu dětí rhGH v ČR jsou prostřednictvím webových formulářů zadávána do elektronické databáze. Databáze obsahuje data před zahájením léčby a údaje z kontrolních návštěv až do ukončení léčby. Pacienti jsou přiřazeni do jedné z šesti pediatrických indikačních skupin – deficit růstového hormonu (GHD), Turnerův syndrom (TS), chronická renální insuficience (CRI), postnatální selhání růstu navazující na intrauterinní růstovou restrikcii (SGA), syndrom Pradera-Williho (PWS) a deficit SHOX.

Výsledky: Registr REPAR obsahoval k 1. 1. 2020 údaje o 4330 dětských pacientech, z toho 1896 aktuálně léčených (1130 chlapců, 766 dívek). Dávka rhGH kolísala od 0,020 do 0,046 mg/kg/den (5. a 95. percentil; medián 0,033 mg/kg/den). U aktuálně léčených pacientů byla léčba zahájena ve věku 5,8 roku (medián; 0,2–13,4 roku, 5. a 95. percentil), nejčasněji u PWS (dívky 1,5 roku, chlapci 1,3 roku) a nejpozději u chlapců s CRI (8,0 roku) a u dívek s deficitem SHOX (8,3 roku). U GHD byl věk při zahájení léčby 7,2 roku (dívky) a 7,5 roku (chlapci), u TS 6,6 roku a u dětí SGA 6,4 roku (chlapci) a 6,2 roku (dívky). U GHD, TS a PWS v čase signifikantně ($p < 0,001$) klesá věk při zahájení léčby. Při ukončení léčby dosahuje medián výšky pacientů SGA -1,8 SDS, u dívek s TS -1,5 SDS.

Závěry: Analýzy dat z registru přinášejí přehled o počtech léčených pacientů, ale také umožňují evaluaci klinické diagnostiky růstových poruch v pediatrické praxi. Mohou sloužit k dalšímu poznání fyziologických účinků růstového hormonu, k analýze prediktorů úspěchu terapie a také k farmakoekonomickému posouzení.

KLÍČOVÁ SLOVA

REPAR, databáze, růstový hormon, léčba, Česká republika

SUMMARY

Data analysis of REPAR – country-wide register of growth hormone treatment recipients

Background: Since 2014, the Czech national registry REPAR has been collecting longitudinal data on patients treated with recombinant growth hormone (rhGH). It contains converted data from terminated international databases KIGS, Nordinet[®] IOS, GeNeSIS, ECOS and new subsequently added patients.

Objective: The aim of this study is to present the basic demographic data of patients included in the REPAR database and to analyze selected longitudinal data.

Methods: Data from all ten pediatric clinical centers for the rhGH treatment in the Czech Republic are entered into web-based database via web case report forms. The database contains data before the start of the treatment and data from follow-up visits until treatment termination. Patients belong to the one of six pediatric indication groups – growth hormone deficiency (GHD), Turner syndrome (TS), chronic renal failure (CRI), postnatal growth failure following intrauterine growth restriction (SGA), Prader-Willi syndrome (PWS) and SHOX deficiency.

Results: By January 1st, 2020, the REPAR register contained data on 4330 pediatric patients, of which 1896 were currently treated (1130 boys, 766 girls). The dose of rhGH varied from 0.020 to 0.046 mg/kg/day (5th and 95th percentiles; median 0.033 mg/kg/day). In currently treated patients, treatment was initiated at age 5.8 years (median; 0.2–13.4 years, 5th and 95th percentiles), the earliest in PWS (girls 1.5 years, boys 1.3 years) and at the latest in boys with CRI (8.0 years) and also in girls with SHOX deficiency (8.3 years). The age at treatment onset was 7.2 years (girls) and 7.5 years (boys) in GHD, 6.6 years in TS, and 6.4 years (boys) and 6.2 years (girls) in children born SGA on average. In GHD, TS and PWS, the age at treatment initiation decreases significantly over time ($p < 0.001$). At the end of treatment, the median height reaches -1.8 SDS in SGA patients and -1.5 SDS in girls with TS.

Conclusion: Analyses of data from the registry contribute to an overview of numbers of treated patients, but also to the evaluation of the clinical recognition of growth disorders in pediatric practice. They can serve to better understanding of physiological effects of growth hormone, to analyzing predictors of therapy success, and also to pharmaco-economic assessments.

KEY WORDS

REPAR, database, growth hormone, treatment, Czech Republic

ÚVOD

Od druhé poloviny 80. let 20. století spolu se zavedením výroby „autentického“ rekombinantního lidského růstového hormonu (rhGH), který lze vyrábět v potenciálně neomezeném množství [1], začal celosvětově stoupat počet léčených pacientů. Na základě klinických studií, které se zabývaly bezpečností a účinností léčby, se postupně rozšiřovaly indikační oblasti k léčbě rhGH a více pozornosti se dostávalo časné klinické diagnostice [2]. Nárůst počtu léčených pacientů vyvolal potřebu dlouhodobého sledování účinku rhGH i mimo kontrolované klinické studie, tedy v běžné klinické praxi. Za tímto účelem postupně vzniklo několik rozsáhlých mezinárodních multicentrických observačních studií a registrů, o kterých podrobně píšeme v přehledovém článku v tomto čísle časopisu [3]. Tyto registry postupně nashromáždily dlouhodobé klinické údaje o více než 100 tisících dětí léčených růstovým hormonem [4-7].

