

Załącznik nr 11
do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ
z dnia 10 października 2011 r.

Nazwa programu:

LECZENIE PRZEDWCZESNEGO DOJRZEWANIA PŁCIOWEGO U DZIECI

ICD-10 E 22.8 Przedwczesne dojrzewanie płciowe

Dziedzina medycyny: Endokrynologia dziecięca

I. Cel programu:

1. zahamowanie progresji lub remisja klinicznych objawów dojrzewania płciowego,
2. zwolnienie tempa wzrastania,
3. zwolnienie tempa dojrzewania kośćca,
4. zmniejszenie stężenia gonadotropin w surowicy do wartości charakterystycznych dla okresu przedpokwitaniowego,
5. zmniejszenie objętości jąder albo jajników i macicy w badaniu USG.

II. Opis problemu medycznego:

Przedwczesne dojrzewanie płciowe (PD) zdefiniowano jako wystąpienie objawów dojrzewania przed 8 r. ż. u dziewczynek i przed 9 r. ż. u chłopców.

Charakteryzuje się:

- a) rozwojem drugorzędowych cech płciowych,
- b) zwiększeniem szybkości wzrastania,
- c) przyspieszeniem dojrzewania kośćca,
- d) rozwojem psychoseksualnym i intelektualnym zgodnym z wiekiem chronologicznym.

Przedwczesne dojrzewanie (PD) dzieli się na trzy postacie o odrębnym patomechanizmie: PD GnRH-zależne (GPD), PD GnRH-niezależne i łagodne warianty przedwczesnego dojrzewania: *thelarche praecox*(TP), *adrenarche praecox* (AP), *menarche praecox* (MP).

Przedwczesne dojrzewanie płciowe zależne od gonadoliberyny (GnRH-zależne) charakteryzuje się zwiększeniem aktywności podwzgórzowego ośrodka odpowiedzialnego za pulsacyjne wydzielanie GnRH prowadzące do zwiększenia wydzielania gonadotropin przez przysadkę, a w następstwie – steroidów płciowych przez gonady.

Przyczyną przedwczesnego dojrzewania płciowego GnRH-zależnego są:

- a) guzy ośrodkowego układu nerwowego (*hamartoma, glioma, astrocytoma i inne*),
- b) inne zmiany ośrodkowego układu nerwowego (wady rozwojowe, torbiele pajęczynówki, stany pourazowe, pozapalne i inne),
- c) wcześniejsze osiągnięcie dojrzałości tkanek obwodowych w wyniku przedwczesnego dojrzewania płciowego GnRH-niezależnego (pojawienie się pulsów gonadotropin charakterystycznych dla okresu dojrzewania po osiągnięciu wieku kostnego 12-13 lat),
- d) idiopatyczne (w którym nie udaje się udokumentować przyczyny zaburzeń).

Epidemiologia

Przedwczesne dojrzewanie płciowe GnRH-zależne występuje znacznie częściej u dziewcząt niż u chłopców (od 4:1 do 8:1). Idiopatyczne przedwczesne dojrzewanie płciowe stwierdza się w 70-90% u dziewcząt i tylko w 10-30% u chłopców. Najczęściej początek objawów przypada pomiędzy 5 a 7 rokiem życia. W Polsce liczbę nowych przypadków szacuje się na 50 rocznie.

III. Opis programu:

Program polega na leczeniu podwzgórzowo – przysadkowego przedwczesnego dojrzewania płciowego w celu zwolnienie tempa wzrastania oraz zahamowania występowania objawów klinicznych choroby.

1. Substancje czynne finansowane w ramach programu: leuprorelina i triptorelina

Opis działania leku

Leczeniem z wyboru w terapii przedwczesnego dojrzewania płciowego jest stosowanie substancji będących analogami GnRH o działaniu agonistycznym w stosunku do receptora GnRH. Charakteryzują się one około 150-krotnie silniejszym efektem działania w stosunku do natywnego hormonu, jak również przedłużonym czasem działania. Po krótkotrwałym pobudzeniu wydzielania gonadotropin następuje zahamowanie ich produkcji w efekcie ujemnej autoregulacji zawartości receptora GnRH przez analog. Utrata receptora powoduje zanik wrażliwości komórek gonadotropowych przysadki zarówno na analog, jak i na endogenne hormon. Zahamowanie czynności gonadotropinowej przysadki powoduje wtórne zahamowanie czynności gonad i w konsekwencji zmniejszenie wydzielania steroidów płciowych. Omawiany efekt jest w pełni odwracalny po zaprzestaniu terapii.

