

PŮVODNÍ PRÁCE

Dlouhodobě působící růstový hormon – první rok zkušeností z každodenní praxe

Long-acting growth hormone – the first year real-life experience

Jan Lebl¹, Irena Aldhoon Hainerová², Jana Černá³, Eva El-Labibidi², Stanislava Koloušková¹, Ivana Kotvalová⁴, Olga Magnová⁵, Dana Novotná⁵, Barbora Obermannová¹, Renata Pomahačová⁶, Štěpánka Průhová¹, Ondřej Souček¹, Jiří Strnadel³, Marta Šnajderová¹, Zdeněk Šumník¹, Jiřina Zapletalová⁷

¹Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Dětská klinika, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁵Pediatrická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Fakultní nemocnice Brno

⁶Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Plzeň

⁷Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Fakultní nemocnice Olomouc

SOUHRN

Lebl J, Aldhoon Hainerová I, Černá J, El-Labibidi E, Koloušková S, Kotvalová I, Magnová O, Novotná D, Obermannová B, Pomahačová R, Průhová Š, Souček O, Strnadel J, Šnajderová M, Šumník Z, Zapletalová J. Dlouhodobě působící růstový hormon – první rok zkušeností z každodenní praxe

Somatrogon (Ngenla®) je prvním růstovým hormonem s dlouhodobým účinkem, který je k dispozici v České republice. Podává se v podkožní injekci jednou týdně. Je indikován pro léčbu pacientů s deficitem růstového hormonu ve věku 3–18 let. Náklady na léčení jsou srovnatelné s růstovým hormonem podávaným každodenně a v centrech pro léčbu růstovým hormonem je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. V průběhu roku 2023, kdy byl poprvé reálně k dispozici, byla léčba somatrogonem zahájena u 166 pediatrických pacientů. Z nich 106 (64 %) bylo převedeno z každodenní léčby, u 60 (36 %) byla léčba nově započata. Medián věku dětí s nově zahájenou léčbou byl 7,2 roku (rozmezí 3,0–14,0). Dívek bylo 24 (40 %), chlapců 36 (60 %). Ze 106 pacientů převedených z každodenní léčby bylo 26 dívek a 80 chlapců (25 : 75 %) s mediánem věku 10,8 roku (rozmezí 3,0–18,0). Předchozí léčba každodenním růstovým hormonem u nich trvala 5,0 roku (medián; rozmezí 0,5–16,0). Pacienti převádění na somatrogon po předešlé léčbě byli podle očekávání starší než ti s nově zahajovanou léčbou přímo somatrogonem ($p < 0,0001$). Mezi převáděnými jsou více zastoupeni chlapci než dívky, a to i ve srovnání s nově zahajovanými pacienty ($p < 0,05$). V kontrolovaných klinických studiích pacienti i jejich rodiče uváděli, že léčba somatrogonem představuje menší zátěž než léčba každodenním růstovým hormonem. Také proto provázejí dlouhodobě působící růstový hormon očekávání, že zvýší adheenci pacientů, zlepší kvalitu jejich života a pomůže optimalizovat klinické výsledky léčby. Zatím stojíme na počátku této cesty a shromažďujeme první zkušenosti z léčby somatrogonem v běžném životě.

Klíčová slova: růstový hormon, somatrogon, deficit růstového hormonu, zkušenost z běžného života

SUMMARY

Lebl J, Aldhoon Hainerová I, Černá J, El-Labibidi E, Koloušková S, Kotvalová I, Magnová O, Novotná D, Obermannová B, Pomahačová R, Průhová Š, Souček O, Strnadel J, Šnajderová M, Šumník Z, Zapletalová J. Long-acting growth hormone – the first year real-life experience