Po 25 letech od vzniku prvního registru se mezi roky 2013 a 2016 začaly mezinárodní databáze postupně uzavírat. Všechna získaná data jsou stále k dispozici a jsou i nadále analyzována a publikována, databáze ale přestaly sloužit k evidenci aktuálně léčených pacientů. Proto endokrinologové iniciovali v roce 2014 vznik českého celostátního Registru Pacientů léčených Růstovým

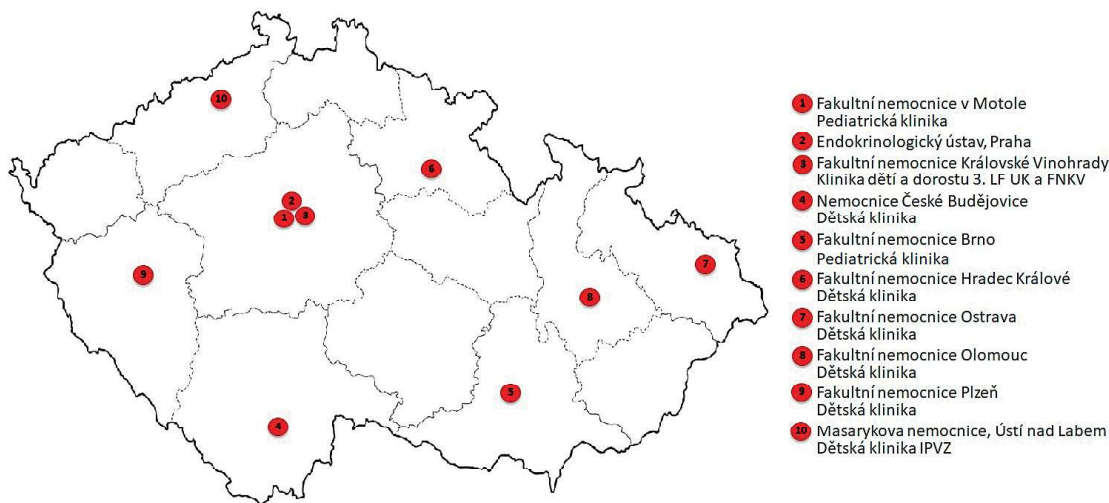
hormonem (REPAR) s cílem evidovat dětské i dospělé pacienty, kteří byli nebo jsou léčeni rhGH. REPAR je projekt neinterventního celostátního multicentrického retrospektivně-prospektivního sběru dat, jehož vlastníkem je Česká endokrinologická společnost ČLS JEP. Logistickou a organizační stránku zajišťuje brněnský Institut biostatistiky a analýz, s.r.o. (IBA).

Pro registr REPAR se podařilo získat a konvertovat všechna data o českých dětských pacientech ze čtyř předcházejících mezinárodních multicentrických registrů – KIGS, GeNeSIS, NordiNet[®] IOS a ECOS. V současnosti pokračuje průběžné doplňování údajů o klinických návštívách dětí léčených růstovým hormonem ve všech 10 centrech pro léčbu růstovým hormonem v České republice (obr. 1).

Cílem tohoto sdělení je představit základní demografii pacientů zahrnutých v registru REPAR a analyzovat vybraná longitudinální data za prvních 5 let jeho existence (2014–2019).

MATERIÁL A METODIKA

Data v registru REPAR mají jak retrospektivní, tak i prospektivní charakter. V první části projektu byly údaje konvertovány ze čtyř již uzavřených registrů a databází. Nejprve byla v březnu roku 2014 do REPARu

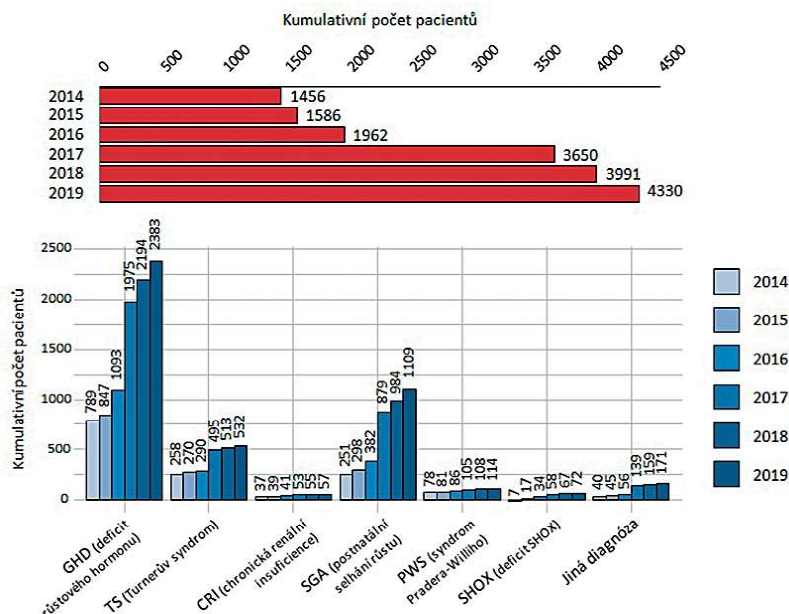


Obr. 1. Centra pro léčbu dětských pacientů růstovým hormonem v České republice.

přesunuta data českých pacientů z databáze KIGS (n = 1204), poté v říjnu roku 2016 ECOS (n = 194) a v květnu 2017 NordiNet[®] IOS (n = 1205). Celkem bylo převedeno 2603 pediatrických pacientů léčených růstovým hormonem (obr. 2). Data z databáze GeNeSIS (n = 344) byla do REPARu zadávána průběžně, proto jsou tyto záznamy zařazeny do podskupiny nově založených pacientů. Průběžně probíhá i prospektivní část projektu, jejímž cílem je zařazování nově léčených pacientů a každoroční

sběr údajů o aktuálně léčených pacientech v České republice (v současné době 1896 dětí – 766 dívek a 1130 chlapců; obr. 3). Celkový počet nově založených pacientů od roku 2014 do konce roku 2019 je 1727. V současné době obsahuje databáze longitudinální data o 4330 dětských pacientech.

