

**SIGNIFOR[®] (PASYREOTYD) W LECZENIU
CHOROBY CUSHINGA U DOROSŁYCH
CHORYCH, U KTÓRYCH LECZENIE
CHIRURGICZNE NIE JEST MOŻLIWE LUB
ZAKOŃCZYŁO SIĘ NIEPOWODZENIEM**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.1

Wykonawca:



Autorzy:



Warszawa, 1 lipca 2013 r.

W dniu 1 lipca 2013 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-18413-6/KWA/13 z dnia 26 czerwca 2013 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 stycznia 2013 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie koncepcji analizy;• Koordynacja prac nad raportem;• Przedstawienie dalszych kierunków analiz;• Kontrola jakości
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu;• Opis wyboru komparatorów;• Opis systemu refundacji technologii
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu;• Wyszukiwanie i wytycznych oraz opis diagnostyki i standardów leczenia;• Opis problemu zdrowotnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

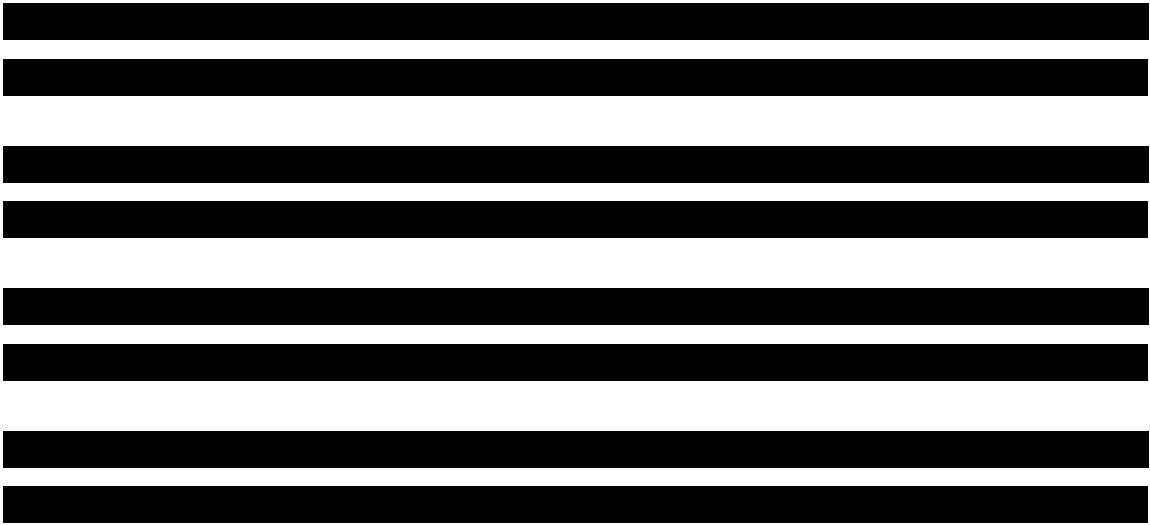
Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy	11
2. Metodyka analizy	11
3. Problem zdrowotny – choroba Cushinga	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Epidemiologia	12
3.4. Etiologia	14
3.5. Patomechanizm	15
3.6. Objawy	16
3.7. Rozpoznanie	20
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	26
3.9. Leczenie	27
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe	29
3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie	33
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	34
4. Interwencja – pasyreotyd	37
4.1. Działanie leku	37
4.2. Zarejestrowane wskazanie	37



9.2. Spis tabel	121
9.3. Spis rysunków	121
10. Bibliografia	122

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
17-OHCS	17-hydroksykortykosteroidy
3D-IMRT	ang. <i>3-D conformal and intensity modulated radiation therapy</i> - teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej
■	■
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b/d	brak danych
BIPSS	ang. <i>Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling</i> – obustronne cewnikowanie zatok skalistych dolnych
CD	ang. <i>Cushing Disease</i> - choroba Cushinga
CRH	ang. <i>corticotropin-releasing hormone</i> – kortykoliberyna, hormon uwalniający kortykotropinę
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja Leków
GH	ang. <i>growth hormone</i> – hormon wzrostu
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – gonadolibertyna, hormon uwalniający gonadotropinę
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
MEN1	ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i> - gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1.
MR	ang. <i>magnetic rezonanse</i> – rezonans magnetyczny
PAS	pasyreotyd
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
■	■
SRIF	ang. <i>somatotropin release inhibiting factor</i> – hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu
TK	tomografia komputerowa
TSH	ang. <i>thyroid stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy

Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem – analiza problemu decyzyjnego

Skrót	Rozwinięcie
UFC	ang. <i>urinary free cortisol</i> – wolny kortyzol w moczu

Streszczenie

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych pasyreotydu w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego; określenie praktyki klinicznej leczenia choroby Cushinga na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania; wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Signifor®.

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wiedza ekspertów, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia choroby Cushinga przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie endokrynologii.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu choroby Cushinga.

WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Na podstawie światowych wytycznych leczenia oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce stwierdzono, że potencjalnymi interwencjami odpowiednimi do porównania z pasyreotydem są [REDACTED]

W analizie klinicznej, w ramach której zostanie wykonany przegląd systematyczny, zostanie prawdopodobnie porównana skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu z komparatorami. Możliwość wykonania porównania ocenianej interwencji i komparatorów będzie uzależniona od odnalezionych dowodów naukowych.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. W analizie tej wykonana zostanie ocena kosztów, wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem choroby Cushinga. Ocena oraz porównanie opłacalności stosowania pasyreotydu i komparatorów zostanie przeprowadzona techniką analityczną kosztów-użyteczności i/lub techniką kosztów-efektywności (obie techniki będą zastosowane w przypadku wykazania różnic w jakości życia i przeżyciu lub w przypadku braku różnic w przeżyciu jedynie technika kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku braku danych wskazujących na różnice w jakości życia analiza zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności dla różnicy w przeżyciu). Jeżeli w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykazany zostanie brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności ocenianych technologii, w analizie zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej*

finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika związanych z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych terapii pasyreotydem. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Signifor® zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych zastosowania produktu leczniczego Signifor[®] (pasyreotyd) w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia choroby Cushinga na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia choroby Cushinga, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia choroby Cushinga przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie endokrynologii.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu choroby Cushinga.

3. Problem zdrowotny – choroba Cushinga

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla pasyreotydu, określoną na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Signifor®* [4], stanowią dorośli chorzy z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne gruczolaka przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany gruczolakiem przysadki wydzielającym w nadmiarze ACTH (ang. *adrenocorticotropic hormone* – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej) oraz związany z nim zespół objawów. Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej [27].

3.3. Epidemiologia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■

3.4. Etiologia

Pierwotną przyczyną choroby Cushinga jest najczęściej spontanicznie powstający z komórek kortykotropowych gruczolak przysadki. Występujące w jego następstwie nadmierne wydzielanie ACTH i hiperkortyzolemia prowadzą do charakterystycznych zaburzeń endokrynych i dysfunkcji podwzgórza. Prawie wszystkie gruczolaki kortykotropowe (ponad 90%) są monoklonalne, czyli wywodzą się z pojedynczej zmutowanej komórki [9, 33].

Gruczolak przysadki jest przyczyną choroby Cushinga w około 90% przypadków (według innych źródeł w 95%). U ponad połowy tych chorych guz ma średnicę mniejszą niż 5 mm. Makrogruczolaki (o średnicy większej niż 10 mm), inwazyjne, rozprzestrzeniające się poza siodło tureckie i mogące prowadzić do jego destrukcji należą do rzadkości (10-20% przypadków) [9, 32, 33].

Wśród innych znanych przyczyn choroby Cushinga opisanych jest również kilka przypadków zaburzeń w przysadce wywołanych wtórnie przez rzadki łagodny guz

podwzgórza typu *gangliocytoma*. Rozrost komórek korykotropowych spowodowany jest wówczas nadmiernym wydzielaniem przez guz CRH (ang. *corticotropin-releasing hormone* – kortykoliberyna, hormon uwalniający kortykotropinę) [9].