Leuprorelina

Octan leuproidu, agonista hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (FSH-RH, LH-RH) wywiera silne działanie hamujące na wydzielanie gonadotropin. U dzieci

z przedwczesnym pokwitaniem pochodzenia podwzgórzowo – przysadkowego dochodzi do zmniejszenia wydzielania gonadotropin, również po stymulacji GnRH, do poziomu obserwowanego przed okresem dojrzewania. U chłopców następuje zmniejszenie wydzielania testosteronu, u dziewcząt estradiolu. Pozwala na prawidłowy wzrost oraz rozwój fizyczny i psychiczny. Naturalne dojrzewanie następuje po przywróceniu wydzielania gonadotropin do poziomu charakterystycznego dla okresu pokwitania, po zaprzestaniu leczenia octanem leuprolidu.

Triptorelina

Triptorelina to analog naturalnego hormonu GnRH – gonadoreliny. Zahamowanie nadmiernego wydzielania hormonów gonadotropowych przysadki u obu płci prowadzi do zniesienia piku LH po teście stymulacji LHRH, a w konsekwencji do zahamowania wydzielania estradiolu lub testosteronu i do poprawy stosunku wieku wzrostowego do wieku kostnego.

2. Kryteria włączenia do programu:

- przedwczesne dojrzewanie płciowe typu ośrodkowego u dzieci (objawy dojrzewania płciowego u dziewcząt poniżej 8 r. ż., u chłopców poniżej 10 r. ż.) ustalone na podstawie badań laboratoryjnych i obrazowych oraz badania klinicznego,
- wczesne dojrzewanie płciowe z dużą akceleracją wzrostu kostnego i niskim przewidywanym wzrostem docelowym.

3. Schemat podawania leków:

Leuprorelina

Co 4 tygodnie podskórnie lub domięśniowo. Jeśli nie osiągnięto zahamowania wydzielania hormonów, dawkę leku należy stopniowo zwiększać o 3,75 mg, co 4 tygodnie. Dawka ta stanowić będzie dawkę podtrzymującą. Każdorazowo należy zmienić miejsce wstrzyknięcia (skóra brzucha, pośladki, udo).

masa ciała	dawka	liczba wstrzyknięć	dawka całkowita
≤ 25 kg	3,75 mg x 2	1	7,5 mg
> 25 do 37,5 kg	3,75 mg x 3	2	11,25 mg
> 37,5 kg	3,75 mg x 4	2	15 mg

Triptorelina

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg zwykle podaje się domięśniowo połowę zawartości ampułki 3,75 mg co 28 dni. U dzieci o masie ciała przekraczającej 20 kg zwykle podaje się zawartość 1 ampułki 3,75 mg co 28 dni.

Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.

4. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

a) monitorowanie leczenia.

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

- osiągnięcie przez świadczeniobiorcę wieku chronologicznego właściwego dla wystąpienia cech dojrzewania płciowego,
- stwierdzenie określonego zaawansowania wieku kostnego: powyżej 13 lat,
- zmniejszenie tempa wzrastania poniżej dolnej granicy normy dla okresu prepubertalnego (4 cm/rok).

6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.

Załącznik nr 1 do programu

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) stężenie β -gonadotropiny kosmówkowej (β -HCG);
- 2) stężenie estradiolu;
- 3) stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu;
- 4) stężenie 17-hydroksyprogesteronu;
- 5) stężenie testosteronu;
- 6) test stymulacyjny na wydzielanie LH i FSH;
- 7) stężenie luteotropiny;
- 8) stężenie folikulotropiny;
- 9) stężenie prolaktyny;
- 10) profil steroidów w moczu (w zależności od potrzeby w określonych przypadkach);
- 11) badanie RTG lewej dłoni i nadgarstka w celu oceny wieku kostnego;
- 12) badanie USG narządów miednicy i nadnerczy;
- 13) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny głowy (układu podwzgórzowoprzysadkowego) w celu wykluczenia guza wewnątrzczaszkowego;
- 14) pomiar wzrostu i masy ciała, należy określić dotychczasowy przebieg wzrastania, dokonać oceny wzrostu rodziców, obliczyć wzrost docelowy dziecka;
- 15) należy ocenić obecność cech płciowych i stadium dojrzewania płciowego według skali Tannera-Marschalla.

2. Monitorowanie leczenia

Po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub po zmianie dawkowania:

- 1) LH;
- 2) FSH;
- 3) oznaczyć występowanie cech płciowych według kryteriów Tannera-Marschalla.

Co 12 miesięcy należy wykonać badanie stanu kośćca RTG lub rezonansu magnetycznego celem oceny wieku kostnego.