

THE ADULT GROWTH HORMONE MULTICENTRIC RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY (AGHROS): BILANCIO CLINICO DEL MONITORAGGIO BIENNALE DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA CON RHGH GIORNALIERO TRAMITE EASYPOD™

Edoardo Vergani¹, Carmine Bruno¹, Claudia Giavoli^{2,3}, Matteo Spaziani⁴, Maura Arosio^{2,3}, Andrea M. Isidori⁴, Alfredo Pontecorvi¹ and Antonio Mancini¹

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

²Unità di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Salute di Comunità, Università di Milano, Milano, Italia

⁴Sezione di Patofisiologia Medica e Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma La Sapienza, Roma, Italia

Corresponding Author: edoardo.vergani@outlook.it

INTRODUZIONE e SCOPO

La scarsa **aderenza** al trattamento con ormone della crescita umano ricombinante (**rhGH**) è universalmente riconosciuta come uno dei principali fattori ostacolanti il raggiungimento dei risultati clinici attesi nel trattamento del deficit di GH nell'adulto (**aGHD**). È noto, infatti, che l'aderenza al trattamento è correlata ai livelli di IGF-1 e, conseguentemente, al raggiungimento di migliori outcome in termini di qualità della vita, metabolismo osseo, gluco-lipidico e di riduzione del rischio cardiovascolare. Il dispositivo elettronico **Easypod™** (Merck KGaA, Darmstadt, Germania) consente la somministrazione di rhGH giornaliero (Saizen®) e la contemporanea misurazione oggettiva dell'aderenza. Lo scopo di questo **studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo, di 24 mesi**, è stato di valutare oggettivamente la compliance dei pazienti con aGHD all'rhGH, somministrato mediante dispositivo Easypod™. Inoltre, lo studio mirava a confrontare le risposte biochimiche dei pazienti aderenti e non aderenti.

MATERIALI e METODI

Un numero complessivo di 43 pazienti (28 femmine e 15 maschi) affetti da aGHD è stato reclutato nello studio. I pazienti provenivano da tre diversi centri (Roma: Gemelli, Umberto I; Milano: Cà Granda). Il deficit di GH è stato diagnosticato mediante GHRH (50 µg ev) + arginina (0,5 g/Kg), con un picco di risposta GH <11 µg/L per soggetti con BMI <25 kg/m², <8 µg/L per soggetti con BMI compreso tra 25 e 30 kg/m² e <4 µg/L per individui con un BMI > 30 kg/m². I pazienti sono stati testati secondo le attuali linee guida o in presenza di forte sospetto clinico. L'eziologia del deficit di GH è stata accertata mediante RMN; i pazienti che mostravano un RMN negativa sono stati classificati nella categoria GHD idiopatico. Il test dinamico è stato ripetuto due volte nei casi idiopatici per confermare la diagnosi. L'aderenza al trattamento è stata definita come la percentuale di iniezioni somministrate correttamente durante il periodo di osservazione rispetto al numero totale di iniezioni previste. Tutti i pazienti sono stati valutati, al tempo 0, a 12 mesi e a 24 mesi, per IGF-1, glucosio, insulina, indice HOMA e QUICKI, colesterolo totale/LDL/HDL e trigliceridi. Lo standard deviation score (SDS) di IGF-1 è stato calcolato secondo kit.

L'età media ±DS era di 54,1 ± 10,42 anni con un BMI medio ±DS di 27.3±6.2 kg/m². La dose media di rhGH è stata di 0.28±0.1 mg/giorno per le femmine e di 0.25±0.05 mg/giorno per i maschi. Il 28% dei pazienti risultava naïve alla terapia, contro il 72% dei pazienti già in terapia. Le eziologie del GHD erano le seguenti: post-chirurgico (38%), sella vuota (23%), idiopatico (21%), vascolare (7%), childhood-onset (2%), altro (9%). La popolazione secondo BMI si divideva in 35% normopeso, 32.5% sovrappeso, 32.5% obesi.