Choroba Cushinga może być również składową zespołu MEN1 (ang. *multiple endocrine neoplasia*, gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1.). Gruczolaki przysadki występują u 1/3 osób z tym zespołem, około 5% z nich wydziela ACTH i daje objawy choroby Cushinga. Guzy w tym zespole są zazwyczaj większe, częściej naciekają okoliczne struktury a ich doszczętna resekcja jest trudniejsza [33].

Znane są również pojedyncze przypadki wydzielania ACTH przez nowotwór przysadki. W przeciwieństwie do gruczolaków guz złośliwy charakteryzuje się zdolnością do dawania przerzutów odległych [33].

3.5. Patomechanizm

Typowe dla choroby Cushinga nadmierne wydzielanie ACTH związane jest zarówno ze zwiększeniem amplitudy jak i częstotliwości pulsów kortykotropiny. Zniesiony zostaje rytm dobowy wydzielania tego hormonu [32, 33].

W warunkach prawidłowych kortyzol jest wydzielany pulsacyjnie, a rytm jego wydzielania w ciągu doby jest równoległy do rytmu wydzielania ACTH. Ich stężenie jest zwykle najwyższe w ciągu dnia, osiągając minimum późnym wieczorem. U osób z chorobą Cushinga stężenie kortyzolu w osoczu może pozostawać w granicach normy ze względu na to, że prawidłowe wartości stężenia kortyzolu w surowicy mają szeroki zakres. Cechą charakterystyczną natomiast jest brak redukcji kortyzolemii w godzinach popołudniowych, z nadirem około północy. Z kolei kortykotropina wydzielana jest przez guz przysadki w sposób ciągły, sekrecja nie jest hamowana zwrotnie przez wysokie stężenie kortyzolu [13].

Nieadekwatne do potrzeb, nadmierne autonomiczne wydzielanie ACTH przez przysadkę wywołuje przerost warstwy siatkowatej i pasmowatej kory nadnerczy oraz odpowiada za nasilone wydzielanie kortyzolu i w mniejszym stopniu androgenów.

Masa nadnerczy może się podwoić. W bardzo rzadkich przypadkach dochodzi do ich przerostu guzkowego [32, 33].

3.6. Objawy

Mikrogruczolaki w chorobie Cushinga umiejscowione są w obrębie przedniego płata przysadki. Nie są otorebkowane, tylko otoczone przez rąbek uciśniętych prawidłowych komórek. Typową cechą gruczolaków jest występowanie wiązek wokół jądrowych mikrofilamentów (o przeciętnej średnicy 7 nm). Wiązki te odpowiadają za zmiany Crooke'a (strefę wokół jądrowej hialinizacji, która jest następstwem przewlekłego wpływu kortyzolemii na komórki kortykotropowe) widoczne w mikroskopie świetlnym [9].

Objawy choroby Cushinga wymienione poniżej związane są głównie z hiperkortyzolemią, a nie z obecnością guza śródsiodłowego, gdyż występujące w niej zazwyczaj mikrogruczolaki przysadki przebiegają bez objawów neurologicznych [32]. Objawy neurologiczne mogą wywoływać makrogruczolaki przez naciekanie struktur sąsiednich [33].

Do głównych nieprawidłowości hormonalnych występujących w chorobie Cushinga zalicza się [33, 34]:

- nadmierne wydzielanie ACTH z obustronną hiperplazją kory nadnerczy i hiperkortyzolemią (nadmierne wydzielanie jest związane zarówno ze zwiększeniem amplitudy jak i częstotliwości pulsów ACTH);
- brak okołodobowego rytmu wydzielania ACTH i kortyzolu;
- brak odpowiedzi ACTH i kortyzolu na stres (np. hipoglikemia lub zabieg chirurgiczny);
- nieprawidłowe ujemne sprzężenie zwrotne wywierane przez glikokortykosteroidy na wydzielanie ACTH;

- niedostateczną reaktywność GH, TSH i gonadotropin na czynniki pobudzające.

W przebiegu choroby Cushinga obserwowane są następujące objawy:

- **otyłość typu centralnego z otłuszczeniem** twarzy, karku, tułowia - tkanka tłuszczowa odkłada się głównie na twarzy (co powoduje jej „księżycowate” zaokrąglenie), karku i okolicy międzyłopatkowej (kark „bawoli”) oraz brzuchu i tułowiu. Daje to charakterystyczną budowę ciała – otyłość typu centralnego, którą podkreślają dodatkowo cienkie na skutek zaników mięśniowych kończyny. Otyłość w przebiegu hiperkortyzolemii z reguły nie osiąga znacznych rozmiarów (wskaźnik masy ciała pomiędzy 27 a 30 kg/m²), a towarzyszące jej objawy katabolizmu ułatwiają różnicowanie z otyłością typu prostego [32, 33];
- **zmiany skórne:** czerwone rozstępy, skłonność do wylewów podskórnych, trądzik, hirsutyzm - działanie nadmiaru kortyzolu na metabolizm białkowy skutkuje zanikiem tkanki podporowej skóry, naczyń krwionośnych i kości. Prowadzi to do degradacji włókien kolagenowych w skórze i powstania czerwonych rozstępów (pęknięć), ukazujących bogato unaczynioną i przekrwioną tkankę podskórną. Najczęściej rozstępy te występują u osób młodych (20-30 r.ż.), u osób starszych występują rzadko. Skóra staje się cienka i pergaminowa, co daje charakterystyczne zaczerwienienie twarzy (łac. *plethora*). Zanik tkanki łącznej w naczyniach krwionośnych jest przyczyną ich zwiększonej kruchości. Cecha ta powoduje powstawanie licznych masywnych wynaczynień i wybroczyn, nawet po niewielkich urazach [32, 33];
- **zaniki mięśni, osłabienie siły mięśniowej** - nasilony katabolizm białek jest także przyczyną osłabienia siły mięśniowej i zaniku mięśni, najlepiej widocznych w obrębie kończyn i pośladków [32, 33];
- **nadciśnienie tętnicze** - u większości chorych (80-90%) stwierdza się nadciśnienie tętnicze. Charakteryzuje się ono wysokim ciśnieniem rozkurczowym, nieobniżającym się w nocy. Nadmierna stymulacja kory nadnerczy przez ACTH prowadzi do nadprodukcji dezoksykortykosteronu

i kortykosteronu, które wykazują aktywność mineralokortykosteroidową. Na ten sam receptor stymulująco działają również wysokie stężenia kortyzolu. Wymieniona aktywność zazwyczaj powoduje hipokaliemię. Pozostałe mechanizmy rozwoju nadciśnienia związane są bezpośrednio z hiperkortyzolemią. Nadmiar kortyzolu stymuluje syntezę angiotensynogenu w wątrobie, hamuje syntezę tlenu azotu i prostaglandyn co zwiększa kurczliwość naczyń [32, 33];