Somatrogon (Ngenla®) is the first long-acting growth hormone marketed in the Czech Republic. It is administered subcutaneously once weekly and is approved for use in growth hormone deficient patients aged from 3 to 18 years. The treatment costs are similar to daily growth hormone and a full reimbursement is guaranteed in centers for growth hormone therapy. Within 2023, the first year of a full availability of somatrogon, treatment was initiated in 166 pediatric patients. Of these, 106 (64%) were transferred from daily injections, and 60 (36%) were newly initiated. Children with newly initiated treatment were aged 7.2 years (median; range 3.0-14.0), and included 24 girls (40%) and 36 boys (60%). Out of 106 patients transferred from daily treatment, 26 were girls and 80 boys (25:75%) and their age was 10.8 years (median; range 3.0-18.0). The duration of previous daily therapy was 5.0 years (median; range 0.5-16.0). As expected, the patients transferred from previous daily injections were older than those with a newly initiated somatrogon therapy ($p < 0.0001$). Boys were overrepresented among the transferred patients even if compared with the newly initiated patients ($p < 0.05$). In previous controlled clinical trials, the patients and their parents confirmed a lower treatment burden when on somatrogon if compared to daily growth hormone. Therefore, long-acting growth hormone is expected to increase treatment adherence, to improve quality of life, and to contribute to better treatment outcomes. Currently, this journey has just started; therefore, we aim to collect the early real-life somatrogon experience.

Key words: growth hormone, somatrogon, growth hormone deficiency, real-life experience

Korespondující autor:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA
 Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
 V Úvalu 84
 150 06 Praha
 jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

Růstový hormon jako purifikovaný extrakt z lidských kadeverálních hypofýz byl poprvé použit k léčbě chlapce s malým vzrůstem v roce 1957.⁽¹⁾ Biosyntetický růstový hormon vyrobený rekombinantní technologií byl uveden na trh v roce 1985, nejdříve jako tzv. methionyl-GH s přídatným methioninovým reziduem a o dva roky později jako autentický lidský růstový hormon.⁽²⁾ Rekombinantní technologie na rozdíl od extrakce umožnila neomezenou produkci; proto se údobí od poloviny 80. let nazývá érou růstového hormonu, kdy začalo být reálně zkoumat jeho využití v řadě nových oblastí – u pomalu rostoucích dětí s různými formami růstové poruchy, ale také u dospělých v několika metabolických indikacích.^(3,4) Vzhledem k poločasů působení a farmakodynamice je nutné lidský růstový hormon podávat podkožně každý den.

Nedávno jsme referovali o vývoji růstového hormonu s prodlouženým účinkem.⁽⁵⁾ Léčba každodenními injekcemi po řadu let během dětství a adolescence představuje pro dítě a jeho rodinu značnou psychosociální zátěž. Ta se akcentuje v době, kdy si dítě a zejména dospívající začíná přát uvolnit způsob života stejně jako jeho vrstevníci a přátelé – přespávat u kamaráda, odjet na několik dní se skupinou spolužáků, nebýt vázán každodenní večerní rutinou podkožní injekce. Také proto při každodenní léčbě postupně klesá adherence a compliance, což způsobuje pokles růstové rychlosti a narušuje konečný efekt mnohaleté léčby.^(6,7) Již po 12 měsících každodenní terapie vynechá některé injekce asi čtvrtina pacientů, po 48 měsících léčby vypustí některé dávky již plná polovina pacientů.⁽⁸⁾ Optimálně adherentní pacienti vyrostou v průměru o 1,8 cm za rok více než pacienti

