

© Borgis

Leczenie akromegalii – głos w dyskusji

Szanowni Państwo!

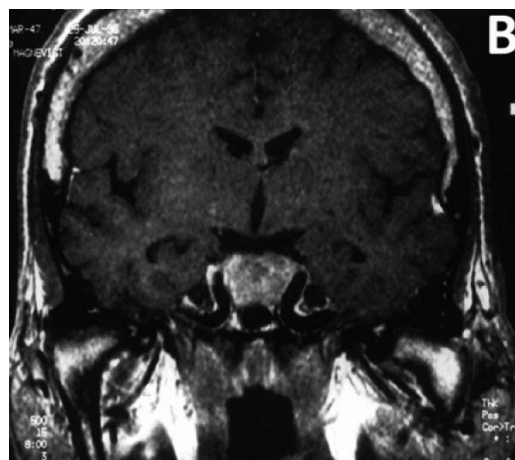
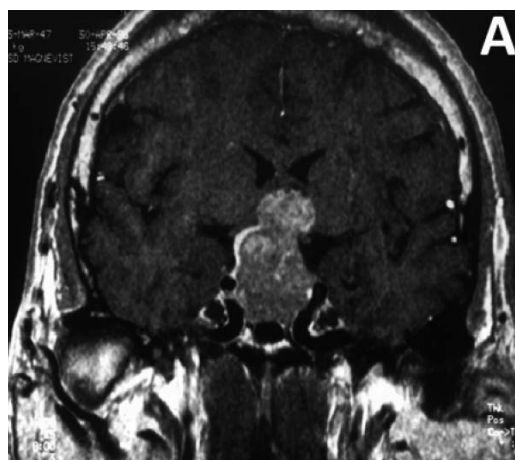
Obecnie w środowisku endokrynologów toczy się dyskusja na temat poprawy rozpoznawalności i leczenia akromegalii. W ostatnich latach uległy także zmianie kryteria rozpoznawania i wyleczenia tej choroby (1, 2), a także zapisy rejestracyjne dotyczące dawkowania leków w niej stosowanych.

Akromegalia jest chorobą rzadką i przewlekłą, dającą jednak bardzo charakterystyczne objawy zmiany wyglądu zewnętrznego oraz powodującą wiele powikłań układowych, które prowadzą do pogorszenia jakości życia i jego skrócenia. Zapadalność na akromegalię wynosi około 4 przypadków/milion, mieszkańców/rok, a częstość występowania tej choroby około 70 przypadków/milion (3). Zgodnie z tym w Polsce co roku zapada na akromegalię około 130 osób, a choruje około 2500 mieszkańców naszego kraju. Niestety rozpoznanie choroby udaje się ustalić dopiero po 5-15 latach od pojawienia się jej pierwszych objawów (4). Im późniejsze rozpoznanie akromegalii tym więcej czasu na rozwój jej powikłań z zakresu układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów złośliwych, które odpowiadają za około 30% wzrost śmiertelności u nieleczonych w porównaniu do populacji ogólnej (5).

Wiadomo, że im wcześniejsze rozpoznanie akromegalii tym zazwyczaj mniejszy guz przysadki – przyczyna choroby. To także mniej nasilone objawy kliniczne – powikłania choroby. Zwiększa to skuteczność leczenia operacyjnego i farmakologicznego, co przywraca oczekiwaną długość przeżycia pacjentów oraz obniża koszty opieki medycznej. Ponieważ większość guzów somatotropowych przysadki w momencie późnego rozpoznania akromegalii to makrogruczolaki wykazujące często ekspansję pozasiodłową, leczenie operacyjne w takich przypadkach nie daje możliwości całkowitego wyleczenia dużej części chorych. Pacjenci ci wymagają przewlekłego leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu, które u 60-75% chorych z akromegalią normalizują wydzielanie GH, a u około połowy istotnie zmniejszają wielkość guza przysadki (6).

Obecnie w leczeniu akromegalii stosowane są w Polsce dwa refundowane analogi somatostatyny – lanreotyd (Somatuline Autogel 120 mg, Ipsen Pharma) i oktreatyd (Sandostatin LAR 10, 20 i 30 mg, Novartis). Efekty lecznicze lanreotydu i oktreatydu w akromegalii są podobne, aczkolwiek w indywidualnych przypadkach stwierdza się różnice w skuteczności i tolerancji obu preparatów (7).

Ostatnio podsumowane wyniki wielośrodkowego badania PRIMARYS rekomendują zastosowanie Somatuline Autogel 120 mg jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z akromegalią i makrogruczolakiem przysadki (8). Wyniki tych badań potwierdzają nasze wieloletnie obserwacje i doświadczenia, które stały się również podstawą zaleceń Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego do przedoperacyjnego stosowania analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (9). Takie postępowanie powinno ułatwić leczenie operacyjne poprzez zmniejszenie objętości i zmianę konsystencji guza przysadki oraz poprawę kliniczną pacjentów.



Ryc. 1. Przykład istotnego zmniejszenia masy guza przysadki przed (A) i po zastosowaniu analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu (B) u chorego z akromegalią.

Efekty takiego postępowania widzimy na co dzień (ryc. 1). U chorych dochodzi do zmniejszenia obrzęmania tkanek miękkich (łatwiejsza intubacja), poprawiają się czynność układu sercowo-naczyniowego (zmniejszenie nadciśnienia tętniczego i stopnia niewydolności serca), obturacyjny bezdech senny oraz parametry zaburzeń metabolicznych (10).