Většina pacientů v databázi REPAR patří do jedné z šesti pediatrických indikačních skupin (obr. 2): deficit růstového hormonu (GHD) – 2383 dětí, Turnerův syndrom (TS) – 532 dívek, chronická renální insuficience (CRI) –

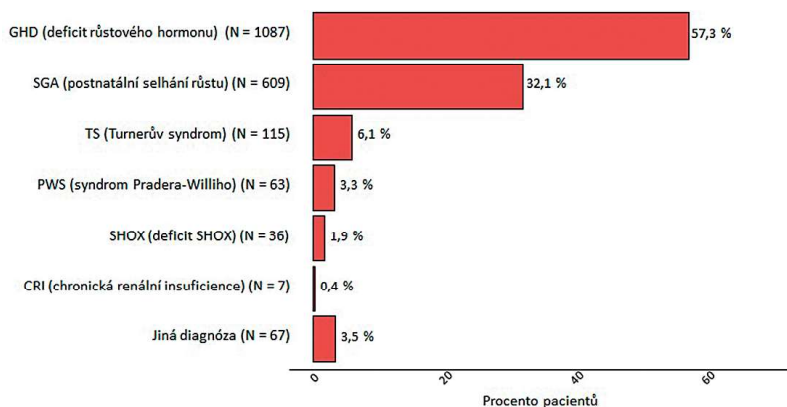


Obr. 2. Celkové počty pacientů v databázi REPAR – graf nahoře znázorňuje počty pacientů v jednotlivých letech; graf dole konkretizuje počty pacientů v jednotlivých letech napříč jednotlivými diagnózami.

57 dětí, postnatální selhání růstu navazující na intrauterinní růstovou restrikci (SGA) – 1109 dětí, syndrom Pradera-Williho (PWS) – 114 dětí a deficit SHOX – 72 dětí. Sedmá, heterogenní skupina je označena jako „Jiná diagnóza“ a obsahuje záznamy 171 dětí. Část těchto pacientů je „historická“, některá data se u nich proto nepodařilo dohledat. Do této skupiny zařadil pacienty jejich ošetřující lékař, i když arbitrárně mají deficit růstového hormonu a k tomu jiný zdravotní problém (např. GHD vzniklý po onkologické léčbě, syndrom Noonanové a ostatní RASopatie, případně jiné genetické nálezy).

Všechna data jsou uložena v elektronické databázi založené na systému CLADE-IS. Tento systém byl navržen pro účely sběru velkoobjemových dat v klinických studiích a registrech. Data jsou zadávána prostřednictvím webových formulářů a všechny záznamy

SYMPOZIUM: PORUCHY RŮSTU



Obr. 3. Aktuálně léčení pacienti v databázi REPAR (n = 1896) – rozdělení podle primární diagnózy [%].

jsou uloženy pod unikátními identifikačními kódy pro zajištění ochrany osobních údajů. Totožnost pacienta je známa pouze ošetřujícímu lékaři nebo pověřenému zdravotnickému pracovníkovi.

Samotný systém zadávání dat má několik částí. Vstupní formulář obsahuje základní demografická data (pohlaví, datum narození) a úvodní vyšetření (výška, váha, stupeň sexuální maturity, kostní věk včetně použité metody, hladina IGF-1, výsledky stimulačních testů sekrece růstového hormonu a výsledky genetického vyšetření u dětí s PWS, TS a s deficitem SHOX). Na základě zadaných údajů systém automaticky generuje hodnotu BMI, SD skóre výšky a SD skóre IGF-1. Dále jsou uvedeny údaje o výšce rodičů, perinatální data a primární indikace k léčbě rhGH, včetně genetického nálezu (je-li relevantní). Následně se doplňují růstová data před zahájením léčby a datum zahájení léčby s uvedením dávky a typu rhGH. Ve zpravidla půlročních intervalech jsou doplňovány kontrolní návštěvy. Databáze též obsahuje informace o jiných onemocněních či přidružené léčbě, včetně informací o prodělané onkologické léčbě, a monitoruje případné nežádoucí účinky léčby rhGH. Poslední částí je ukončení léčby, předání pacienta do péče endokrinologa pro dospělé pacienty a/nebo ukončení sledování, které musí být zdůvodněno, např. dosažením finální výšky, nespolečností rodiny, či jinými důvody.

VÝSLEDKY

Dávkování růstového hormonu

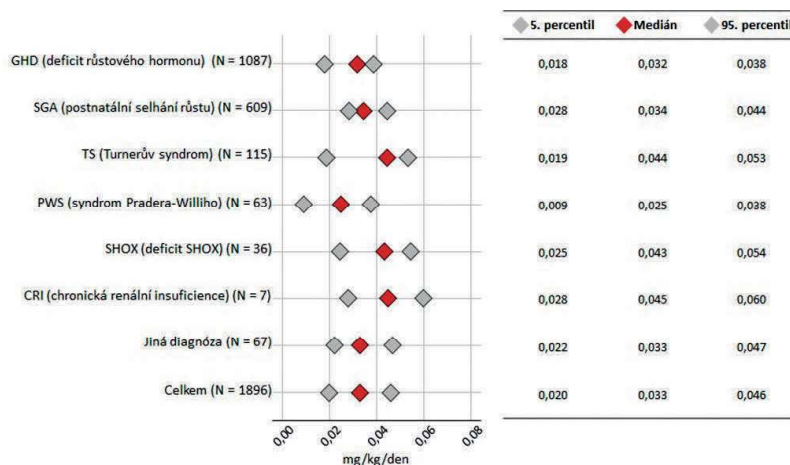
V současné době probíhá léčba rhGH u 1896 pediatrických pacientů. Dávka růstového hormonu se liší v závis-

losti na dané diagnóze. Záleží především na charakteru léčby, zda se jedná o léčbu substituční (GHD, PWS) nebo farmakologickou, kde je denní dávka rhGH vyšší (TS, deficit SHOX, SGA nebo CRI) [8]. Celkově se dávka pohybuje mezi 0,020 a 0,046 mg/kg/den (5. a 95. percentil) se střední hodnotou 0,033 mg/kg/den (medián). Z grafu na obrázku 4 je patrné, že nejnižší dávka na kg tělesné hmotnosti je podávána u PWS – 0,025 mg/kg/den (0,009–0,038; 5. a 95. percentil), zatímco nejvyšší dávka u pacientů s chronickou renální insuficiencí je 0,045 mg/kg/den (0,028–0,060; 5. a 95. percentil).

