”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie şi/sau afecţiuni asociate: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.
2. Determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)
3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România.
4. Imagistica - ideal rezonanţă magnetică nucleară (IRM), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanţă de contrast.
5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.

Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţă între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

1. înlăturarea tumorii,
2. inhibarea hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelurilor IGF-1,

3. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecţie pentru:

- microadenoamele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă)
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsura necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicaţiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare şi cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide şi epistaxisul (apar la mai puţin de 1% dintre pacienţi).

Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţă cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecţiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică:

a) Agoniştii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi. Indicaţii:

- când pacientul preferă medicaţia orală
- la pacienţi cu niveluri mult crescute ale prolactinei şi/sau niveluri GH modest crescute şi IGF-1 <2,5 x LSN (limita superioară a normalului).
- ca terapie adiţională la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinaţie analog de somatostatin şi Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală
- doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizaţi ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH şi de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul şi Lanreotidul par a fi echivalenţi din punctul de vedere al controlului simptomatologiei şi al scăderii hipersecreţiei de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici şi sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generaţia a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente şi mai severe.

c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) se leagă de receptorii celulari de suprafaţă ai hormonului de creştere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale şi/sau radioterapeutice şi la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentraţiei de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin şi/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice, cefalee şi artralgii. Precautii si atentionari: dimensiunile tumorii pot creşte rar (< 2% din pacienţi), posibil ca fenomen de rebound dupa oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degraba, datorită absenţei tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenţia chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenţionale.

Eficacitatea şi efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare,

creşterea riscului de apariţie a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficienţa hipofizară este cea mai frecventa complicaţie si se amplifică odată cu trecera timpului, ajungând la rate de 25-50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10-15 ani de la intervenţie.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicaţii:

- Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practicată și in vederea reducerii masei tumorale la acei pacienți la care invazia locală face puțin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale;

- În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.
- Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficienţă cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin pana la normalizarea parametrilor clinici pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.
- Postoperator, în cazul în care rezecţia nu este completă şi boala nu este controlată, se va opta pentru
  - administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agonişti dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată) sau
  - reintervenţia chirurgicală sau
  - radioterapie .
- La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicala are puține șanse de reușite (de exemplu tumorile hipofizare mari**,** fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%), se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generația I – vezi figura 1)

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categorii de pacienţi eligibili

Pacientul prezintă acromegalie** în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:

A. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante

B. Pacienţii care au contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie sau selecționat pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)

C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dubla terapie.

D. La pacienţii sub 18 ani indicaţia, schema de tratament şi posologia vor fi individualizate.

---

* Cazurile vor fi supuse discuţiei în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea şi recomandarea terapiei (opinia comisiei de experţi).

**Aceasta indicaţie se codifică la prescriere prin codul 250 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Evaluări pentru iniţierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH în test oral de toleranţă la glucoză _ OGTT (75 g glucoză p.o. la adulţi, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienţii cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.

c. IGF1. Cel puţin două valori crescute, **în prezenţa tabloului clinic sugestiv**, susţin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puţin 12 săptămâni de la intervenţia chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil IRM cu substanţă de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

2.2. Evaluări complementare (nu **mai vechi de 6 luni**) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicaţii:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii **pentru complicaţiile cardiovasculare**
- **Colonoscopie** - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign
- Polisomnografie - criterii pentru depistarea şi tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiană

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotid Autogel la 56 zile timp de 3 luni, se va creşte doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate creşte la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţii de GH bazal sub 1 ng/l şi cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate creşte intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

PASIREOTID (Pasireotid LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienţii la care nivelurile hormonului de creştere (GH) şi/sau factorului de creştere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacţiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

V. MONITORIZAREA PACIENTILOR CU ACROMEGALIE ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH in OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcţie de volumul tumoral şi extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariţia manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG şi analize curente;
- ecocardiografie la cei trataţi cu Cabergolină cel puţin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiati si 5 ani la cei neiradiati, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială. Pacienţii cu valori hormonale parţial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) ≤1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml
- IGF1=1-1,3 X LSN pentru vârstă şi sex

B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% faţă de GH bazal înainte de tratament
- IGF1 >1,3 x LSN, dar redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% faţă de GH bazal înregistrat înainte de tratament
- IGF1 >1,3 x LSN, care nu s-a redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard)
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacientilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

VI. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

- Pacienţii care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condiţiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceştia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
- Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) in cazul în care se încadrează în categoria de insuficiență terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienţii pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog

de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicaţii operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generaţia I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- **Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare**

VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANŢI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi/neoperaţi dar cu contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală, iradiaţi sau neiradiaţi, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol).
2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF1. Concentraţia serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depăşească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reuşeşte să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate in Algoritmul terapeutic.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

Pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creşterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale (1-1,3 X LSN) pentru vârsta şi sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creşterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol la pacienţii iradiaţi.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiati si 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Dacă nu se obţine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină şi Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate in Algoritmul terapeutic.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacientilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