Wydaje się, że na operację należy kierować pacjentów, którzy rokują doszczętnym usunięciem somatotropowego guza przysadki (po wcześniejszym przedoperacyjnym przygotowaniu analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu). Pozostałych chorych, oraz tych, u których leczenie operacyjne nie doprowadziło do wyleczenia, należy poddać przewlekłej farmakoterapii analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu.

Zgodnie z rekomendacjami wynikającymi z badania PRIMARYS, lekiem pierwszego rzutu w makrogruczolakach przysadki u chorych z akromegalią winien być lanreotyd Autogel 120 mg, wstrzykiwany co 4 tygodnie (8). W przypadku braku odpowiedzi terapeutycznej zasadna jest zmiana leczenia z lanreotydu na oktreotyd o przedłużonym działaniu. W sytuacji, gdy standardowo podawany oktreotyd LAR w dawce 30 mg co 4 tygodnie nie jest skuteczny, należy zgodnie z zapisem rejestracyjnym zwiększyć dawkę leku do 40 mg co miesiąc.

Profil farmakokinetyczny lanreotydu w postaci o przedłużonym działaniu – Somatuline Autogel zapewnia utrzymywanie się jego stężenia terapeutycznego w osoczu przez co najmniej 56 dni od podania dawki. Dzięki temu lanreotyd może być stosowany w odstępach czasu 28-56 dni, co zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych i zarejestrowane również w Polsce. Szczegółowa analiza schematów leczenia w polskim obserwacyjnym badaniu LanroStudy, do którego włączono 150 chorych na akromegalię (4, 11) pokazuje, że lanreotyd 120 mg stosowano co 4 tygodnie u 50% chorych, natomiast u pozostałych 50% odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wynosiły od 5 do 9 tygodni. Średni odstęp czasu między kolejnymi dawkami wynosił około 36 dni. Ma to wymierne znaczenie ekonomiczne, powodując istotne oszczędności dzięki redukowaniu kosztów związanych z użyciem leku. W omawianym badaniu uzyskano bowiem wyniki, które są specyficzne dla polskiej praktyki klinicznej i dostarczają prawdziwych danych na temat stosowanych schematów leczenia i zużycia zasobów w populacji chorych na akromegalię.

Dane z badania LanroStudy, którego jestem koordynatorem, są zbieżne z wynikami autorów międzynarodowego badania klinicznego (12), będącego podstawą zarejestrowania Somatuline Autogel w Stanach Zjednoczonych, a które komentowałem ostatnio w „Medycynie po Dyplomie” i dowodzą, że „lanreotyd Somatuline Autogel 120 mg podawany w odstępach dłuższych niż 4 tygodnie stanowi skuteczną klinicznie terapię akromegalii. Takie postępowanie z jednej strony zmniejsza w naszych warunkach koszty terapii, a z drugiej powoduje, że staje się ona bardziej przyjazna dla pacjenta. Na jakość życia chorego wpływa bowiem nie tylko poprawa kliniczna, ale też możliwość zmniejszenia częstotści wizyt u lekarza” (13).

prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

Piśmiennictwo

1. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF et al.: Current management practices for acromegaly: an international survey. *Pituitary* 2011; 14(2): 125-133.
2. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al.: A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7): 3141-3148.
3. Holdaway IM, Rajasoorya C: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2(1): 29-41.
4. Orlewska E, Kos-Kudła B, Sowiński J et al.: Grupa badaczy Lanro-Study. Wyniki fazy retrospektywnej badania obserwacyjnego Lanro-Study oceniającego zużycie zasobów ochrony zdrowia w populacji polskich pacjentów z akromegalią, leczonych preparatem Somatuline AUTOGEL. *Nowa Medycyna* 2012; 3: 39-46.
5. Dekkers OM, Biermasz AM, Pereira JA et al.: Mortality in acromegaly: metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61-67.
6. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A et al.: A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16: 294-302.
7. Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 96/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.
8. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al.: Tumor shrinkage with Lanreotide Aurogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1282-1290.
9. Bolanowski M, Bar-Andziak E, Krzyżanowska-Świniarska B et al.: Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii. *Endokrynol Pol* 2007; 58(4): 350-355.
10. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N et al.: A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1040-1050.
11. Orlewska E, Kos-Kudła B, Sowiński J et al.: Assessment of real-world usage of lanreotide AUTOGEL 120 in Polish acromegalic patients – results from the prospective 12-months phase of Lanro-Study. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17(5): 462-467.
12. Gomez-Panzani E, Chang S, Ramis J et al.: Sustained biochemical control in patients with acromegaly treated with lanreotide depot 120 mg administered every 4 weeks, or an extended dosing interval of 6 or 8 weeks: a pharmacokinetic approach. *Res Reports Endocrine Disorders* 2012; 2: 79-84.
13. Zgliczyński W: Komentarz do pracy: Długotrwała kontrola biochemiczna u pacjentów z akromegalią leczonych lanreotydem w postaci depot w dawce 120 mg podawanej co 4 tygodnie lub z wydłużeniem odstępu między dawkami leku do 6 lub 8 tygodni: ocena farmakokinetyczna. *Przedruk z Research and Reports in Endocrine Disorders* 2012; 2: 79-84.