- **osteoporoza (złamania patologiczne)** - hiperkortyzolemia stymuluje resorpcję kości, hamując zarazem kościotworzenie. Nadmiar kortyzolu, zaliczanego do glikokortykosteroidów nasila resorpcję kości przez pośredni i bezpośredni wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Bezpośrednie niekorzystne działanie polega na aktywacji osteoklastów (komórek kościogubnych) oraz na hamowaniu dojrzewania prekursorów osteoblastów (komórek kościotwórczych), syntezy kolagenu i białek niekolagenowych. Zmniejszenie tworzenia kości jest też wynikiem wpływu leku na ekspresję onkogenów, syntezę prostaglandyny E, insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz transformującego czynnika wzrostu beta. Negatywne działanie glikokortykosteroidów na tkankę kostną polega także na hamowaniu wchłaniania wapnia i fosforu z przewodu pokarmowego i obniżenie jego syntezy w nerkach. Dodatkowo glikokortykosteroidy hamują zwrotne wchłanianie wapnia w nerkach, prowadząc do hiperkalciurii i w efekcie do kamicy nerkowej. W wyniku hipokalcemii dochodzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i zwiększonego stężenia parathormonu w surowicy, co prowadzi do nasilenia resorpcji kości [24];
- **zaburzenia metaboliczne:** nietolerancja glukozy, cukrzyca, hiperlipidemia, zwiększona krzepliwość (zespół zakrzepowo-zatorowy), hiperkalciuria (kamica moczowa) - główną rolę w rozwoju zaburzeń lipidowych w chorobie Cushinga odgrywa nasilenie syntezy lipoprotein o bardzo małej i małej gęstości oraz nadprodukcja wolnych kwasów tłuszczowych. Prowadzi to do zmniejszenia stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, ang. *high density lipoprotein*). W konsekwencji stwierdza się cechy hiperlipidemii mieszanej z obniżeniem

stężenia HDL. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdza się u ponad 70% osób z chorobą Cushinga. Do zaburzeń tego rodzaju dochodzi w następstwie zwiększenia glukoneogenezy w wątrobie i wzrostu oporności na insulinę w tkankach obwodowych, a następnie zahamowania wychwytu i zużycia glukozy przez tkanki docelowe. U około 20-50% chorych stwierdza się jawną cukrzycę, a u 70% upośledzoną tolerancję glukozy. Hipokaliemia dodatkowo upośledza wydzielanie insuliny przez komórki wysp trzustkowych. Hiperkortyzolemia przez zwiększoną syntezę niektórych czynników krzepnięcia i inhibitorów fibrynolizy predysponuje do zespołu zakrzepowozatorowego. Zagrożenie jest szczególnie duże po zabiegach operacyjnych oraz po diagnostycznym cewnikowaniu zatok skalistych dolnych [32, 33];

- **skłonność do zakażeń** (zwłaszcza grzybiczych) spowodowana hamującym działaniem kortyzolu na układ immunologiczny [32, 33];
- **wtórne zaburzenia hormonalne:** zahamowanie wzrastania, upośledzenie czynności gonad (zaburzenia miesiączkowania i potencji), upośledzenie czynności tarczycy; Zwiększone stężenie kortyzolu prowadzi do zahamowania wydzielania hormonu wzrostu oraz upośledzenia czynności gonad i tarczycy. Stwierdzany u dzieci z hiperkortyzolemią niedobór wzrostu jest spowodowany nie tylko upośledzonym wydzielaniem GH (ang. *growth hormone* – hormon wzrostu), ale przede wszystkim zahamowaniem rozwoju chrząstki nasadowej kości długich przez nadmiar glikokortykosteroidów. U 3/4 pacjentów z chorobą Cushinga stwierdza się zaburzenia czynności gonad. Hiperkortyzolemia hamuje wydzielanie gonadotropin, a towarzyszący hiperandrogenizm u kobiet przyczynia się również do zaburzeń miesiączkowania. U mężczyzn niedobór GnRH (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, gonadolibertyna) prowadzi do obniżenia stężenia testosteronu i zaburzeń erekcji [32, 33]. Zwiększone wydzielanie ACTH prowadzi również do hiperandrogenizmu, który klinicznie objawia się w postaci wzmożonego łojotoku, zmian trądzikowych i hirsutyizmu u kobiet [32, 33];
- **zaburzenia psychiczne:** bezsenność; zaburzenia emocjonalne - depresja (samobójstwa), psychozy; zaburzenia snu - W przebiegu choroby Cushinga

obserwuje się częste występowanie zaburzeń psychicznych, najczęściej depresji (60,86%), zaburzeń lękowych (13%) oraz manii lub hipomanii (3%) [1]. Zespół paranoidalny występuje rzadko i przedstawiany jest raczej w opisach kazuistycznych. Występowanie objawów psychotycznych jest związane z wpływem podwyższonego poziomu kortyzolu (a także innych glikokortykosteroidów) na wzmożenie aktywności układu dopaminergicznego [8],

Dla choroby Cushinga typowy jest klasyczny obraz kliniczny: przewaga występowania wśród kobiet, początek choroby pomiędzy 20. i 40 rokiem życia, wolny jej rozwój w ciągu kilku lat. Hiperpigmentacja i zasadowica na tle hipokaliemii występują rzadko. Objawy androgeniczne ograniczone do trądziku i hirsutyzmu. Wydzielanie kortyzolu i androgenów nadnerczowych jest zwiększone w sposób umiarkowany [9].

3.7. Rozpoznanie

Chorzy na chorobę Cushinga selekcjonowani są z grupy chorych z objawami zespołu Cushinga. Pierwszy etap rozpoznania polega na ogólnym stwierdzeniu, że chory cierpi na zespół Cushinga, następnie podejmowana jest próba określenia przyczyny zespołu i wyodrębnienie chorych, u których schorzenie wywołane jest guzem przysadki.

Diagnoza zespołu Cushinga opiera się na zaobserwowaniu typowych zmian somatycznych z nadciśnieniem tętniczym, osteoporozą i zaburzeniami węglowodanowymi, a także laboratoryjnych objawów hiperkortyzolemii [32].

W odróżnieniu od otyłości prostej, najbardziej charakterystycznymi objawami klinicznymi zespołu Cushinga są: skłonność do siniaczenia i wylewów podskórnych w wyniku nawet niewielkiego urazu oraz zaniki mięśni, głównie pośladków i ud, z osłabieniem mięśniowym [32]. Objawy te wraz ze wskaźnikiem różnicowania zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 2.**Przydatność wskaźnika różnicującego częstość objawów zespołu Cushinga w porównaniu do występowania tych objawów w otyłości prostej (wg Ross i Linch)**

Objawy	Wskaźnik różnicowania
Siniaczenie	10,3
Oslabienie mięśniowe	8,0
Nadciśnienie tętnicze	4,4
Zaczerwienienie twarzy	3,0
Hirsutyzm	2,8
Czerwone rozstępy	2,5
Otyłość centralna/uogólniona	1,6/0,8
Zaburzenia miesiączkowania	1,6

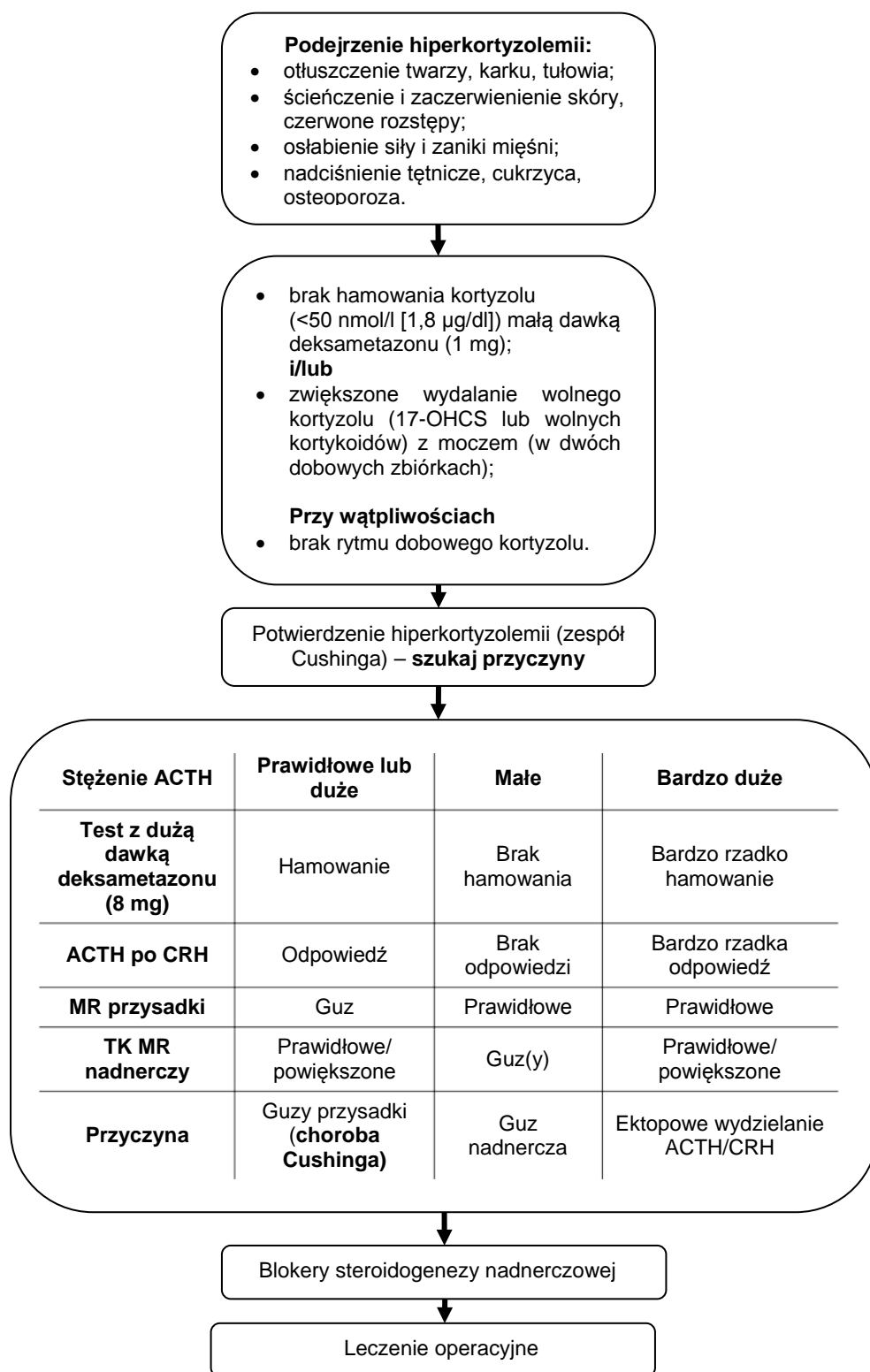
Źródło: Opracowanie własne na podstawie Zgliczyński 2008 [32]