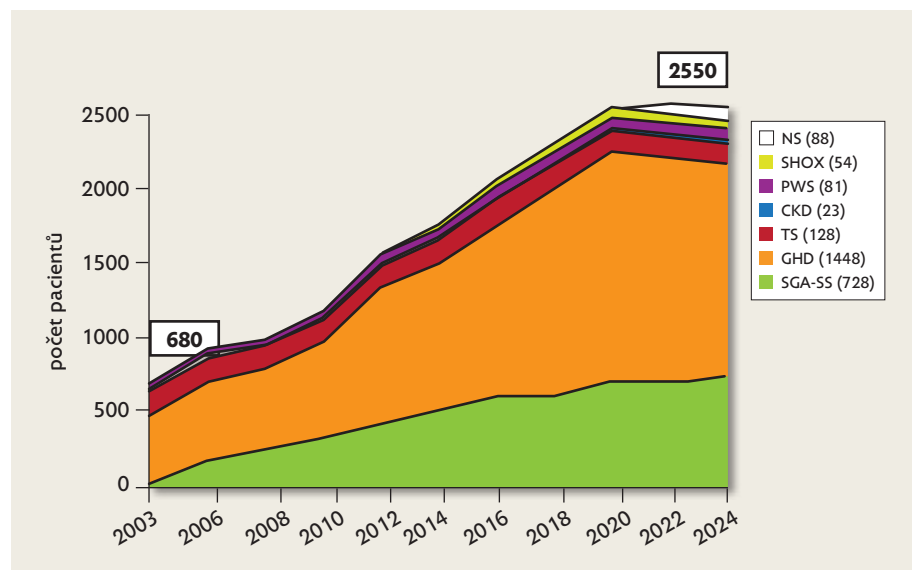
se sníženou adherencí – a to i po korekci na všechny další proměnné.⁽⁹⁾

Somatrogon (Ngenla®) se stal prvním růstovým hormonem s aplikací jednou týdně, který byl registrován Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro použití u dětí. Na základě studií bezpečnosti a účinnosti a po ověření preferencí pacientů^(10,11) byl schválen 14. 2. 2022 pro léčbu dětí s deficitem růstového hormonu ve věku 3–18 let. Všeobecná zdravotní pojišťovna (VZP) vydala rozhodnutí o úhradě 1. 10. 2022 s tím, že náklady na léčbu jsou ekvivalentní s každodenně podávaným růstovým hormonem. První dětské pacienti začali být somatrogonem reálně léčeni na počátku roku 2023. Dlouhodobá účinnost somatrogonu (tzv. non-inferiorita z hlediska působení na růst) byla následně doložena výsledky pokračující observační fáze původní registrační studie, která zahrnovala již pětileté sledování.⁽¹²⁾

Cílem naší observační studie bylo shromáždit údaje o léčbě dětí s deficitem růstového hormonu v průběhu roku 2023 – tedy během prvního kalendářního roku, kdy byl reálně k dispozici paralelně každodenně podávaný růstový hormon a somatrogon – růstový hormon s aplikací jednou za týden.

PACIENTI A METODY

Léčba pediatrických pacientů růstovým hormonem je v České republice soustředěna do 10 center při univerzitních a dalších velkých dětských klinikách, resp. odděleních, která vyváženě pokrývají celé území státu. K 1. 1. 2024 byl v těchto



Obr. 1: Celkové počty dětí a dospívajících na léčbě růstovým hormonem ve všech centrech v České republice mezi roky 2003 (680 pacientů) a 2024 (2550 pacientů) v jednotlivých indikačních skupinách. Aktuální počty pacientů podle indikačních skupin jsou uvedeny v závorkách na pravé straně grafu.

CKD – chronické onemocnění ledvin;
 GHD – deficit růstového hormonu;
 NS – syndrom Noonanové; PWS – syndrom Pradera-Williho; SGA-SS – děti narozené malé na svůj gestační věk s malou výškou v dětství; SHOX – deficit SHOX; TS – Turnerův syndrom

centrech podáván růstový hormon celkem 2550 dětem a dospívajícím v sedmi indikačních skupinách. Z nich 1448 dětí a dospívajících bylo zařazeno do indikační skupiny deficit růstového hormonu. Obr. 1 znázorňuje strukturu příjemců růstového hormonu podle indikačních skupin a vývoj jejich počtů na území České republiky v průběhu více než 20 let – mezi roky 2003 a 2024.

Sedm z deseti center pro pediatriickou léčbu růstovým hormonem se zapojilo do retrospektivní observační studie, ve které byl hodnocen první rok zkušeností s dlouhodobě působícím růstovým hormonem somatrogen (Ngenla®). Těchto 7 center sleduje a léčí 84 % všech evidovaných pacientů na pediatriické léčbě růstovým hormonem v České republice.