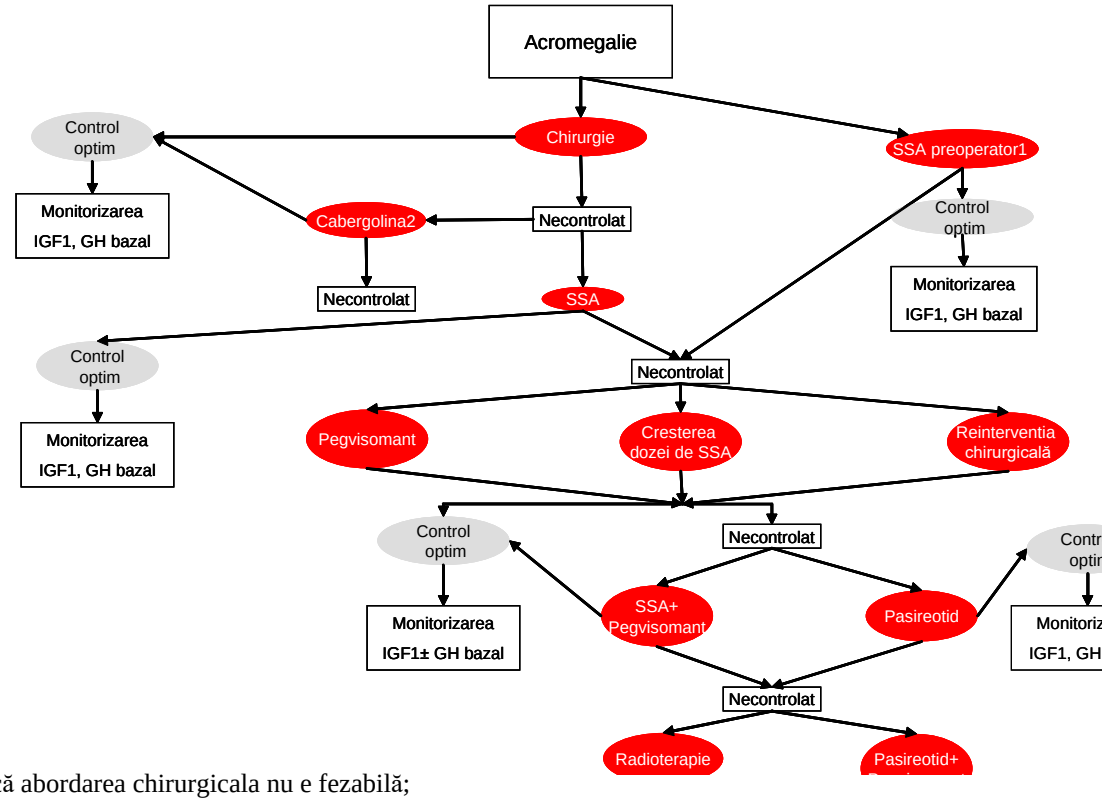
- Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice
- Creşterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale;
- Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. ALGORITM TERAPEUTIC

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei;

Adaptat după:

Giustina A, Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330.



[1] dacă abordarea chirurgicala nu e fezabilă;

[2] postoperator, la pacienţi cu niveluri de GH moderate crescute şi IGF1 <2,5 X LSN;

Control optim: valori normale ale GH bazal si IGF1; (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA – vezi recomandari la criterii de excludere)

Necontrolat: orice altă situaţie in afară de control optim;

SSA: analog de somatostatină de generația I, octreotid sau lanreotid.

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienţii cu contraindicaţii operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienţii cu creșteri moderate ale IGF1 (<2,5 x LSN) şi semne şi simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agoniști dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament inițial adjuvant.

La pacienţii cu boală moderat severă şi niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la cabergolină după 3 luni se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi de

somatostatin. Se recomandă iniţierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la 56 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul e sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacientii care indeplinesc criteriile de raspuns partial):
  - Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni,
  - Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, până la 40 mg la 28 zile;
- administrarea Pegvisomant in monoterapie;
- evaluarea reintervenţiei chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani la pacienții iradiați, 5 ani la cei neiradiați. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienţei şi siguranţei tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- tratament combinat: analogi de somatostatină de generatia I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant (doza maxima de 30 mg/zi);
- terapie cu analogul de somatostatin de generaţia a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcţie de profilul clinic şi paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obţinut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic şi paraclinic), se va recomanda creşterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea lua in considerare una dintre variantele de mai jos:

- Radioterapie
- Tratament combinat: Pegvisomant si Pasireotide.

Pentru pacienţii cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacientii iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde

toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienţilor cu răspuns parţial şi al pacienţilor cu răspuns optim, dar cu istoric şi investigaţii imagistice hipofizare care susţin improbabilitatea vindecării bolii (absenţa tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicaţia cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

XII. PRESCRIPTORI: Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală.", in dozele si pe perioada recomandata in aceasta.”