Wykazanie zwiększonego dobowego wydalania wolnego kortyzolu i jego metabolitów (17-hydroksykortykosteroidów) z moczem jest biochemicznym potwierdzeniem hiperkortyzolemii. Bardzo przydatną przesiewową metodą diagnozowania hiperkortyzolemii jest test nocnego hamowania wydzielania kortyzolu za pomocą 1 mg deksametazonu. Podanie doustne 1 mg deksametazonu przed snem w warunkach fizjologicznych obniży stężenie oznaczanego rano kortyzolu w surowicy poniżej 1,8 µg/dl (50 nmol/l). Zmniejszenie stężenia kortyzolu poniżej 1,8 µg/dl wyklucza hiperkortyzolemię. Wymienione kryteria diagnostyczne nie pozwalają jednak na określenie pierwotnej przyczyny hiperkortyzolemii. W celu jej ustalenia pomocny może być pomiar porannego stężenia kortykotropiny. ACTH-niezależny zespół Cushinga należy rozpoznać w przypadku niskiego stężenia ACTH tj. <10 pg/ml (2 pmol/l), a gdy ACTH > 20 pg/ml (4 pmol/l) – ACTH-zależny zespół Cushinga. Rozpiętość normy dla oznaczanego rano ACTH waha się często od 10 do 70 pg/ml, jednak w chorobie Cushinga spotykamy zazwyczaj stężenia w zakresie 40-200 pg/ml. Zahamowanie wydzielania ACTH względem wysokiego stężenia kortyzolu będzie sugerowało obecność guza nadnerczy, natomiast znacznie podwyższone stężenie kortykotropiny, powyżej 200 pg/ml, może przemawiać za zespołem ektopowego wydzielania ACTH. Zasadnicze znaczenie w różnicowaniu przyczyn hiperkortyzolemii ma w dalszym ciągu klasyczny test hamowania deksametazonem. W warunkach fizjologicznych doustne podanie deksametazonu w dawce 0,5 mg co 6

godzin w ciągu dwóch kolejnych dni prowadzi do zmniejszenia wydalania z moczem 17-OHCS (17-hydroksykortykosteroidów) i wolnego kortyzolu w drugiej dobie testu co najmniej o 50% w stosunku do wartości początkowych. Brak hamowania tą dawką wskazuje na patologiczną hiperkortyzolemię. Jeżeli przyczyną hiperkortyzolemii jest choroba Cushinga to kontynuowanie stosowania deksametazonu w dawce 2 mg co 6 godzin w ciągu dwóch następnych dni doprowadzi do istotnego zmniejszenia wydalania 17-OHCS i wolnego kortyzolu. W przypadku braku hamowania dużymi dawkami deksametazonu diagnoza powinna zmierzać w kierunku autonomicznego guza kory nadnerczy lub ektopowego wydzielania ACTH. Inną przydatną metodą w diagnostyce różnicowej problematycznych przypadków zespołu Cushinga jest test z kortykoliberyną (CRH). Po dożylnym podaniu CRH oceniany jest odsetkowy przyrost wydzielania ACTH. Wzrost wydzielania o więcej niż 35% najczęściej wskazuje chorobę Cushinga, natomiast brak odpowiedzi przemawia za ektopową produkcją ACTH [32].

Na poniższej rycinie zaprezentowano algorytm postępowania diagnostycznego w hiperkortyzolemii.