K 1. 1. 2024 bylo na sedmi pracovištích léčeno růstovým hormonem celkem 1222 dětí v indikační skupině deficit růstového hormonu (GHD), pro kterou je Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválena jako možná alternativa léčba somatrogenem. Z nich 158 začalo léčbu v průběhu roku 2023 a celkem 1064 dříve – tedy před počátkem roku 2023.

Cílem studie bylo zjistit:

- jaké jsou preference lékařů center při rozhodování o volbě přípravku (každodenní růstový hormon versus somatrogen) při nově zahajované léčbě deficitu růstového hormonu;
- jaká kritéria volí lékaři center při rozhodování o převedení z klasického každodenně podávaného růstového hormonu na somatrogen u dlouhodobě léčených pacientů.

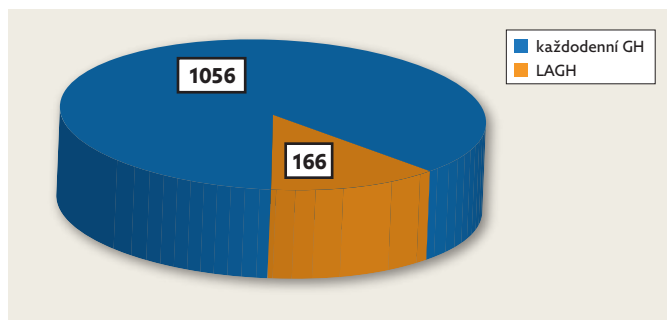
Ve formě standardizovaného dotazníku jednotlivá pracoviště uvedla v anonymizované podobě celkový počet, věkovou strukturu a pohlaví pacientů s deficitem růstového hormonu, u kterých v průběhu roku 2023 zahájila léčbu somatrogenem a léčbu klasickým růstovým hormonem s každodenní aplikací, a počet, věkovou strukturu a pohlaví pacientů s deficitem růstového hormonu léčených již z předešlého období, u kterých se v průběhu roku 2023 změnila léčba klasickým růstovým hormonem s každodenní aplikací na léčbu somatrogenem.

Pro statistické porovnání věku jednotlivých skupin pacientů byl použit nepárový t-test a Mann-Whitneyův test. Pro porovnání četnosti pohlaví v jednotlivých skupinách byl použit χ^2 test.

VÝSLEDKY

V průběhu roku 2023 byla léčba somatrogenem zahájena u 166 pediatriických pacientů s deficitem růstového hormonu (obr. 2). Z nich 106 (64 %) bylo převedeno z každodenní léčby, u 60 (36 %) byla léčba nově zahájena.

U čtyř z 60 nově zahájených pacientů byla léčba somatrogenem následně na žádost dítěte a/nebo rodiny ukončena a dále pokračovala léčba každodenním přípravkem. Dvě z nich byly děti v předškolním věku s nově zahájenou léčbou; důvodem změny přípravku byla obtížná spolupráce s dítětem při aplikaci přisuzovaná rodinou typu přípravku. U 11letého chlapce, původně léčeného každodenními injekcemi,



Obr. 2: Pediatričtí pacienti s deficitem růstového hormonu léčení každodenní injekcí růstového hormonu (GH) a léčení somatrogenem jednou týdně. Celkové počty v 7 centrech zapojených do retrospektivní analýzy ke dni 1. 1. 2024.

pozorovali rodiče po převedení na injekce jednou za týden změny nálad, které po zpětném převedení na každodenní růstový hormon přestaly být nápadné. U 4leté dívky se septo-optickou dysplazií se po převedení na injekce jednou týdně začaly objevovat stavy hladu, které po převedení zpět na každodenní injekce ustoupily. Jiné nepříznivé účinky při léčbě somatrogenem pozorovány nebyly.