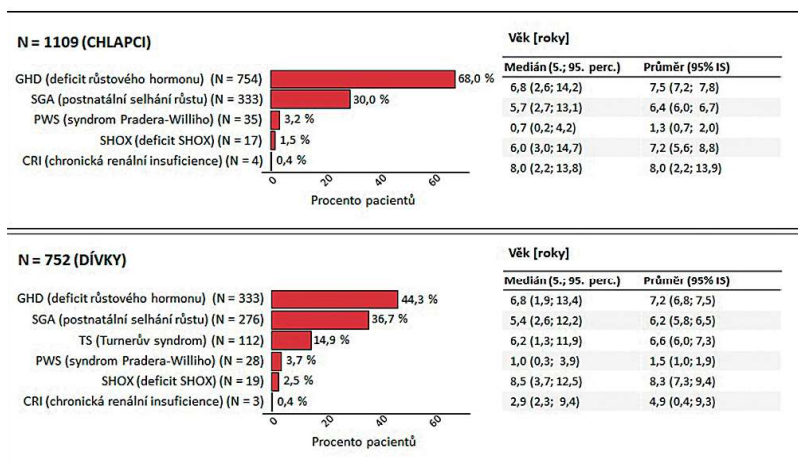
Věk při zahájení léčby

V brzkém věku terapie začíná zejména u pacientů s PWS (viz obr. 5), u nichž je diagnóza v současné době často stanovena záhy po narození – u dívek byla léčba v průměru zahájena ve věku 1,5 roku (95% IS 1,0–1,9), u chlapců ve věku 1,3 roku (95% IS 0,7–2,0). Nejvyšší průměrný věk při zahájení léčby u chlapců je u indikační skupiny CRI ve věku 8,0 let (95% IS 2,2–13,9), u dívek s deficitem SHOX – 8,3 roku (95% IS 7,3–9,4). U GHD je u obou pohlaví terapie zahajována také poměrně pozdě – v průměru v 7,2 letech u dívek a 7,5 letech u chlapců. U pacientek s TS je léčba v průměru zahájena ve věku 6,6 let (95% IS 6,0–7,3). V obdobném věku je léčba zahájena také u pacientů s diagnózou SGA – chlapci 6,4 roku (95% IS 6,0–6,7) a dívky 6,2 roku (95% IS 5,8–6,5).

Pomocí lineárního regresního modelu byla testována nulová hypotéza, zda je průměrný věk konstantní v čase. Analýza ukázala, že věk se statisticky významně



Obr. 4. Aktuálně léčení pacienti v databázi REPAR – dávkování růstového hormonu (rhGH) [mg/kg/den] u jednotlivých indikačních skupin.



Obr. 5. Aktuálně léčení pacienti v databázi REPAR – (graf) procentuální zastoupení jednotlivých diagnóz v souboru; (tabulka) medián (5. a 95. P. – IQR) a průměrný věk (95% konfidenční interval) při zahájení léčby.

v čase mění. Obrázek 6 naznačuje v čase mírně klesající trend věku při zahájení léčby u většiny indikačních skupin. Statisticky signifikantní trend ($p < 0,001$) byl nalezen u skupin GHD, TS a PWS. Nejvýraznější pokles věku při zahájení léčby v čase ve srovnání s ostatními diagnózami je patrný u syndromu PWS (5,4 měsíce/rok).

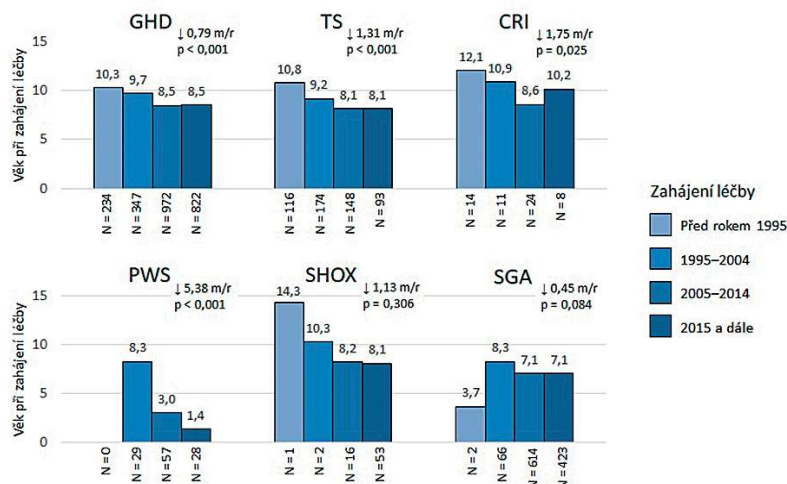
Výsledky léčby u vybraných skupin pacientů – srovnání Turnerova syndromu a SGA

Z obrázku 7 je patrné, že pacienti s indikací SGA byli na počátku léčby poněkud menší (-2,98 SDS), což vyplývá z definice diagnózy, tzn. porodní hmotnost a/nebo porodní délka menší než -2 směrodatné odchylky pro daný gestační věk a pohlaví a současně aktuální tělesná výška je nižší než -2,5 směrodatné odchylky pro daný věk a pohlaví [9]. U pacientek s TS je SDS výšky na počátku léčby -2,62 (obr. 8). Po jednom roce léčby se rozdíl v SDS relativně vyrovnávají, děti SGA dosahují -2,37 SDS a dívky s TS -2,28 SDS. V době ukončení léčby je SDS finální výšky u pacientů SGA -1,83, zatímco u pacientek s TS -1,48 SDS (obr. 7 a 8). Rozdíl mezi mediánem SDS výšky na počátku léčby a finální výšky je u obou indikačních skupin téměř shodný (SGA 1,15 SDS a TS 1,14 SDS). Z toho vyplývá, že ačkoliv je u pacientů SGA po prvním roce patrný výraznější catch-up růst než u pacientek s TS, z dlouhodobého hlediska je hlavním prediktorem dospělé výšky míra růstové retardace na počátku léčby.