Rysunek 1.
Algorytm postępowania diagnostycznego w hiperkortyzolemii

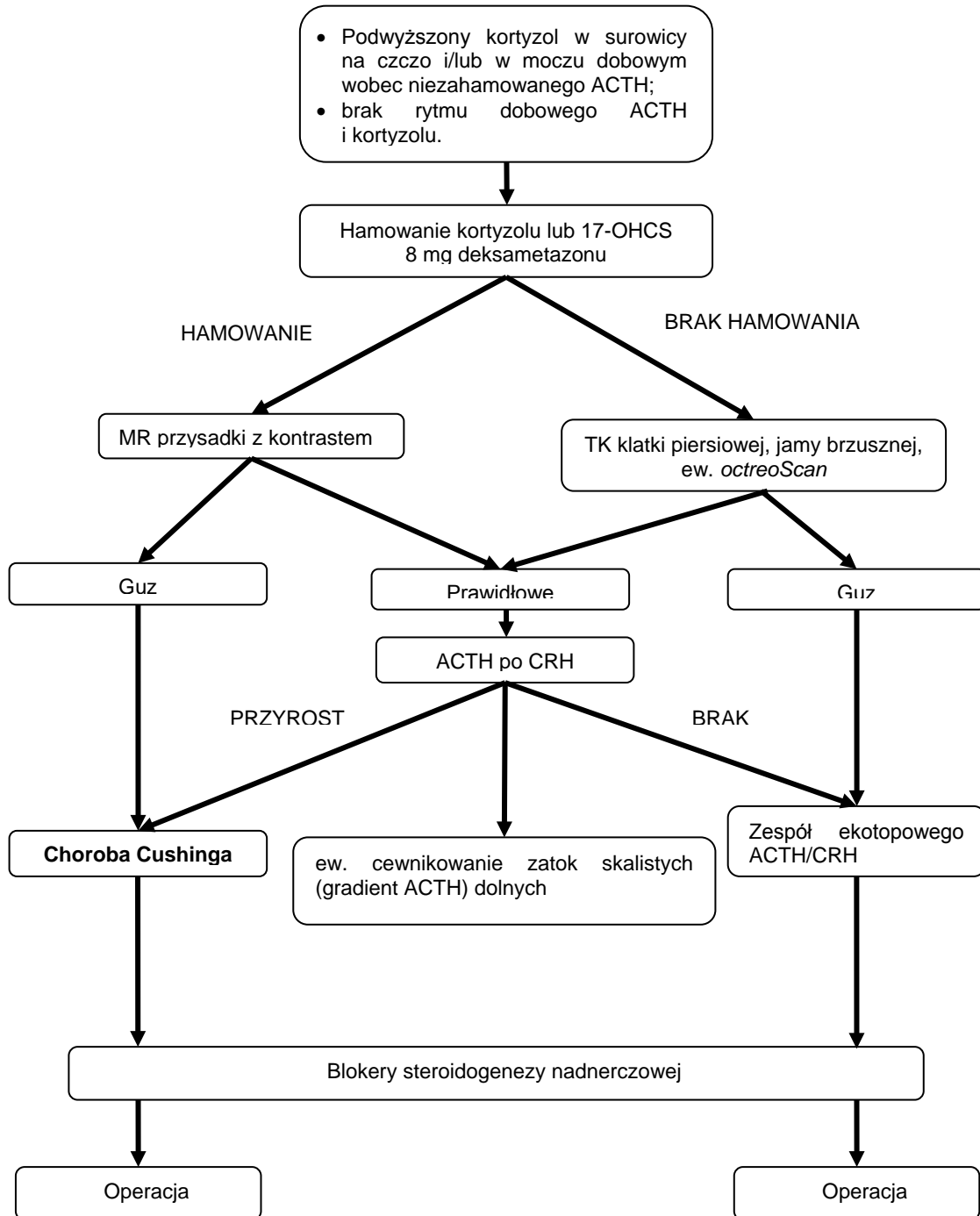


TK – tomografia komputerowa, MR – rezonans magnetyczny
Źródło: opracowanie własne na podstawie Zgliczyński 2008 [32]

Do niedawna uwidocznienie gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH za pomocą badań obrazowych było bardzo trudne. Ze względu na fakt, iż większość badanych zmian to mikrogruczolaki, z których połowa nie przekracza średnicy 5 mm, zdjęcia rentgenowskie czaszki i siodła oraz tomografia komputerowa są mało przydatne. W przypadku choroby Cushinga zalecane jest więc badanie przysadki za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) z użyciem kontrastu, co zwiększa wykrywalność mikrogruczolaków do około 60-70%. Warto jednak wiedzieć, że u około 10% zdrowej populacji można za pomocą MR uwidocznić zmianę w obrębie przysadki, nie mającą znaczenia klinicznego (łac. *incidentaloma*) [32].

W przypadku chorych z ACTH-zależnym zespołem Cushinga, u których wyniki badań hormonalnych i obrazowych są sprzeczne, należy rozważyć przeprowadzenie równoczesnego, obustronnego cewnikowania zatok skalistych dolnych (BIPSS, ang. *Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling*) z oznaczeniem poziomu ACTH po stymulacji CRH w spływającej do nich z przysadki krwi żyłnej. Pozwala to na różnicowanie źródła nadprodukcji ACTH (między produkcją ektopową a przysadką), a także, na podstawie gradientu stężeń ACTH po obu stronach przysadki, umożliwia określenie części gruczołu, w której położony jest mikrogruczolak. Lokalizacja zmiany jest wówczas łatwiejsza, co pozwala na oszczędne usunięcie tylko części przysadki z niewidocznym makroskopowo gruczolakiem [32]. Szczegółowy algorytm postępowania w przypadku ACTH-zależnego zespołu Cushinga przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Algorytm postępowania w ACTH-zależnym zespole Cushinga



Źródło: opracowanie własne na podstawie Zgliczyński 2008 [32]

Doświadczenia z BIPSS są jeszcze w Polsce znikome, więc wskazania do tego badania należy rozpatrywać indywidualnie, szczególnie ze względu na dużą inwazyjność i poważne powikłania tej metody diagnostycznej w postaci zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej czy uszkodzenia naczyń pnia mózgu [32].

Utrzymująca się hiperkortyzolemia sprzyja rozwojowi zaburzeń typowych dla zespołu metabolicznego, tj. otyłość brzuszną, insulinooporność z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2., hiperlipidemię, koagulopatię i nadciśnienie tętnicze. W różnicowaniu w pierwszej kolejności należy brać pod uwagę możliwość zespołu metabolicznego. Choroba Cushinga u kobiet prowadzi do zaburzeń miesiączkowania i pojawienia się zmian skórnych, m.in. takich jak hirsutyzm i trądzik, co jest charakterystyczne dla zespołu wielotorbielowatych jajników [32].

W rozpoznaniu w wyżej wymienionych sytuacjach ważne jest wykazanie somatycznych objawów katabolizmu w postaci czerwonych rozstępów, siniaków, zaniku mięśni i osteoporozy związanych z hiperkortyzolemią [32].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dzięki obecnym udoskonaleniom mikrochirurgii przysadki oraz naświetlaniom ciężkimi cząstkami, większość pacjentów może być skutecznie leczonych. Przeżycie pacjentów z chorobą Cushinga jest obecnie znacznie dłuższe niż według starszych danych, jednak nadal krótsze niż osób zdrowych w tym samym wieku [9].

Rokowanie w przypadku możliwości leczenia operacyjnego jest na ogół dobre, gdyż skuteczność leczenia operacyjnego w czołowych ośrodkach neurochirurgicznych na świecie przekracza 90%, a rezultaty krajowe nie odbiegają istotnie od tych danych. Trwałą remisję hiperkortyzolemii po leczeniu neurochirurgicznym choroby Cushinga zapowiada obniżenie stężenia kortyzolu $<1,0$ g/dl oznaczanego w surowicy krwi już w pierwszej dobie po zabiegu [32]. Warunkiem dobrego rokowania jest jednak wieloletni nadzór endokrynologiczny ze względu na dużą częstość nawrotów, nawet po początkowo skutecznej operacji przezklinowej (nawet do 20% w ciągu 5 lat) [33].

Śmiertelność pacjentów z chorobą Cushinga jest 4-krotnie większa niż w populacji ogólnej osób zdrowych. Rokowanie jest niezmiennie złe u pacjentów z aktywną, niemożliwą do kontrolowania hiperkortyzolemią. Połowa nieleczonych chorych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii po 5 latach trwania choroby [32, 33]. Zwiększona umieralność wiąże się z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi [9].

Pacjenci z chorobą Cushinga spowodowaną dużymi guzami przysadki w momencie diagnozy mają dużo gorsze rokowanie i mogą umrzeć w następstwie rozprzestrzeniania się guza lub utrzymującej hiperkortyzolemii [9].

Skuteczne leczenie operacyjne poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i gęstość mineralną kości. Nie zawsze jest jednak możliwe zakończenie leczenia hipotensyjnego czy hipoglikemizującego. Zmiany skórne i cechy wyglądu spowodowane chorobą ustępują po 6-12 miesiącach od operacji. Następnie dochodzi do poprawy funkcji poznawczych i jakości życia, które mimo to, pozostają niższe niż w populacji zdrowej. Zaburzenia miesiączkowania i funkcji seksualnych ustępują po kilku miesiącach, zwykle dochodzi też do przywrócenia płodności [33]. Charakter nieodwracalny mają złamania trzonów kręgow i niektóre deformacje stawów. Niekiedy obserwuje się nasilenie bólu stawów po ustąpieniu hiperkortyzolemii [33].

3.9. Leczenie

Celem leczenia choroby Cushinga jest usunięcie zmiany podstawowej z jednoczesnym wyrównaniem nadmiernego wydzielania hormonów kory nadnerczy bez zniszczenia przysadki [9].

Leczeniem z wyboru choroby Cushinga jest operacyjne, selektywne usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową. Z obserwacji dokonanych w Klinice Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie i Klinice Endokrynologii Szpitala Bielańskiego w Warszawie wynika celowość przeprowadzania eksploracji siodła tureckiego u pacjentów z chorobą Cushinga, u których nie stwierdzono w badaniu MR gruczolaka przysadki. Operacja

przezklinowa spowodowała remisję objawów hiperkortyzolemii u 21 z 26 pacjentów (tj. 80%) [32].

Wśród innych metod niefarmakologicznych stosowanych w chorobie Cushinga wymieniane są [REDACTED]

[REDACTED] Wśród metod [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku leczenia farmakologicznego stosowane są dwie grupy leków:

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Leki stosowane na poziomie przysadki, [REDACTED] nie przynoszą korzyści w leczeniu choroby Cushinga [33]. Nadzieje w leczeniu zachowawczym gruczolaków kortykotropowych przysadki przebiegających z objawami choroby Cushinga należy wiązać z zastosowaniem nowego [REDACTED]), który wykazuje duże powinowactwo do obecnego w tych guzach podtypu 5-tego receptora somatostatynowego [32].

