

Ministerul Sănătății

Ghid din 18/10/2010

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 799bis din 30/11/2010

Intrare în vigoare: 30/11/2010

de diagnostic și tratament al acromegaliei

Acromegalia este o boală rară, caracterizată prin hipersecreție de hormon de creștere (growth hormone, GH), cu multiple complicații cardiovasculare, metabolice și care netratată scurtează durata vieții pacienților. Incidență anuală estimată la 4-6 cazuri la un milion de locuitori. În peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrofe și rareori se datorează unor tumori extrahipofizare care secretă GHRH (de exemplu, pancreatice).

Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroză, artralgi, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.

2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore

3. determinarea insuline-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România conform standardelor elaborate de centrul care coordonează Programul Național de Tumori Endocrine din România.

4. imagistica - rezonanță magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră

5. Anatomopatologie cu imunocitochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârsta și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml este sugestivă de acromegalie activă cu risc crescut pentru complicații

Există și cazuri de acromegalie cu GH crescut și IGF1 normal, ceea ce nu exclude tratamentul bolii; de asemenea se impune diagnosticul diferențial al IGF1 crescut cu GH normal în numeroase situații.

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 evidențiază celulele somatotrofe.

Complicații

1. Provocate de excesul de GH și IGF1: cardiovasculare (hipertensiune arterială-HTA, cardiomiopatie secundară, aritmii, valvulopatii, insuficiență cardiacă), metabolice (diabet zaharat secundar), respiratorii (apnee de somn), osteoartropatie, sindrom de tunel carpi, polipoza benignă de colon

2. Neurologice, date de expansiunea tumorală: sindrom de chiasmă optică, hipertensiune intracraniană

3. hipopituitarism în grade variate, în cazul macroadenomelor hipofizare

Prognostic: pacienții cu acromegalie netratată au o mortalitate crescută de 2-4 ori față de populația generală. O metaanaliză a studiilor mai recente a arătat că există un risc crescut cu 32% de mortalitate de toate cauzele.

GHID DE TRATAMENT

Obiective:

- înlăturarea tumorii,
- inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1,
- prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

- chirurgia tumorii hipofizare
- tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
- radioterapia hipofizară

Mijloace de tratament:

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm și atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor. Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

În cazul tumorilor de peste 2 cm a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă sau boala respiratorie severă.

- Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică

a) Agoniștii dopaminergici (bromocriptină, cabergolină). Monoterapia cu cabergolină s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF-1 modest crescute
- ca terapie adițională la agoniștii de somatostatin la pacienții parțial responsivi la o doză maximală

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, etc) - se leagă de subtipurile 2 și 5 de receptori de somatostatin, având ca efect antisecretor pentru GH și scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al GH.

Studiile pe termen lung au indicat că agoniștii de somatostatin pot reduce nivelul mediu sangvin al GH sub 2,5 ng/ml și să normalizeze IGF-1 seric la circa 44% și respectiv 34% dintre pacienți. La mulți dintre pacienții cu acromegalie care primesc astfel de medicație apare reducerea discretă a volumului tumoral.

Efecte adverse: balonarea și crampele abdominale în primele luni de tratament.

Frecvent apar multipli calculi biliari mici și nămol biliar dar rar se produce colecistită, scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant) - este o metodă de tratament de linia a patra. Acționează prin blocarea receptorilor periferici de GH, ca urmare, pentru monitorizarea eficienței tratamentului se folosește IGF1. Eficiența după 1-4 ani de tratament este de 62-78% din pacienți administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin. Este indicat la pacienții cu niveluri persistent crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte modalități terapeutice.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (< 2% din pacienți).

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la:

- pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni.

- pacienți la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni și contraindicații la chirurgie

- pacienți cu contraindicații la tratamentul medicamentos

Radioterapia convențională (radioterapia fracționată conformațională sau radioterapia stereotactică) poate diminua nivelul GH și normaliza IGF-1 la peste 60% din pacienți, dar răspunsul maxim se atinge la 10-15 ani de la efectuarea radioterapiei. Pe această perioadă este necesar de obicei un tratament medicamentos.

O alternativă la radioterapia convențională este radioterapia focală în doză unică cu ajutorul Gamma Knife sau Cyber Knife, cu rate de remisiune în investigație, între 29 și 60%. Radiochirurgia este preferată atunci când tumora are volum mai mic.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, riscul apariției unor tumori secundare.