Nově zahajovaná léčba

Při nově zahajované léčbě v průběhu roku 2023 byl ze 158 pacientů s deficitem růstového hormonu u 60 (38 %) nasazen přípravek somatrogen, u 98 (62 %) klasický každodenně podávaný růstový hormon. Z nich pouze jeden byl mladší než 3 roky a nesplnil tedy věkové indikační kritérium pro podávání somatogonu, u ostatních o typu léčby rozhodl lékař společně s rodinou.

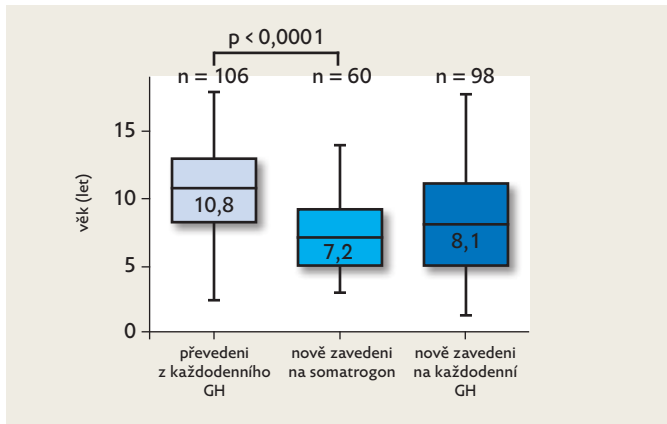
Obě skupiny se nelišily zastoupením pohlaví ani věkem. Medián věku u skupiny, která začala s léčbou každodenním růstovým hormonem, činil 8,1 roku (rozmezí 1,3–18,0). Dívek bylo 34 (35 %), chlapců 64 (65 %).

Medián věku u skupiny začínající léčbu somatrogenem byl 7,2 roku (rozmezí 3,0–14,0). Dívek bylo 24 (40 %), chlapců 36 (60 %) (obr. 3, 4).

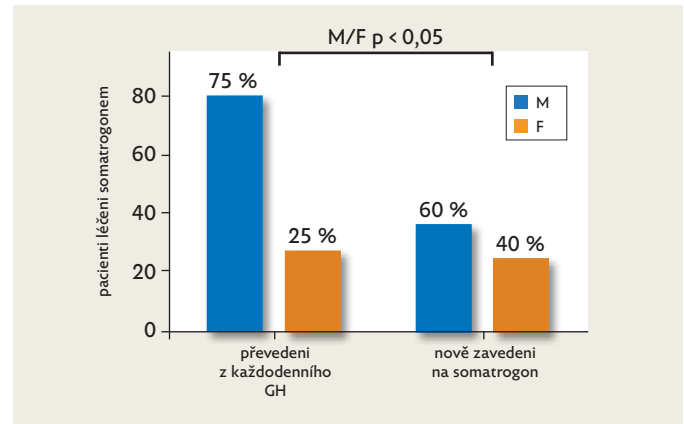
Převádění dlouhodobě léčených pacientů

Celkem 1064 pacientů s deficitem růstového hormonu pokračovalo v léčbě zahájené před počátkem roku 2023. Z nich bylo v průběhu roku 2023 převedeno na somatrogen 106 (10 % všech léčených).

Z těchto 106 pacientů bylo 26 dívek a 80 chlapců (25 : 75 %) s mediánem věku 10,8 roku (rozmezí 3,0–18,0). Předchozí léčba každodenním růstovým hormonem u nich trvala 5,0 roku (medián; rozmezí 0,5–16,0). Tyto údaje potvrzují očekávanou skutečnost, že pacienti převádění na somatrogen po předešlé léčbě jsou starší než pacienti s nově zahajovanou léčbou přímo somatrogenem ($p < 0,0001$), ale také fakt, že mezi převáděnými jsou významně více zastoupeni chlapci než dívky, a to i ve srovnání s nově zahajovanými pacienty ($p < 0,05$; obr. 3, 4).



Obr. 3: Věková struktura pacientů s deficitem růstového hormonu, kteří byli v průběhu roku 2023 převedeni z léčby každodenním růstovým hormonem (GH) na léčbu somatrogenem, u kterých byla nově zahájena léčba přímo somatrogenem a u kterých byla nově zahájena léčba každodenním růstovým hormonem.