Podejmowane są również próby terapeutycznego stosowania [REDACTED] ze względu na fakt, że gruczolaki kortykotropowe wykazują [REDACTED] [REDACTED]. Lekiem z grupy agonistów dopaminy stosowanym w leczeniu tego schorzenia jest:

[REDACTED]

[REDACTED]

3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów opublikowane przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania i rekomendacje dla leków stosowanych w terapii choroby Cushinga:

- wytyczne *Johns Hopkins Medicine* z roku 2012, *Johns Hopkins Guides* [23];
- wytyczne *California Center for Pituitary Disorders at University of California* z roku 2012 (dokument ze strony aktualizowanej w maju 2012r.),

Guidelines for Doctors and their Patients who have Residual Cushing's Disease [3];

- wytyczne **The Royal Melbourne Hospital** z roku 2011, *Management of recurrent Cushing's disease* [14];
- wytyczne **Consensus Workshop - European Neuroendocrine Association, The Pituitary Society** z roku 2008, *Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement* [2];
- wytyczne **International RadioSurgery Association, The Radiosurgery Guidelines Committee** z roku 2004, *Stereotactic Radiosurgery for Patients with Pituitary Adenomas*, [12];
- rekomendacje **NHS North East Treatment Advisory Group** z 2012 roku odnoszące się do stosowania pasyreotydydu w leczeniu choroby Cushinga [17];
- rekomendacje **NHS Scotland** z 2012 roku, w których zawarte zostały zalecenie odnośnie do stosowania pasyreotydydu w leczeniu choroby Cushinga [18];
- rekomendacje **NHS Wales** z 2012 roku, również odnoszące się do pasyreotydydu w leczeniu choroby Cushinga [19].

Wszystkie z wyżej wymienionych wytycznych jako pierwszą linię leczenia choroby Cushinga wymieniają leczenie operacyjne, najczęściej jako operację z dostępem przezklinowym. W dalszej części, w przypadku niepowodzenia tej terapii, remisji choroby rekomendowane jest poddanie chorego radioterapii bądź wykonanie obustronnej adrenalectomii. Jednak ze względu na swoją inwazyjność adrenalectomia traktowana jest jako leczenie ostateczne. Rekomendacje sugerują również zastosowanie reoperacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia operacyjnego.

Leczenie farmakologiczne zalecane jest pomiędzy leczeniem operacyjnym a kolejnymi liniami leczenia, najczęściej jako opcja przed wykonaniem obustronnej

adrenalektomii. W wytycznych *California Center for Pituitary Disorders/ University of California* wymieniane są następujące leki: ketokonazol, który jest zalecany w przypadku oczekiwania na efekty reoperacji lub radioterapii, aminoglutetymid i metyrapon jako leki 2. linii, które są trudne do uzyskania, mitotan, który ze względu na profil bezpieczeństwa wymieniany jest jako lek ostatniej szansy.

W odnalezionych rekomendacjach natomiast zawarte zostały informacje dotyczące stosowania pasyreotydu w leczeniu choroby Cushinga. Wszystkie te dokumenty opowiadają się za niestosowaniem tej technologii w leczeniu choroby Cushinga głównie ze względu na brak dopuszczenia tego leku do obrotu.

Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia choroby Cushinga zamieszczone są w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Wytyczne i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych

Dokument	Zalecenia, wytyczne
<p>Johns Hopkins Guides 2012 [23]</p>	<p>1. operacja guza przysadki z dostępu przezklinowego 2. radioterapia przysadki Ostateczna terapia/3. linia – obustronna AD (adrenalektomia) wymagająca terapii hormonozastępczej i kontroli na okoliczność występowania syndromu nelsona</p>
<p>California Center for Pituitary Disorders, University of California, San Francisco (dokument ze strony aktualizowanej w maju 2012r.) [3]</p>	<p>Rekomendowana jest terapia przeciwko guzowi, która pozwala kontrolować poziom kortyzolu. Czasami terapia musi być rozdzielona na niezależne terapie: przeciwko guzowi i obniżające poziom kortyzolu.</p> <p>Powtórzenie operacji przysadki powinno być rozważone u wszystkich chorych z chorobą resztkową. Reoperacja rekomendowana jest, gdy jest szansa osiągnięcia korzyści bez znacznego ryzyka nawet jeśli guz może nie być całkowicie usunięty (na przykład operacja będzie skutkowała znacznym obniżeniem poziomu ACTH i kortyzolu). Reoperacja może być korzystna jeśli 1. operację wykonywał niedoświadczony chirurg i zwłaszcza jeśli guz jest widoczny na badaniu obrazowym w obszarze dostępnym dla operującego neurochirurga.</p> <p>Standardowa radioterapia indukuje remisję w 50-80% przypadków i u większości dzieci z resztkową CD (ang. <i>Cushing Disease</i>, choroba Cushinga). Niestety odpowiedź jest opóźniona i remisja może nie wystąpić w czasie kilku lat. Radiochirurgia w formie <i>gamma knife</i> może normalizować poziom kortyzolu u 50% do 75% chorych. Średni czas normalizacji po zabiegu to 12 miesięcy. Radioterapia jest rekomendowana często u chorych, u których nie może być wykonana reoperacja z powodów medycznych, lub choroba resztkowa jest umiejscowiona w obszarze niedostępnym dla chirurga.</p> <p>Ketokonazol jest zalecany jako 1. linia terapii w przypadku oczekiwania na efekty reoperacji lub radioterapii. Wcześniej używany był aminoglutetymid i metyrapon jako 2. linia, ale środki te są coraz trudniejsze do uzyskania. Lekiem ostatniej szansy jest mitotan, ze względu na profil bezpieczeństwa.</p> <p>Obustronna AD jest zazwyczaj stosowana w ostatecznych przypadkach, kiedy wszystkie inne opcje leczenia zawiodły a u pacjenta utrzymuje się niebezpieczny poziom kortyzolu.</p>
<p>Department of Neurosurgery, The Royal Melbourne Hospital, Australia 2011 [14]</p>	<p>Terapią wyboru jest powtarzana operacja guza przysadki z dostępu przezklinowego, szczególnie jeśli guz jest widoczny na badaniu obrazowym. Jeśli guz jest widoczny rekomendowana jest adrenalektomia (AD), jeśli nie jest widoczny rekomendowana jest hipofizektomia (usunięcie przysadki mózgowej). Radioterapia lub adrenalektomia mogą być rozważone jeśli nie będzie osiągnięta remisja.</p> <p>Sugerowany algorytm postępowania:</p> <p>1. w przypadku widocznego guza w badaniu obrazowym:</p> <p>1.1 powtórzenie operacji (adenomektomia)</p> <p>1.2 w przypadku odpornej choroby: hipofizektomia lub radioterapia +/- terapia farmakologiczna lub obustronna AD</p> <p>2. w przypadku braku obrazu guza w badaniu obrazowym opcjami są hipofizektomia, radioterapia +/- terapia farmakologiczna lub obustronna AD.</p>