PROTOCOL DE APLICARE A METODELOR TERAPEUTICE

Principii_Indicații

1. În microadenoamele hipofizare (< 10 mm) și tumorile hipofizare mijlocii (diametrul de 10-20 mm), chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează analogi de somatostatin; dacă efectul este parțial după 6 luni de tratament din care 3 luni cu doză maximă, se aplică radioterapia și se continuă terapia cu analogi de somatostatin până ce radioterapia are efect (minim 5 ani). Pacienții care au fost supuși radioterapiei înainte de aprobarea acestor criterii pot beneficia de tratament medicamentos până la instalarea eficienței maxime a radioterapiei (maximum 5 ani după radioterapie); dacă efectul analogilor de somatostatin este parțial după 6 luni de tratament din care 3 luni cu doză maximă, se va asocia chirurgia hipofizară.

2. În tumorile hipofizare mari (peste 20 mm), fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

Dacă răspunsul este parțial, după 6 luni de tratament din care 3 luni cu doză maximă, se recomandă tratamentul chirurgical. Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și IGF1, se adaugă radioterapia supravoltată sau radiochirurgia.

3. În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ACROMEGALIEI.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A. Pacienți cu microadenoame hipofizare cu diametrul de peste 2 cm, microadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică.

B. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.

C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dublă terapie

D. Postiradiere, în primii 15 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul pacientului. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale de primă intenție, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu analogi de somatostatină.

2. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

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

a. Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemie				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric peste 1 ng/ml în cursul hiperglicemiei provocate, în toate probele.

b. IGF1. O valoare crescută susține diagnosticul de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1 seric, în condițiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament. O valoare crescută a IGF1 în condițiile unui GH normal în OGTT nu asigură un diagnostic de certitudine, nici includerea în tratamentul medicamentos.

c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui la pacienții cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. Media GH pe 24 ore \geq 2.5 ng/ml se consideră acromegalie activă

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime- cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. și c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

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

- Dozări hormonale: prolactină, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (la bărbați).

- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiograma (EKG)

- Ecografie colecist

4. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanță pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare

- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign

- Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) - criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn

POSOLOGIE

LANREOTIDA (SOMATULINE PR)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează în doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 7 zile. Creșterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de după primele 3 luni la cererea medicului curant.

OCTREOTID LAR (SANDOSTATIN LAR)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Sandostatin LAR administrat la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 28 zile. Creșterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de după primele 3 luni la cererea medicului curant.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1 μ g/l și cu nivele normalizate de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatina la recomandarea medicului endocrinolog.

În centrele de endocrinologie care au dotarea și experiența necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu agonist de somatostatina să se efectueze un test de supresie cu octreotid (măsurarea hormonului somatotrop - GH orar, timp de 6 ore, după octreotid 100 μ g sc) (vezi Clin Endocrinol - Oxford- 2005, 62, 282-288). Această testare este opțională.

MONITORIZAREA ACROMEGALILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

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

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

În primul an de tratament: la 3 și 6 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval), IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici)

- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)

- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)

- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)

- EKG și analize curente

După 3 ani de tratament fără întrerupere, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea de inițială, cu mențiunea că GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH seric sub 1 ng/ml în OGTT
- IGF1 normal pentru vârstă și sex (valorile normale pentru populația din România vor fi stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel național de programul de sănătate publică pentru endocrinologie și tumori endocrine)

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar care s-a redus cu > 50% din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- GH nesupresibil în timpul testului OGTT ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu > 50% din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard)

▪ Masa tumorală hipofizară evolutivă

La inițierea terapiei cu analog de somatostatin avizul de principiu al comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minimă: 30 mg lanreotid (1 fiolă Somatuline) la 14 zile sau 20 mg octreotid LAR la 4 săptămâni. Dacă după primele 3 luni răspunsul este parțial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea dozei maxime: lanreotid 30 mg im la 7 zile sau octreotid LAR 30 mg im la 4 săptămâni.

a. Dacă la evaluarea de 3 sau 6 luni sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

b. Dacă la evaluarea de 6 luni nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă după 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină, medicul curant are obligația de a propune o măsură terapeutică suplimentară (chirurgie, radioterapie sau blocant de receptor pentru GH, după caz). În caz contrar, terapia cu analogi de somatostatină nu va mai fi avizată de comisia CNAS.

c. Dacă la evaluarea de 6 luni, după 3 luni de doză maximă de tratament cu un analog de somatostatină, sunt îndeplinite criteriile de ineficiență terapeutică, tratamentul va fi întrerupt. Medicul evaluator poate cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză).

e. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu lanreotidă sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

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

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă după 6 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică antitumorală complementară

- Pacienți care au criterii de ineficiență terapeutică

- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu analog de somatostatin care are eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot deveni eligibili conform condițiilor de includere.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit)

- Complianța scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, atrage scoaterea din programul de gratuitate a acordării medicației.

