

# Taiwan Pediatric and Endocrinology Expert Meeting: GH Treatment Optimization with Patient Journey



## 背景說明

### 台灣

目前小兒身材矮小問題，在 GHD (Growth Hormone Deficiency) 已有明確健保規範。事實上，專科醫師們在臨床上遇到為數不少的 ISS (Idiopathic Short Stature) 患者，然而，針對 ISS 仍未有明確共識。2020 年底，台灣精準兒童健康協會 (TPCHA) 在全台進行初步訪談，訪談對象橫跨北中南共有 14 位資深臨床醫師。以期了解醫師們對於 ISS 在單用生長激素 (GH) 治療下，治療方式、調整劑量和療效反應的看法。2021 年 9 月，TPCHA 於台中召開專家會議，將這份訪談結果及國外治療指引\*分享給與會醫師，針對及早治療的時間與條件、起始治療劑量、治療完成時間、療效反應定義、劑量調整討論，並透過 1 – 10 分 (分數越高，共識度越好) 投票量化共識度，徵詢在場專家的看法，期待為將來台灣 ISS 治療方針凝聚共識。

\*Drug and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society, US & Canada, 2017  
\*Growth Hormone Research Society consensus guideline, Australia, 2019  
\*Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology, Korea, 2020

### 國際

ISS 的臨床診斷必須排除所有其他可能造成身材矮小的問題。文獻指出將近 60 – 80 % 的身材矮小患者被歸類於 ISS 中。全球僅少數國家有此適應症，例如美國與韓國。ISS 治療可從 5 歲開始，起始治療主要依據以下三個條件：

- (1) 骨齡相對實際年齡在 2 SD (standard deviation) 內
- (2) 身高小於 2.25 SDS (standard deviation score)
- (3) 骨板仍有成長空間



## 飲食與生活習慣

大多數醫師皆表示，追蹤患者半年的飲食、生活習慣及睡眠 (一般建議於 9-10 點前入睡)，是進入治療前的必要條件。與會醫師提及，成長狀況是由種種因素造成。因此盡可能蒐集臨床數據，對於臨床判斷很有幫助。例如使用數位醫療設備 (inBody) 分析身體組成，了解孩童是否存在營養不均衡等問題。台灣現行治療指引以生長速率  $< 4$  cm/year 為治療門檻，醫師們認為每個小孩的生長速率不一樣，以此為標準難免狹隘，應同時與患者過去的身高生長速率做比較，較為適當。若在追蹤期間，發現身高發展沒有達到該年齡應有的成長率，醫師會考慮進一步治療。



## 及早治療 – 優化治療效益

及早治療是所有專家皆同意的關鍵。目前台灣學齡兒童，大多經由學校篩檢，發現成長不足的問題；生長曲線  $< 3$  percentile 或生長速率  $< 4$  cm/year 的學童會拿到通知單，提醒父母須帶孩子就診。臨床上亦不乏主動就診的案例；學齡前 2 – 3 歲左右的孩子由父母帶至醫院檢查，確實也可以發現一些真的需要接受治療的患者。

研究指出，治療時間延遲，相對預期療效便不理想。治療起始時間 (青春期前開始治療)、患者身高、遺傳身高 (mid-parental height, MPH) 及生長速率都很重要，尤其第一年治療效果好，對於未來身高改善更是關鍵。青春期前開始治療也很重要。



## 及早治療時間與條件討論

關於 ISS 患者在什麼條件下，應建議積極治療的討論，與會專家就以下四個參考點討論：

- (1) The relationship between bone age and chronological age
- (2) Current height
- (3) Growth velocity (cm/year)
- (4) Predicted adult height

多數與會專家提及，對於 ISS 患者，會先以遺傳身高、預測身高 (predicted adult height)、家長與孩童對成長的期待，同時溝通生活及飲食習慣 (lifestyle modification)，再針對骨齡和當下身高 (current height) 與家長討論並做適當評估，配合至少半年的時間追蹤該患者的成長狀況，來決定是否開始治療。追蹤期間觀察到預測身高跟遺傳身高開始有落差，則會根據患者的情況治療。需要注意的是，不同醫師對骨齡的判讀也不一樣。另外，開始追蹤的時間相當關鍵，越晚開始追蹤，觀察及治療的時機便往後推延，可能會因此錯過治療的黃金時期。

### 專家共識

先做生活作息調整，若在追蹤期間，小朋友達到以下任一條件，就可以考慮接受治療：

- (1) 骨齡相對實際年齡在 2 倍 SDS 內
- (2) 於生長曲線圖上，身高小於遺傳身高的 percentile
- (3) 生長速率 < 4 cm/year
- (4) 預測成人身高女 < 153 cm，男 < 165 cm

共識平均分數 9.33/10



### 專家意見

- ▶ 臨床上亦須考量營養均衡跟生活作息；若維生素、礦物質及脂質攝取量失衡，亦可能造成身高不理想。
- ▶ 若治療類別為自費型，父母和患者對於治療的態度也很重要；這可能影響治療時的遵醫囑性與治療時間長度。



## 起始治療劑量

### GHD

目前台灣有明確健保規範 GHD 的起始治療劑量；多數醫師從最低起始劑量 0.18 mg/kg/week 開始治療；若患者療效不理想，則會逐漸提高劑量。美國與加拿大國際治療指引 (PES)，建議起始劑量可視患者疾病嚴重度，以 0.16 - 0.24 mg/kg/week 開始治療。