Dokument	Zalecenia, wytyczne
<p>Consensus Workshop - European Neuroendocrine Association, The Pituitary Society 2008 [2]</p>	<p>Terapią pierwszego wyboru jest resekcja guza, jednak nie zawsze jest to możliwe.</p> <p>W przypadku niepowodzenia operacji lub nawrotu po okresie remisji, terapię drugiej linii należy podjąć w zależności od stanu chorego, rozważając reoperację, radioterapię lub obustronną adrenalectomię. Należy wybrać terapię najbardziej dostępną minimalizując potencjalne ryzyko dla chorego. Zarówno reoperacja jak i radioterapia niosą ze sobą ryzyko hipopituitarizmu; plusem reoperacji jest natychmiastowa odpowiedź na leczenie.</p> <p>Radioterapia może wyeliminować guzy atakujące oponę lub zatokę jamistą, co jest częstą przyczyną niepowodzenia leczenia operacyjnego.</p> <p>Adrenalectomia jest ogólnie bardziej ryzykowną terapią niż operacja przezklinową lub radioterapia, niesie za sobą ryzyko wystąpienia zespołu Nelsona i wymaga długotrwałego, najczęściej dożywotniego stosowania substytucji kortykosteroidami i mineralokortykoidami. Pomimo tego, odpowiedź na leczenie adrenalectomią jest natychmiastowa a powikłania mogą być ograniczone poprzez stosowanie metod endoskopowych.</p> <p>Obustronna AD może być wskazana u chorych z oporną hiperkortyzolemią nie odpowiadającą na leczenie inhibitorami enzymów nadnerczowych lub u chorych nie tolerujących tych leków lub jako alternatywa do długotrwałego leczenia po radioterapii lub u kobiet które chcą podtrzymać płodność bez zahamowania owulacji. Ważne będą kolejne badania oceniające AD i RT (radioterapia)</p> <p>Terapia “definitywna”, taka jak operacja lub RT powinna być rozważona u wszystkich chorych, natomiast długoterminowa monoterapia farmakologiczna jest rzadko wskazana.</p>
<p>International RadioSurgery Association, The Radiosurgery Guidelines Committee 2004 [12]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. operacyjne usunięcie guza 2. radiochirurgia 3. ketokonazol, metapiron 4. adrenalectomia <p>ostateczna decyzja wyboru terapii jest zwykle podejmowana przy udziale doświadczonego zespołu lekarzy. Wymienione opcje nie wykluczają się wzajemnie. Kombinacje różnych zabiegów mogą być konieczne i / lub pożądane w pewnych okolicznościach. Typowe przykłady obejmują pacjentów z zajęciem zatoki tętnicy szyjnej obecnym nowotworem a następnie drugiemu etapowi terapii, radiochirurgii oraz u pacjentów z gruczolakami wydzielniczymi, którzy przechodzą radiochirurgię, ale są następnie leczeni przeciwwydzielniczo w okresie do normalizacji po radioterapii.</p>
Rekomendacje	
<p>NHS NETAG 2012 [17]</p>	<p>Pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania w leczeniu choroby Cushinga ze względu na jego efektywność kosztową. Zaznacza się jednak, że stosowanie tego leku może być możliwe w szczególnych okolicznościach.</p>
<p>NHS Scotland 2012 [18]</p>	<p>Pasyreotyd nie jest rekomendowany w leczeniu choroby Cushinga z powodu braku dopuszczenia do obrotu.</p>
<p>NHS Wales 2012 [19]</p>	<p>Pasyreotyd nie jest rekomendowany w leczeniu choroby Cushinga z powodu braku dopuszczenia do obrotu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych [2, 3, 12, 14, 23, 17, 18, 19].

3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie

Nie zostały dotychczas opracowane polskie rekomendacje i wytyczne dotyczące leczenia choroby Cushinga.

3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – pasyreotyd

Produkt leczniczy Signifor® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 24 kwietnia 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis. Signifor® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwania w dawkach 0,3 mg, 0,6 mg, 0,9 mg (ampułka 1 ml) [4].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) pasyreotydu należy on do grupy farmakoterapeutycznej: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych); Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi; Hormony podwzgórza; Hormony hamujące wzrost; kod ATC: H 01 CB 05 [4].

4.1. Działanie leku

Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, analogiem somatostatyny podawanym podskórnym. Podobnie jak naturalne hormony peptydowe, somatostatyna-14 i somatostatyna-28 (również nazywana hormonem hamującym uwalnianie hormonu wzrostu, ang. *somatotropin release inhibiting factor*, SRIF) i inne analogi somatostatyny, pasyreotyd wykazuje farmakologiczną aktywność poprzez wiązanie się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów ludzkich receptorów somatostatyny: hsst 1, 2, 3, 4 i 5. Receptory te w standardowych warunkach fizjologicznych ulegają ekspresji w różnych tkankach. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hsst z różną siłą. Pasyreotyd wiąże z wysokim powinowactwem 4 z 5 receptorów hsst, w szczególności z receptorem hsst5 [4].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Signifor® jest wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem [4].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Rekomendowana dawka inicjująca wynosi 0,6 mg jako podskórna iniekcja dwa razy dziennie [4].

Dwa miesiące po rozpoczęciu terapii pasyreotydem, chorzy powinni być poddani ocenie korzyści leczenia. U chorych, u których osiągnięto znaczną redukcję UFC (ang. *urinary free cortisol*, wolny kortyzol w moczu) terapia powinna być kontynuowana tak długo dopóki pacjenci uzyskują korzyści z leczenia. Dawka 0,9 mg może być rozważana w oparciu o odpowiedź na leczenie, jeśli dawka 0,6 mg jest dobrze tolerowana przez chorego. U chorych u których w ciągu 2 miesięcy nie wystąpiła odpowiedź na leczenie należy rozważyć przerwanie terapii [4].

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych w każdym momencie leczenia może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor®. Zaleca się zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę.

Skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu u dzieci i młodzieży w wieku 0-18 lat nie zostały udowodnione. Brak jest danych dla tej populacji.

Dane dotyczące leczenia pasyreotydem u chorych powyżej 65. roku życia są ograniczone, jednak nie ma dowodów sugerujących konieczność dopasowania dawki w tej populacji [4].

4.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Signifor® [4].

Tabela 5.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Signifor®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewydolność kory nadnerczy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia, cukrzyca	Bardzo często
	Zmniejszony apetyt, cukrzyca typu 2.	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności	Bardzo często
	Wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Kamica żółciowa	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu podania, zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej	Bardzo często
	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas protrombinowy.	Często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Signifor®* [4]

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Status leku sierocego (*orphan drug*)

„Finansowanie leczenia chorób rzadkich często wiąże się z wyższymi kosztami terapii jednostkowej. Spowodowane jest to tym, że koszt opracowania nowej technologii przeznaczonej do leczenia chorób rzadkich jest co prawda porównywalny z kosztem tworzenia każdej innej innowacyjnej technologii medycznej, jednak populacja docelowa jest znacznie mniejsza. Jednocześnie, podmiot odpowiedzialny rozpoczynający prace badawcze, a następnie produkcję leku, oczekuje co najmniej

zwrotu poniesionych na badania nakładów. Te z kolei, przy ograniczonej liczbie chorych, można osiągnąć jedynie ustalając odpowiednio wysokie ceny preparatów. Zwrot poniesionych na badania nakładów jest o tyle istotny, że bez jego gwarancji firmy nie będą opracowywać nowych leków, które mogłyby mieć zastosowanie w leczeniu chorób rzadkich” [15].

Definicja choroby rzadkiej przyjęta w Unii Europejskiej mówi, że jest to choroba występująca nie częściej niż u 5 na 10 000 osób [15]. Na tej podstawie choroba Cushinga została uznana za chorobę rzadką [26].

W związku z tym, że preparat Signifor® przeznaczony jest do stosowania u chorych z chorobą Cushinga, w dniu 8 października 2009 roku został on przez EMA (ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja Leków) uznany za „lek sierocy” [26].

„Decyzje refundacyjne dotyczące nowo wprowadzanych technologii medycznych, które posiadają status „orphan drug”, powinny być podejmowane z uwzględnieniem efektywności kosztowej terapii w ramach oceny technologii medycznych. Nie jest jednak wymagane w tym przypadku przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej, a jedynie uzasadnienie ceny leku. Przeprowadzając pełną analizę ekonomiczną, należy się spodziewać wyższych wartości współczynników kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności niż w analizach technologii powszechnie stosowanych. Jest to oczywiście związane z relatywnie wyższą ceną leku, a tym samym wyższymi kosztami całej terapii, Dlatego nie należy w takim wypadku oczekiwać prognozy opłacalności definiowanej na poziomie niższym niż trzykrotna wartość PKB (produkt krajowy brutto) per capita za QALY” [15].