Note Bibliografiche

1. Molitch et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* - 2011
2. Mancini et al. Relevance of adherence monitoring in adult patients with growth hormone deficiency under replacement therapy: Preliminary monocentric data with Easypod™ connect. *Front Endocrinol* - 2019
3. Rosenfeld et al. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving GH therapy. *Endocr Pract* - 2008

RISULTATI

L'aderenza alla terapia (figura 1) è risultata maggiore nelle pazienti di sesso femminile sia a 12 che a 24 mesi, sebbene le differenze non siano statisticamente significative (p=0.08 e p=0.1). Non sono state riscontrate differenze in termini di profilo lipidico e glucidico in corso di terapia.

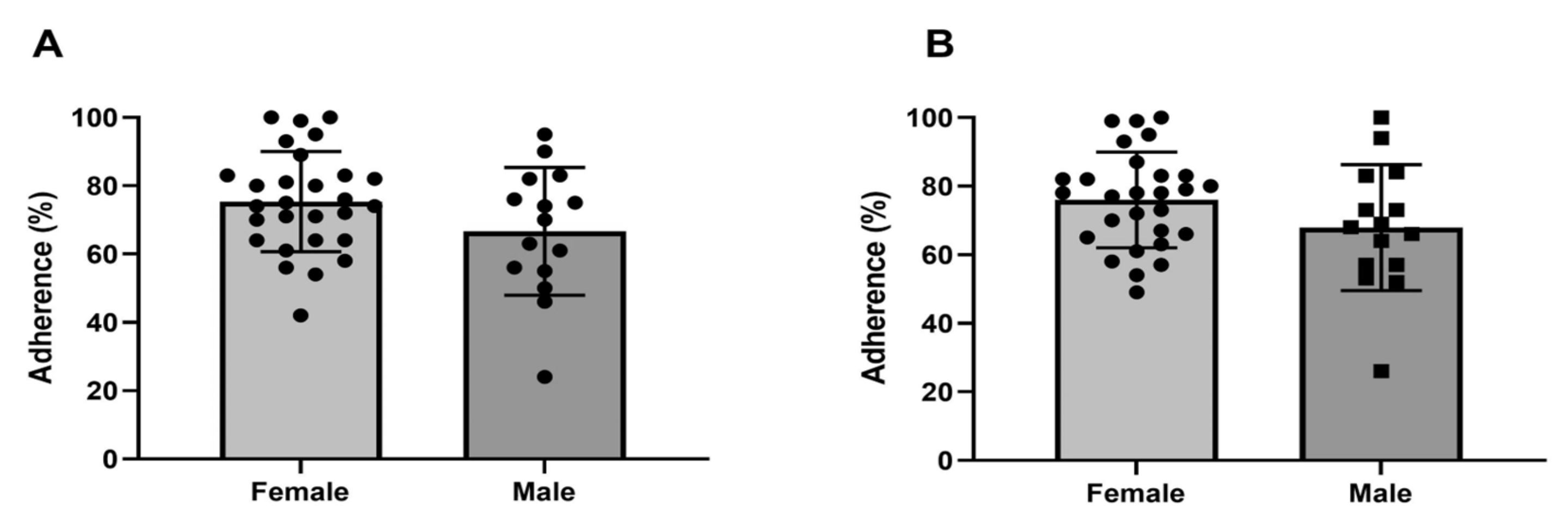


Figura 1. Aderenza secondo sesso a 1 e 2 anni di follow-up.

A. Aderenza nei diversi generi a 1 anno. B. Aderenza nei diversi generi a 2 anni.

Al fine di analizzare potenziali variabili anamnestiche in grado di influenzare l'aderenza a rhGH, è stata eseguita un'analisi di regressione multipla. È emerso che sia (figura 2) la frequenza di somministrazione ($\beta = 0,123$; 95% I.C. 0,077-0,169 p=0,0001) che il numero di terapie ($\beta = 0,019$; 95% I.C. -0,035 - -0,003; p=0,02) erano significativamente associati alla compliance durante il periodo di valutazione di due anni.