Obr. 4: Poměr chlapců a dívek ve skupině převáděné z každodenního růstového hormonu (GH) na somatrogen a ve skupině s nově zahájenou léčbou přímo somatrogenem. Ve skupině převáděné z každodenního růstového hormonu na somatrogen jsou významně častěji zastoupeni chlapci.

DISKUSE

Zcela nedávno byly do léčby dětí a dospívajících s deficitem růstového hormonu zavedeny tři nové přípravky s dlouhodobým účinkem, určené k podávání jednou za týden.⁽⁵⁾ Prvním z nich byl somatrogen,⁽¹³⁾ který je u nás v současné době jako jediný k dispozici.

Dlouhodobě působící růstový hormon provázají očekávání, že zvýší adherenci pacientů, zlepší kvalitu jejich života a pomůže optimalizovat klinické výsledky léčby. Zatím stojíme na počátku této cesty. Lékaři se učí vyhledávat vhodné kandidáty pro nový typ léčby, ale také monitorovat její bezpečnost a individuálně upravovat dávkování.⁽¹⁴⁾ Dosud známé údaje, včetně údajů o adherenci, vycházejí z kontrolovaných klinických studií. Zkušenosti z běžného užívání této léčby v každodenním životě zatím mezi publikovanými daty chybí.

Počáteční studie⁽¹⁵⁾ ukázaly, že spokojenost dětí při léčbě dlouhodobě působícím růstovým hormonem byla podobná jako při léčbě přípravkem s každodenním podáváním. Hodnotily ale jen malé skupiny pacientů a nerozlišovaly mezi spokojeností s výsledky léčby – tedy s urychlením růstové rychlosti – a spokojeností s kvalitou života. Teprve cíleně vytvořené strukturované dotazníky zaměřené na posouzení zátěže léčbou přesvědčivě prokázaly přednosti růstového hormonu podávaného jednou za týden.^(16,17)

Naše observační studie shrnuje každodenní praktické zkušenosti se zahajováním léčby somatrogenem v průběhu prvního roku, kdy lékaři, pacienti s deficitem růstového hormonu ve věku 3–18 let a jejich rodiny mohli poprvé svobodně zvolit, kterému typu léčby dají přednost. Plná úhrada z veřejného zdravotního pojištění byla v centrech pro léčbu růstovým hormonem zajištěna u obou typů léčby, rozhodnutí tedy nebylo ovlivněno ekonomickými faktory. K převádění dlouhodobě léčených pacientů mohl přispět výpadek dodávek dvou přípravků z nabídky každodenně podávaného růstového hormonu – možnost pokračovat v jiném

každodenním růstovém hormonu ale zůstávala zcela otevřená.

Výsledky ukázaly, že typickým pacientem, který se po dohodě se svými rodiči a ošetřujícím lékařem rozhodl pro převedení na somatrogen po předchozí léčbě každodenním růstovým hormonem, je chlapec, je mu 10,8 roku (medián) a jeho předchozí léčba každodenními injekcemi trvala 5 let (medián).

Pro děti ve věku 10–12 let se někdy používá označení „pre-teens“. Právě pre-teens jsou rizikovou skupinou z hlediska poklesu compliance a adherence při dlouhodobé léčbě zdravotního problému, který nemá akutní či znepokojivé klinické příznaky.^(18–20) Pre-teens nedokáží správně vyhodnotit význam dlouhodobé soustavné léčby, je pro ně obtížné myslet za hranice momentálního okamžiku, a současně se již chtějí osamostatňovat a negativně vnímají zasahování rodičů do života. Proto může být logické a odůvodněné právě v tomto věku nabídnout rodině převedení na přípravek podávaný jednou za týden, který uvolňuje striktní léčebný režim při zachování účinnosti.