Obrázky 9a,b znázorňují, že medián genetického růstového potenciálu podle výšky rodičů je u pacientů SGA -1 SDS, což svědčí pro relativně menší postavu rodičů. Rozdíl mezi genetickou predispozicí a finální výškou zde v průměru činí 0,83 SDS. Naproti tomu genetický růstový potenciál u pacientek s TS se blíží nule (-0,37 SDS) a odchylka od rodičovské predikce po ukončení léčby je zde daleko výraznější -1,11 SDS (obr. 9c, d). Tato porovnání dokumentují skutečnost, že TS je z definice sporadická porucha, zatímco stav SGA má hereditární komponentu.

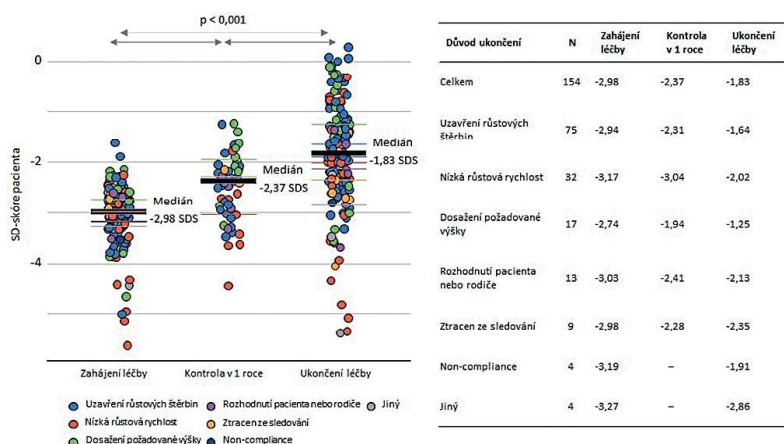
DISKUSE

Léčba růstovým hormonem je v České republice dostupná pro všechny děti, které splňují definovaná indikační kritéria. Vzhledem k síti deseti center pro léčbu růstovým hormonem v pediatrii, která pokrývá celé území státu, je tato léčba i regionálně dobře dostupná. Všichni lékaři s oprávněním předepisovat růstový hormon jsou sdružení v Pracovní skupině pro růstový hormon v pediatrii, která je neformální organizační složkou České endokrinologické společnosti ČLS JEP. Díky tomu je všude v ČR odborně zajištěna srovnatelná diagnostika i léčba těchto dětí podle principů „evidence-based medicine“, s využitím recentních mezinárodních doporučení. Převážná většina pediatrických pacientů na léčbě růstovým hormonem je od roku 2014 longitudinálně evidována v databázi REPAR.



Obr. 6. Průměrný věk při zahájení léčby v čase (n = 4330) u jednotlivých indikačních skupin. Průměrný pokles věku [m/r = měsíce za rok] a signifikance trendu ($p < 0,001$).

SYMPOZIUM: PORUCHY RŮSTU



Obr. 7. Diagnóza SGA (n = 154) – SD-skóre výšky na začátku léčby, po 1 roce od zahájení léčby a v čase ukončení léčby rhGH. Pro statistické porovnání byly použity neparametrické párové testy s Bonferroniho korekcí.

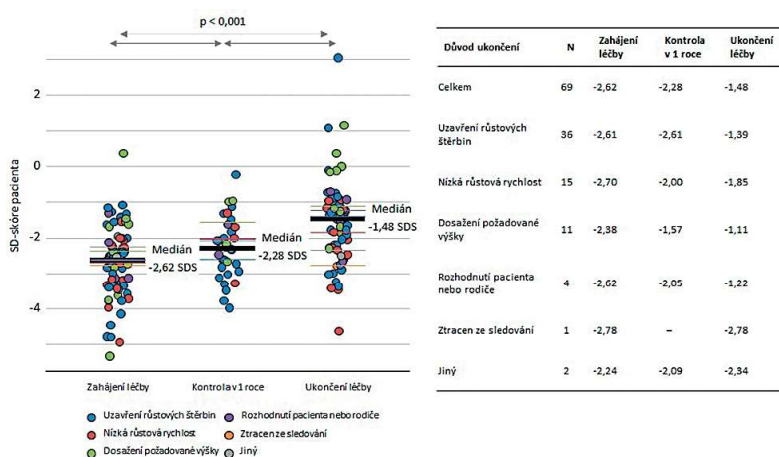
U jednotlivých indikačních skupin se denní dávka rhGH liší na základě toho, zda se jedná o léčbu farmakologickou či substituční. U farmakologické léčby je dávka vyšší, aby byla překonána určitá prahovost, resp. rezistence na fyziologickou hladinu GH. Není zde tedy cílem substituovat chybějící GH, ale zlepšit růstovou odpověď organismu (např. u diagnóz TS, deficit SHOX či CRI) [8]. Medián denní dávky rhGH podávaný jednotlivým indikačním skupinám podle dat z REPARu je identický jako v jiných databázích a maximální odchylky jsou v řádu tisíců mg/kg/den [1, 6, 10, 11]. Dávky pro jednotlivé diagnózy jsou v souladu s SPC (Summary of Product Characteristics).

Včasná zahájení léčby může výrazně zlepšit jak růstovou prognózu, tak i psychosociální vývoj [12], tělesné složení [13, 14] a zajistit pacientovi vyšší kvalitu života. U některých skupin pacientů je indikováno zahájení léčby rhGH bezprostředně po stanovení diagnózy (např. GHD, PWS), zatímco u jiných bývá terapie zahájena mezi 2. a 3. rokem (např. TS) nebo až po 3. roce života (např. SGA), kdy se naplno etabluje genetický růstový potenciál jedince [9]. Neopominutelným aspektem časnější léčby je také dostupnější, přesnější a rychlejší diagnostika (zejména molekulárně genetická). V současné době je ČR jednou ze zemí s nejnižším věkem při zahájení léčby u diagnóz GHD, SGA, TS a deficit SHOX [5]. S tím také koresponduje statisticky významný klesající trend věku při zahájení léčby, který nacházíme u GHD, PWS a TS.