## ISS 患者

臨床醫師用於 ISS 患者的 GH 劑量一般較 GHD 患者高；台灣 ISS 患者的治療以 0.25 mg/kg/week 起為多，最高不超過 0.35 mg/kg/week，主要憑經驗而定。PES 的經驗是介於 0.24 - 0.47 mg/kg/week。

部分醫師認為，若一開始 IGF-1 數值偏低，則會選用高劑量進行治療；若 IGF-1 在中間值，會選擇低劑量，待後續治療追蹤後再決定是否提高劑量。另外，亦有少數醫師提醒，高劑量治療過程中，也要持續觀察患者生長及各項生化數據指標，避免副作用的發生，如頭痛等問題。

### 專家共識

ISS 患者使用 GH，一般建議起始劑量為 0.18 - 0.35 mg/kg/week，並參考 IGF-1 數值來調整劑量。

共識平均分數 9.63/10

### 專家意見

- ▶ 依據 GH 激發試驗數值 (GH stimulation test) 可協助判斷起始劑量。現行台灣健保條件，若 GH < 7 ng/ml 則可給付，健保劑量範圍為 0.18 mg/kg/week。若 GH > 10 ng/ml 則可考慮使用 0.25 mg/kg/week；最高到 0.3 - 0.35 mg/kg/week。
- ▶ 部分醫師會參考荷蘭起始劑量 0.05 mg/kg/day；若孩童治療後的療效反應不如預期，會再考慮逐漸提高劑量至 0.07 mg/kg/day。
- ▶ 治療過程中需追蹤後續反應，監測各種生化數值，以避免因 IGF-1 過高而產生可能的副作用。

## 治療完成時間討論

持續追蹤患者的身高與各種參考數值是臨床醫師調整治療的重要參考。多數醫師表示，最重要是以骨齡跟生長速度來看孩童是否還有生長空間，是否已經達到預測身高；其次，醫師會尊重父母本身的意願跟經濟狀況。

### 專家共識

ISS 患者在以下任一條件可以考慮停止治療：

- (1) 生長速率 < 2 cm/year
- (2) 男生骨齡接近 16 歲，女生骨齡接近 14 歲
- (3) 接近預測身高 (男生遺傳身高以  $\pm 7.5$  cm，女生預測身高以  $\pm 6$  cm 計算下)

共識平均分數 9.6/10

## 療效反應定義

國際研究指出，ISS 在 GH 治療 4 - 7 年間可以有 3.5 - 7.5 cm 的成長效果；一般而言，青春期的治療效果就沒那麼好。治療年齡越大，療效越差。關於療效反應，治療第一年後生長速率 < 2 cm/year 即為與會專家們在定義療效反應不好時的基本共識。療效反應不好，會先嘗試增加劑量。

### 專家共識

青春期前孩童，若治療前後身高增加速率未達 2cm/year，即為療效反應不好。

共識平均分數 9.6/10

### 專家意見

- ▶ 過去治療經驗，一般連續 GH 治療 3 年下，逐年生長速率可為第一年 8 – 10 cm，第二年 6 – 8 cm 及第三年 6 cm。第一年療效最重要，應達到 8 – 10 cm。

## 劑量調整討論

臨床醫師們會透過了解患者的生活型態、定期追蹤體重和骨齡，及觀察 IGF-1 數值來決定如何劑量。每次回診會依據體重調整劑量，部分醫師大概每 3 – 6 個月會檢測一次 IGF-1 數值，確保 IGF-1 都有在該年齡間的正常範圍內。

如果治療效果不好，會評估是否需要增加劑量。值得注意的是，好的療效反應往往也與遵醫囑性有關。

### 專家共識

若療效不佳，則依體重及 IGF-1 變化來調整劑量。

共識平均分數 9.7/10



### 專家意見

- ▶ 若療效反應不佳，可以監測每 3 – 6 個月 IGF-1 數值及體重變化情況來調整 GH 劑量；以 0.18 – 0.35 mg/kg/week 區間中做治療。國際治療指引也說明，監測遵醫囑性，對於幫助患者療效十分重要。

## 遵醫囑性的重要性

GH 整體注射率 (遵醫囑性) 需達 85 %，且維持至少 2 – 3 年治療，才能達到好的療效反應。目前已有數位醫療可以輔助監測遵醫囑性。醫師們須盡早說明可能的預期身高與費用，幫助父母及孩童建立治療信心。

#### MODERATOR

朱德明 醫師 (三軍總醫院)

蘇本華 醫師 (中山醫學大學附設醫院)

#### EXPERT (依姓氏筆畫排列)

牛道明 醫師 (台北榮民總醫院)

王仲興 醫師 (中國醫藥大學附設醫院)

林逸首 醫師 (衛生福利部臺南醫院)

侯家瑋 醫師 (國泰綜合醫院)

許嘉琪 醫師 (台中榮民總醫院)

溫美紅 醫師 (醫惠醫院)

楊晨 醫師 (愛群中西醫診所/北醫)

趙美琴 醫師 (彰化基督教醫院)

## 未來計畫

青春期治療相關議題，如男生和女生骨板閉合多久前治療較合適，將於下次專家會議探討。因為骨板閉合時機，會需要考量到骨齡 > 實際年齡 (BA > CA) 及骨齡 = 實際年齡 (BA = CA) 治療狀態。這些往往會牽涉到青春期治療與 GH 和性腺激素釋放素促進劑 (GnRHa) 合併用藥等問題；同時部分 ISS 患者亦有可能會合併用藥治療，因此這些內容將會於下次專家會議時進一步討論。