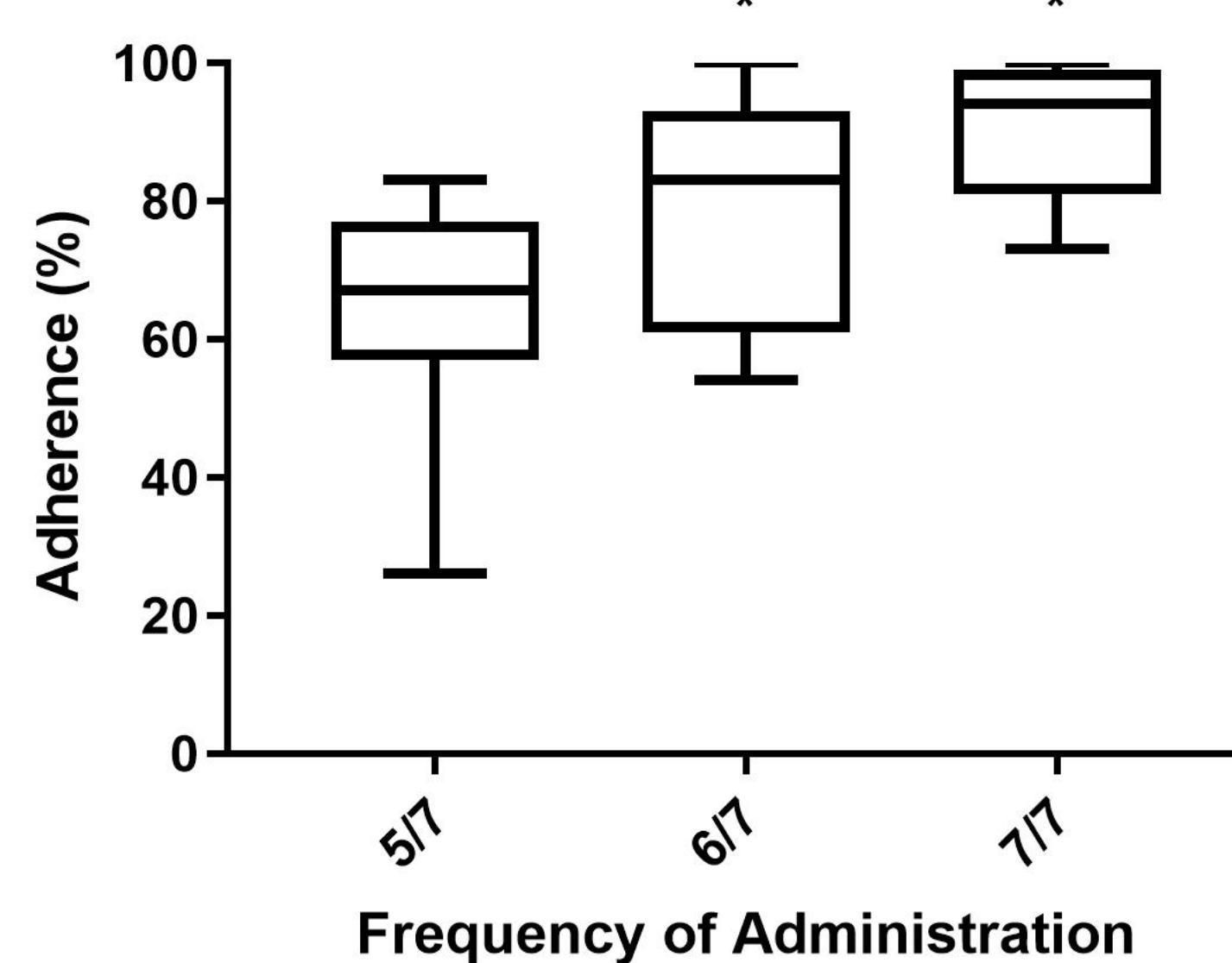
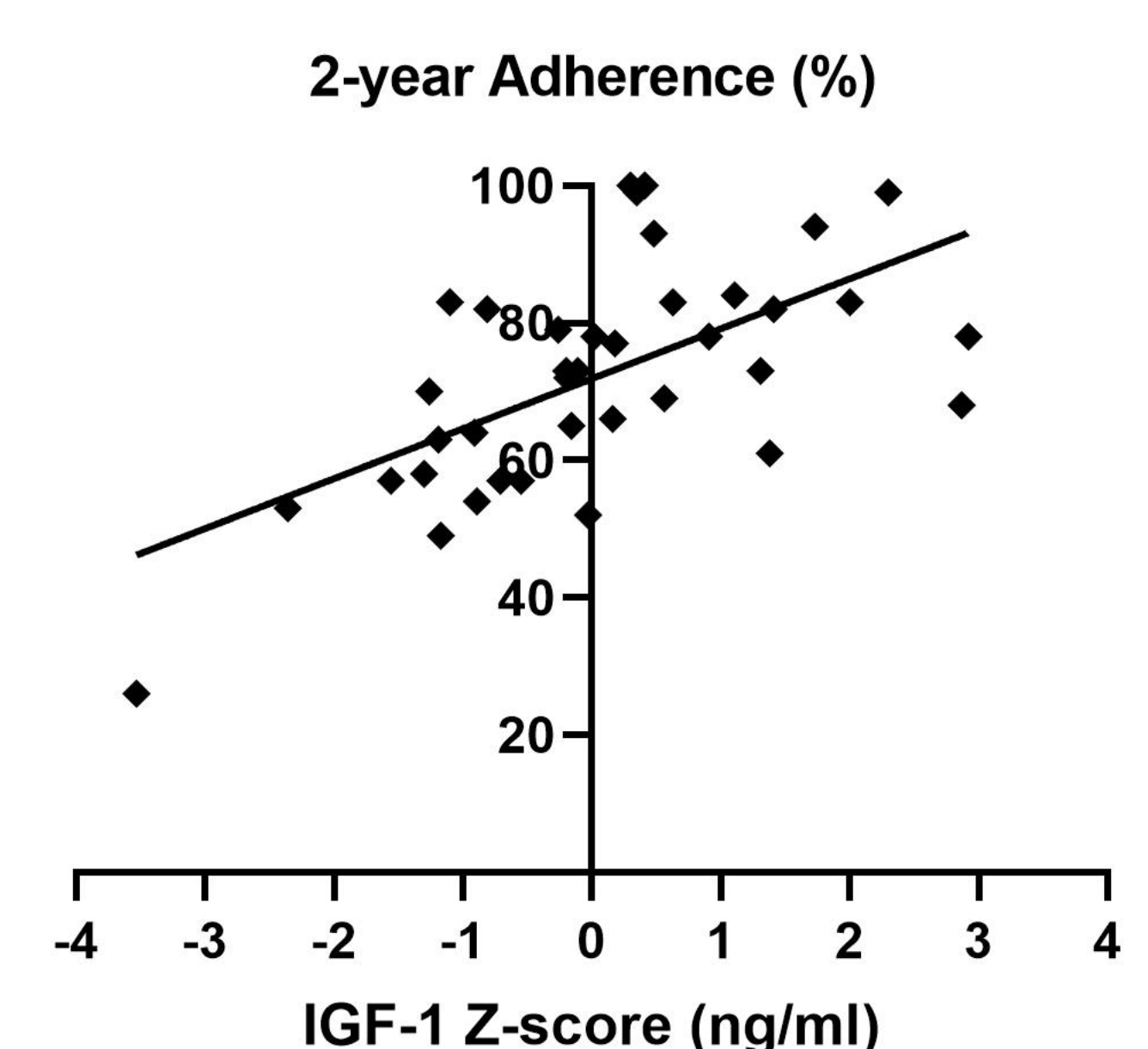


Figura 2. Box plot dell'aderenza alla terapia secondo la diversa schedule di terapia. I pazienti che hanno aderito ad un programma di somministrazione di rhGH di 6 giorni a settimana e 7 giorni su 7, hanno mostrato una maggiore aderenza rispetto a quelli con un programma di somministrazione di 5 giorni a settimana.

È stata rilevata una significativa e forte correlazione diretta tra aderenza e IGF-1 SDS (z-score) durante i due anni di follow-up (Figura 3).

Figura 3. Correlazione tra aderenza e IGF-1 z-score dopo due anni di osservazione. p < 0.05, Pearson = 0.61



DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

La compliance alla terapia con rhGH rimane tuttora un problema. Nell'aGHD l'aderenza è correlata all'efficacia della terapia. Negli ultimi anni sono stati compiuti diversi sforzi per rafforzare la compliance dei pazienti: nuovi dispositivi, GH long acting e utilizzo di sistemi di e-health. L'uso di Easypod™ e dell'ecosistema digitale ad esso connesso potrebbe essere utile per gestire meglio questi pazienti in modo da ottenere migliori risposte terapeutiche.