CATEGORII DE PACIENȚI ELIGIBILI PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (incluși în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol)

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, deși au fost operați, supuși radioterapiei, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. Evaluarea obligatorie pentru tratamentul cu pegvisomant (Somavert) este aceeași cu aceea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)

POSOLOGIA TRATAMENTULUI CU PEGVISOMANT (SOMAVERT-R)

Trebuie administrat subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, Somavert 20 mg reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

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

Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant (Somavert)

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

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

a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Somavert, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creșterea dozei de Somavert cu 5 mg/zi, în paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistică - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral;

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

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

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

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant (Somavert)

1. Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Lipsa normalizării pentru vârstă și sex a IGF1 seric după 6 luni de tratament cu doza maximă. (determinare efectuată cu o metodologie și standarde ale valorilor populației din România stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel național de programul de sănătate publică de endocrinologie și tumori endocrine)

4. Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

5. Pacienți cu acromegalie activă care nu au dovezi ale ineficienței terapiei cu analogi de somatostatină

VI. ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUȚIONALE

Diagnosticul și schema de tratament a unui bolnav acromegal se face de către un serviciu de endocrinologie dintr-un spital, prin explorări în condiții de internare. Alegerea metodelor terapeutice, a secvenței în care se aplica și a monitorizării eficienței terapiei este responsabilitatea unității sanitare și a medicilor implicați direct în îngrijirea bolnavilor.

Selectarea bolnavilor pentru tratamentul cu analogi de somatostatina sau cu blocanți de receptori de GH de tip Pegvisomant aparține medicului curant endocrinolog, care va respecta recomandările din ghidurile de consens diagnostic și terapeutic avizate de Ministerul Sănătății din România. Toți acromegalii care sunt incluși în programul de tratament medicamentos gratuit al CNAS vor fi incluși în baza de date națională a pacienților cu tumori endocrine (baza de date în responsabilitatea Institutului Național de Endocrinologie C.I Parhon)

Medicul endocrinolog are responsabilitatea completării fișei pacientului cu datele specifice de evaluare efectuate într-o clinică universitară, urmării și controlării curei, având permisiunea de a ajusta doza terapeutică, cu obligația de a înștiința CNAS și CJAS în cazul pacienților care primesc acest tratament gratuit prin Asigurările Sociale. Efectuarea tratamentului se face de regulă în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

Medicul curant endocrinolog completează fișa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS din raza administrativ teritorială în care își are domiciliul pacientul. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise, și va atașa epicriza foii de observație a serviciului de endocrinologie care a internat pacientul, și buletinele de analize autorizate pentru explorările efectuate ambulator.

Comisia de specialitate a CNAS analizează fișa pacientului și comunică decizia trimițând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligația de a o transmite atât pacientului cât și medicului endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigură începerea curei și continuarea acesteia pe perioada recomandată conform protocolului, dacă nu intervin elemente susceptibile să o întrerupă (vezi criteriile de excludere).

Pe baza aprobării, medicul curant stabilește doza și modul de administrare al medicamentului. Inițierea tratamentului care va fi prescris sub formă de rețetă fără contribuție personală, se va face exclusiv de medicul endocrinolog. Doar la inițierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripția cu analogi de somatostatina sau pegvisomant. Medicul de familie va continua tratamentul cu analogi de somatostatina sau pegvisomant în ambulatoriu, conform scrisorii medicale primită din partea medicului endocrinolog, urmând să îndrume pacientul către o clinică universitară, pentru evaluarea eficienței tratamentului. Clinica universitară va verifica includerea pacientului acromegal aflat sub tratament medicamentos antitumoral în baza de date națională a pacienților cu tumori endocrine (baza de date în responsabilitatea Institutului Național de Endocrinologie C.I Parhon)

Orice modificare în schema terapeutică, inclusiv întreruperea tratamentului, va fi comunicată în scris de către pacient sau de către medicul său de familie medicului endocrinolog curant, clinicii universitare care a evaluat eficiența tratamentului și comisiei CNAS. În cazul unor controverse profesionale privind indicația și continuarea tratamentului,

asocierea cu alte metode terapeutice, situații neprevăzute, etc. expertiza profesională endocrinologică va fi efectuată de unitatea sanitară desemnată de Ministerul Sănătății ca responsabilă de Programul Național pentru Tumori Endocrine.

Tratamentul comorbidităților are un impact important asupra calității vieții și mortalității.

Tratamentul eficace al hipersecreției GH/IGF-1 va controla aceste comorbidități în proporție variabilă, dar unele pot persista chiar și după controlul biochimic al acromegaliei (iar unele se pot ameliora chiar dacă nu se obține controlul biochimic). Toate complicațiile trebuie diagnosticate și tratate activ, indiferent de controlul GH și IGF-1.

Adaptat pentru România după ghidurile de consens european/internațional:

1. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. Eur J Endocrinol. 2005; 153: 737-40.

2. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, and A. Giustina "Guidelines for Acromegaly Management: An Update" J Clin Endocrinol Metab, May 2009, 94(5):1509-1517