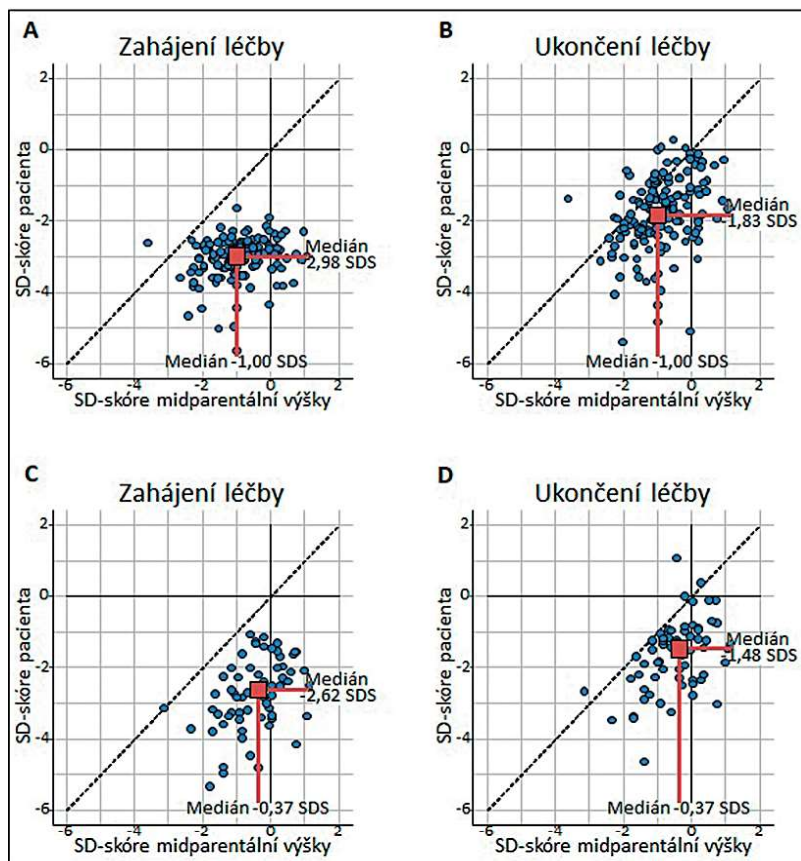
V Německu byl u indikací GHD a SGA také zaznamenán statisticky významný pokles věku při zahájení léčby v průběhu let, zatímco ve Francii byl naopak u diagnózy SGA zjištěn signifikantní zvyšující se trend věku při zahájení léčby [11]. Klesající trend věku při zahájení léčby mimo jiné odráží skutečnost, že v letech, ve kterých byli pacienti diagnostikováni (např. u syndromu PWS), ještě nebyla pro danou diagnózu léčba růstovým hormonem k dispozici [15].

PWS byl jako indikační skupina k léčbě rhGH schválen v ČR v roce 2001, proto je průměrný věk pacientů s léčbou zahájenou mezi lety 1995–2004, resp. 2001–2004 vyšší (8,3 roku) s trendem výrazného poklesu v následujících letech. Včasná diagnostika zvýšila možnost zahájení léčby rhGH v raném věku (dříve, než se rozvine hyperfagie) a přinesla, přinejmenším po dobu dětství, benefit z hlediska příznivého tělesného složení a zlepšení psychomotorického vývoje ve velmi raném věku [13, 16]. U pacientů s GHD (v ČR léčeni od roku 1990) a TS (v ČR léčeni od roku 1992) také docházelo k poklesu věku při zahájení léčby v čase, zřejmě především díky časnější diagnostice. Skupiny pacientů s deficitem SHOX a pacientů s CRI jsou v jednotlivých časových obdobích málo početné (obr. 6), proto zde naznačený klesající trend není statisticky významný. U dětí s postnatálním selháním růstu navazujícím na SGA (v ČR léčeno od roku 2003) se věk při zahájení léčby výrazně nemění.

Predikce finální výšky se u zdravého dítěte stanovuje na základě pohlaví a upravené střední tělesné výšky



Obr. 8. Diagnóza Turnerův syndrom (n = 69) – SD-skóre výšky na začátku léčby, po 1 roce a v čase ukončení léčby rhGH. Pro statistické porovnání byly použity neparametrické párové testy s Bonferroniho korekcí.



Obr. 9. SD-skóre mid-parentální výšky – (A), (B) diagnóza SGA (n = 154), (C), (D) diagnóza Turnerův syndrom (n = 69); (vlevo) SDS výšky na počátku léčby rhGH, (vpravo) SDS výšky po skončení léčby rhGH.

jeho rodičů, tzv. adjustované mid-parentální výšky. Výška pacienta po ukončení léčby ale navíc odráží charakter růstové poruchy, adhezenci k léčbě a také compliance. Díky optimalizaci léčby se daří výsledky postupně zlepšovat. Rozdíl mezi výškou pacientů SGA a cílovou výškou dle rodičovské predikce se v čase snižuje – nyní je směrodatná odchylka v průměru o 0,2 nižší než v roce na přelomu tisíciletí [17]. Obdobných výsledků bylo dosaženo i u pacientek s TS [18]. U indikačních skupin SGA a TS byla diference mezi mediánem SDS výšky na počátku léčby a finální výškou v průměru nižší než např. ve Francii nebo v USA, zatímco největší shoda panuje u českých a německých výsledků [5].