Należy jednak podkreślić, że *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* nie uwzględnia przepisów prawnych, które dotyczyłyby jedynie leków sierocych. Zatem zgodnie z *Ustawą refundacyjną* jak i *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka*

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w ramach raportu oceny technologii medycznej należy wykonać pełną analizę ekonomiczną.

7. Analiza systemu refundacji

W chwili obecnej pasyreotyd nie jest finansowany ze środków publicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo pasyreotydu oraz zdefiniowanych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [22] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [10]. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Celem pierwszego etapu przeglądu systematycznego będzie odnalezienie wszystkich publikacji, w których oceniono działanie samego pasyreotydu, a także badań porównujących go ze zdefiniowanymi komparatorami. W przypadku braku badań oceniających bezpośrednio pasyreotyd z komparatorami przeprowadzony będzie kolejny etap przeglądu systematycznego, w którym włączane będą badania oceniające działanie komparatorów w zdefiniowanej populacji.

Kryteria włączenia badań – I. etap:

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania pasyreotydu u chorych z chorobą Cushinga powinna być ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Signifor® w porównaniu z [REDACTED]

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem choroby Cushinga. Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależy będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Jeżeli na podstawie tych dowodów możliwa będzie ocena różnic w skuteczności pomiędzy pasyreotydem i wskazanymi komparatorami, kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności i/lub techniką kosztów-efektywności (obie techniki będą zastosowane w przypadku wykazania różnic w jakości życia i przeżyciu chorych lub w przypadku braku różnic w przeżyciu chorych jedynie technika kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku braku danych wskazujących na różnice w jakości życia analiza zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności dla różnicy w przeżyciu chorych). Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) i/lub kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) lub wskazanie technologii dominującej. Jeżeli analiza skuteczności

i bezpieczeństwa wykaże brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności ocenianych technologii, zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów.

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z finansowaniem pasyreotydu ze środków publicznych w porównaniu do sytuacji obecnej, w której nie jest on refundowany.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*. Ponadto, zgodnie z Wytycznymi AOTM w przypadku współpłacenia analiza zostanie wykonana również z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy analizy będzie obejmował pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania pasyreotydu, zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W oszacowaniach rocznej liczebności populacji w analizie wpływu na budżet będą brane pod uwagę dane dotyczące: wszystkich chorych, u których pasyreotyd może być stosowany, dorosłych chorych z chorobą Cushinga, u których leczenie

chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem chorych, spełniających kryteria włączenia do *Programu lekowego* oraz chorych, u których obecnie stosowany jest pasyreotyd. Wielkość tej populacji zostanie oszacowana na podstawie informacji uzyskanych od klinicystów oraz danych epidemiologicznych.

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną dwa scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, zakładał będzie, że pasyreotyd nie jest finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której pasyreotyd jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem*. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Signifor® zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

9. Załączniki

9.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


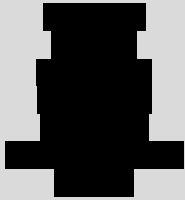

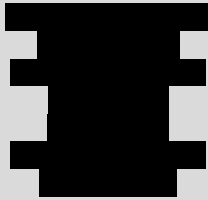
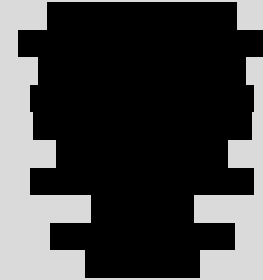
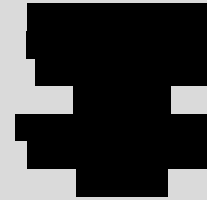
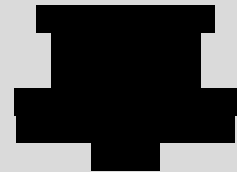







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]					

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]	[REDACTED]	:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		:			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			
[REDACTED]		!			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]		:			
[REDACTED]					

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]




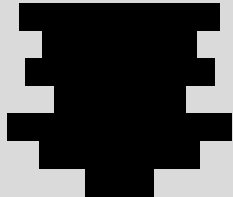
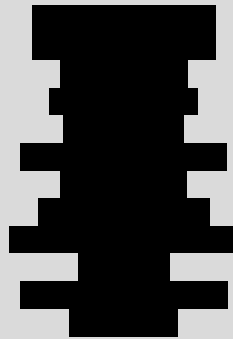
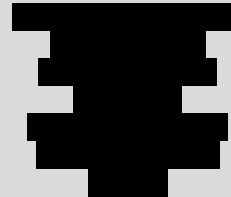
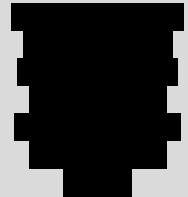

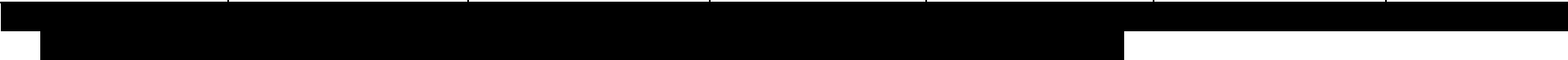
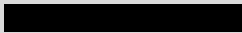
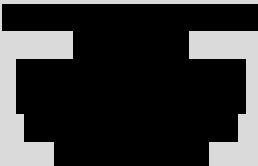
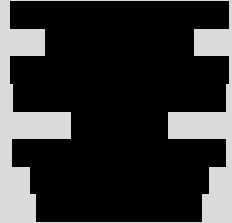
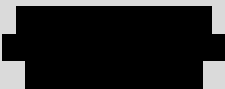
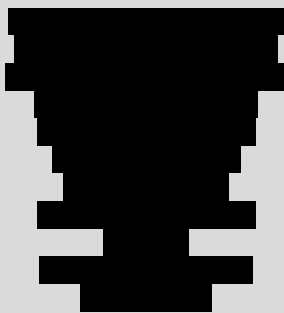
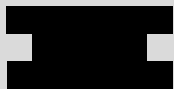



















[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

						
	I	I	I	I	I	I
						
						
						
			I			
			I	I	I	
			I			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]




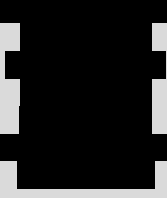
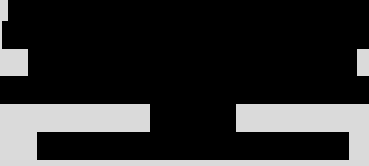
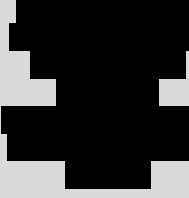
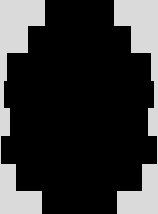







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-						
	-		-			
	-		-			
	-		-			
						
			-			
	-					

-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



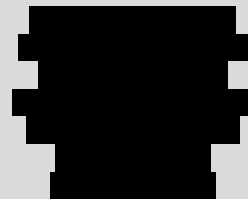
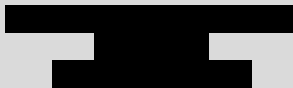
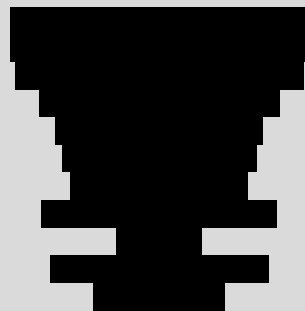



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

					
	■	■	■	■	■
					







9.2. Spis tabel

.....	13
.....	14
Tabela 3. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych	32
Tabela 4. Podsumowanie badania ankietowego przedstawiające aktualną praktykę kliniczną leczenia choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których zakończyło się niepowodzeniem	36
Tabela 5. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Signifor®	39

9.3. Spis rysunków

Rysunek 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w hiperkortyzolemii	23
Rysunek 2. Algorytm postępowania w ACTH-zależnym zespole Cushinga	25

10. Bibliografia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

29. [Redacted text]

.....

.....