Dva pohledy na nový život po převedení na dlouhodobě působící růstový hormon verbalizovali dva naši pacienti a jejich rodiče: „Je to fakt super. Teprve po převedení na injekce jednou týdně jsme si uvědomili, jak nás předešlá léčba omezovala. Ve čtvrtek ve 20 hodin nám zapípají hodinky a jdeme dát injekci.“ (Roman a jeho rodiče). „Život s týdním je mnohem lepší. Nesmí se na něj ale zapomínat. Mám si dávat injekce ve čtvrtek, někdy si vzpomenu až v sobotu, že jsem zapomněl. To ještě smím injekci dodatečně píchnout. Každodenní injekce – to máte jako čištění zubů. Na to nezapomenete.“ (Marek a jeho maminka).

Podávání injekcí jednou za týden otevírá pro děti s deficitem růstového hormonu novou alternativu léčby. Lékař společně s rodinou mají nyní možnost zvolit způsob léčby, který určitému dítěti či dospívajícímu bude lépe vyhovovat, méně omezí běžný život a přitom zajistí dobrou spolupráci při léčení. |

LITERATURA

1. **Raben MS.** Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 901–903.
2. **Ranke MB.** Clinical experience with authentic recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 325: 90–92.
3. **Reh CS, Geffner ME.** Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin Pharmacol* 2010; 2: 111–122.
4. **Ranke MB, Wit JM.** Growth hormone – past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 285–300.
5. **Lebl J, Toni L, Dankovčíková A, et al.** První zkušenosti s dlouhodobě působícím růstovým hormonem. *Ces-Slov Pediat* 2022; 77 (Suppl 3): S36–S40.
6. **Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, et al.** Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PloS One* 2011; 6: e16223–e16223.
7. **Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, et al.** Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2008; 93: 147–148.
8. **Loftus J, Wogen J, Oliveri D, et al.** Persistence with daily growth hormone among children and adolescents with growth hormone deficiency in the UK. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1014743.
9. **Loftus J, Miller BS, Parzynski CS, et al.** Association of daily growth hormone injection adherence and height among children with growth hormone deficiency. *Endocr Pract* 2022; 28: 565–571.
10. **Fisher DM, Rosenfeld RG, Jaron-Mendelson M, et al.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of MOD-4023, a long-acting human growth hormone, in growth hormone deficiency children. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 324–332.
11. **Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, et al.** Long-acting C-terminal peptide-modified hGH (MOD-4023): Results of a safety and dose-finding study in GHD children. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1578–1587.
12. **Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, et al.** An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogen vs. once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2023; 36: 261–269.
13. **Lamb YN.** Somatrogen: First Approval. *Drugs* 2022; 82: 227–234.
14. **Velazquez EP, Miller BS, Yuen KCJ.** Somatrogen injection for the treatment of pediatric growth hormone deficiency with comparison to other LAGH products. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2024; 19: 1–10.
15. **Brod M, Lee KW, Rasmussen MH.** First report of disease-specific patient-reported outcomes from a randomized phase 2 trial of once-weekly somapacitan versus daily GH in children with GHD. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 71–72.
16. **Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, et al.** Treatment burden of weekly Somatrogen vs daily Genotropin in children with growth hormone deficiency: a randomized Study. *J Endocr Soc* 2022; 6: bvac117.
17. **Loftus J, Quitmann J, Valluri SR.** Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatrogen versus once-daily somatropin. *Curr Med Res Opin* 2024; 40: 175–184.
18. **de Vries YA, de Jonge P, Kalverdiijk L, et al.** Poor guideline adherence in the initiation of antidepressant treatment in children and adolescents in the Netherlands: choice of antidepressant and dose. *Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25: 1161–1170.
19. **Clark NM, Dodge JA, Shah S, et al.** A current picture of asthma diagnosis, severity, and control in a low-income minority preteen population. *J Asthma* 2010; 47: 150–155.
20. **Anderson BJ, Holmbeck G, Iannotti RJ, et al.** Dyadic measures of the parent-child relationship during the transition to adolescence and glycemic control in children with type 1 diabetes. *Fam Syst Health* 2009; 27: 141–152.