Příčiny ukončení terapie rhGH mohou být objektivní (uzavření růstových štěrbin, dosažení finální výšky) a subjektivní (non-compliance rodiny, rozhodnutí rodiče o ukončení léčby nebo ztráta ze sledování). Na pomezí těchto skupin je ukončení léčby v důsledku nízké růstové rychlosti, která může být jak následkem nedostatečné fyziologické odpovědi organismu na růstový hormon, tak i non-complancí dospívajícího pacienta, který si rhGH aplikuje sám. Právě subjektivní faktory, které

ovlivňují ukončení léčby, mohou do jisté míry zkruslovat výsledky související s růstovou prognózou.

ZÁVĚR

Tato studie si kladla za cíl představit základní demografii pacientů zahrnutých v české národní databázi REPAR a analyzovat vybraná longitudinální data za prvních 5 let její existence.

REPAR soustavně a průběžně shromažďuje plně digitalizovaná data o dětských pacientech léčených rhGH v ČR. Analýzy dat z registru přispívají nejen k přehledu o počtu léčených pacientů v ČR, ale umožňují také individuální i skupinové vyhodnocování údajů o léčbě jednotlivých indikačních skupin na národní úrovni. Interpretace a publikace výsledků může z dlouhodobého hlediska přispívat k optimalizaci péče o děti s růstovou poruchou. Mohou sloužit také k dalšímu poznání fyziologických účinků růstového hormonu, k analýze prediktorů úspěchu terapie a k farmakoekonomickému posouzení. V neposlední řadě má tato databáze nezanedbatelný epidemiologický význam z hlediska prevalence a incidence růstových poruch.

LITERATURA

1. **Stochholm K, Kiess W.** Long-term safety of growth hormone – A combined registry analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 515–528.
2. **Ranke MB, Wit JM.** Growth hormone – past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 285–300.
3. **Kodytková A, Zemková D, Koloušková S, et al.** Růstové databáze a registry – cesta k poznání fyziologických účinků růstového hormonu. *Čes-slov Pediat* 2020; 75: 251–255.
4. **Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al.** Predicting the response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: KIGS models. *Acta Paediatr* 1999; 433: 122–125.
5. **Pfäffle R, Land C, Schönau E, et al.** Growth hormone treatment for short stature in the USA, Germany and France: 15 years of surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr* 2018; 90: 169–180.
6. **Sävendahl 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: 4730–4742.
7. **Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, et al.** Adherence and long-term growth: the easypod TM connect observational study (ECOS) in children with growth disorders. *Endocr Connect* 2018; 7: 1–30.

SYMPOZIUM: PORUCHY RŮSTU

8. Lebl J, Zapletalová J. Léčba růstovým hormonem v pediatrii. Historie a současnost. Klin Farmakol Farm 2011; 25: 18–23.
9. Lebl J, Šnajderová M. Současné indikace léčby růstovým hormonem v pediatrii. Pediatr praxi 2005; 2: 108.
10. Pricci F, Villa M, Maccari F, et al. The Italian registry of GH treatment: electronic Clinical Report Form (e-CRF) and web-based platform for the national database of GH prescriptions. J Endocrinol Invest 2019; 42: 769–777.
11. Polak M, Konrad D, Pedersen BT, et al. Still too little, too late? Ten years of growth hormone therapy baseline data from the NordiNet® International Outcome Study. J Clin Endocrinol Metab 2018; 31: 521–532.
12. Wigren M, Hansen S. Prader-Willi syndrome: clinical picture, psychosocial support and current management. Child Care Heal Dev 2003; 29: 449–456.
13. Baars J, Van den Broeck J, le Cessie S, et al. Body mass index in growth hormone deficient children before and during growth hormone. Horm Res 1998; 49: 39–45.
14. Hokken-Koelega A, van Pareden Y, Sas T, et al. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. Horm Res 2003; 60: 113–114.
15. Lebl J, Koloušková S, Průhová Š, et al. Léčba růstovým hormonem – historie, současnost a budoucnost. Farmakoter Rev 2017; 2: 224–230.
16. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, et al. Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: three years of longitudinal data in prepubertal children and adult height data from the KIGS database. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1702–1711.
17. Ranke M, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. Acta Paediatr 1996; 417: 18–26.
18. Donaldson M. Growth hormone therapy in Turner syndrome – current uncertainties and future strategies. Horm Res 1997; 48: 35–44.

Mgr. Aneta Kodytková

Pediatrická klinika 2. LF UK

a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: aneta.kodytkova@fnmotol.cz

inzerce ▼

Inzerce A201000508

50 let na trhu

KINEDRYL®
Léčivý přípravek k předcházení a léčbě kinetózy.

www.noventis.cz
www.kinedryl.cz

Noventis®
KINEDRYL®
25 mg | 30 mg tablety | moxastini teodas | coffeinum anhydricum

10 tablet | Perorální podání.
Jedna tableta obsahuje moxastini teodas 25 mg a coffeinum anhydricum 30 mg.
Obsahuje monohydrát laktózy.
Další údaje naleznete v příloze informací.
Výdej léčivého přípravku možný bez lékařského předpisu.

Zkrácená informace o přípravku KINEDRYL® 25 mg/30 mg tablety:

Léčivé látky: 1 tableta obsahuje moxastini teodas 25 mg a coffeinum anhydricum 30 mg. **I Indikace:** léčba dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let. Používá se k profylaxi a léčbě kinetózy (nevolnost při jízdě autem, letadlem, vlakem, lodí) a terapii vertiga, nauzey a vomitu při vestibulárních poruchách. Antivertiginózní účinek se využívá při léčbě Meniérových chorob. **I Dávkování a způsob podávání:** dávkování a doba léčby jsou individuální a závislí na indikaci, klinickém obrazu a citlivosti pacienta. Dospělí: 1 tableta 60 minut před začátkem cesty. Při dlouhotrvajícím cestování stačí podávat 1/2 – 1 tabletu v intervalu 2 – 3 hodin. V terapii akutně vzniklé kinetózy se užívají 2 tablety jednorázově, při nedostatečném účinku potom v intervalech 30 minut 1/2 – 1 tabletu až po maximálně 4 tablety. Při náhlém zvracení je účinnější počáteční dávka 2 tablet nepodávat nejednou, ale rozdělenou do 4 dávek v intervalu několika minut. Děti do 15 let: Dětem ve věku 2 – 6 let se podává 1/4 tablety, ve věku 6 – 15 let 1/4 – 1/2 tablety. První dávka se užívá 60 minut před začátkem cesty, při dlouhotrvajícím cestování se může podání dvakrát zapakovat v intervalu 2 – 3 hodin. Děti do 2 let: Přípravek Kinedryl se nesmí podávat dětem do 2 let. **Meniérová choroba a další vestibulární poruchy:** Dospělí ležící pacienti užívají 2 – 4 tablety 2 – 3 krát denně. U ostatních se po jídle užívá 2 tablety denně. Tabletu je potřebné zapít dostatečným množstvím tekutiny. **I Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC, akutní intoxikace léky tlumícími CNS, terapie inhibitory MAO včetně období 14 dní po jejich ukončení, glaukom, retence moči při obstrukci močových cest, hypertrofie prostaty, obstrukce trávicího systému, ulcerózní kolitida, gravidita a laktace, děti ve věku do 2 let. Kinedryl není vhodný ve všech případech, kde je nežádoucí úrava a ospalost. Opatrnost je třeba u epilepsie. **I Zvláštní upozornění:** Současným užitím alkoholu a léků s tlumivým účinkem se zvyšují tlumivé účinky přípravku na CNS i při běžném dávkování. Při dlouhodobém užívání je nutno akceptovat snížení účinnosti nepřímých antikoagulantů, je nutné sledovat hemokoagulační parametry, při podávání perorálních antiadiabetik je nutná kontrola glykémie a případná úprava terapie. Zvláštní opatření je potřeba při podání léků pacientům se závažným kardiovaskulárním onemocněním a epilepsi, peptickým vředem, hyperfunkcí štítné žlázy, při těžké poruše funkce jater, při akutních horečnatých stavech, při závažné hypoxii a cor pulmonale. U dětí je možný vznik excitace a výskyt křečí. Starší lidé mají zvýšenou citlivost na anticholinergní účinky přípravku (sucho v ústech, poruchy mluvy), může u nich vzniknout zmatenost, hypotenze, tachykardie, ale i paradoxní excitace reakce. Při vyšších dávkách mohou nastat poruchy srdečního rytmu. Lék může ovlivnit pozitivitu alergenových kožních testů, proto je potřeba Kinedryl několik dní před testy nepodávat. Během terapie přípravkem Kinedryl je třeba vyvarovat se pití alkoholických nápojů. Přípravek může v ojedinělých případech provokovat status epilepticus. Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se závažnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vzájemným nedostatkem laktázy nebo malabsorpční glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **I Interakce:** Lék zvyšuje sedativní účinek jiných centrálně tlumivých látek včetně alkoholu, hypnotik, sedativ a spasmolytik. Moxastin teodát potence antimuskarinový účinek ostatních antimuskarinů jako je atropin a tricyklická antidepresiva. Snižuje účinek nepřímých antikoagulantů, perorálních antiadiabetik, hydantoinů, steroidů a steroidních kontraceptiv. Účinnost léku zvyšují inhibitory monoaminooxidázy a inhibitory acetylcholinesterázy, hypnosedativní působení zvyšuje zejména alkohol, hypnotika, sedativa, neuroleptika a anxiolytika. Účinnost léku snižují barbituráty a pyrazolonové deriváty. Při současném podání kofeinu a sympatomimetik nebo jiných xantinnových derivátů se zvyšují jejich bronchodilatační a nežádoucí účinky. **I Těhotenství a kojení:** kontraindikováno. **I Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Kinedryl ovlivňuje nepřímě pozornost pacienta a jeho schopnost soustředění. Přípravek Kinedryl není určen pro řidiče, piloty letadel a obsluhu strojů. **I Nežádoucí účinky:** poruchy koncentrace, celkový útlum, spavost, slabost, zvýšená podrážděnost a bolest hlavy, paradoxní excitace a zmatenost, zúžené vidění, poruchy akomodace, zvýšení nitroočního tlaku, sucho v ústech, snížení sekrece bronchů, těžkost s močením a retence moči, obstrukce, průjem, nauzea, zvýšení žaludečního refluxu, tachykardie, hypotenze. Velmi vzácné jsou poruchy krvevorbny s agranulocytózou, leukopenií a trombocytopenií, epileptický záchvat, svalové křeče, status epilepticus a kožní přecitlivělost. Starší lidé mají zvýšenou citlivost na anticholinergní účinky přípravku (sucho v ústech, poruchy mluvy), může se u nich vyskytnout sedace, zmatenost, hypotenze, tachykardie, ale i paradoxní excitace reakce. Při vyšších dávkách mohou nastat poruchy srdečního rytmu (viz bod 4.4). Zvláštně u mladších dětí může dojít k paradoxní excitaci a vzácně i ke vzniku epileptických paroxysmů. Frekvence nežádoucích účinků viz. úplný souhrn SPC. **I Předávkování:** viz úplný souhrn SPC. **I Uchování:** uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **I Druh obalu a velikost balení:** blister PVC/Al, krabička. Velikost balení 10 tablet. **I Držitel rozhodnutí o registraci:** Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika. **I Registrací číslo:** 207/195/69-S/C. **I Datum první registrace:** září 1969 **I Datum prodloužení registrace:** 15.12.2010 **I Datum revize textu:** 1. 3. 2016

Výdej léčivého přípravku není vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než léčivý přípravek doporučíte nebo předepíšete si, prosím, pečlivě přečtěte úplný souhrn údajů o léčivém přípravku.

Podrobnější informace jsou dostupné také na adrese: Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika, www.noventis.cz.