

DCI CABERGOLINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

- A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de $> 4X$ valoarea sup. A normalului pentru sex.
- B. Pacienți cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** – rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.
- C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.
- D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.
- E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.
- F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.
- G. Pacienți cu sindrom de tija hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumurale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.
- H. Pacienți cu Boala Cushing, cu persistența bolii post chirurgical și/sau radioterapie, sau pacienți cu Boala Cushing forma severă, în vederea pregătirii intervenției chirurgicale.
- I. Pacienți cu adenoame hipofizare nefuncționale, persistente și evolutive post chirurgie și /sau radioterapie.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- 2. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:
 - a) Valori ale prolactinei serice bazale ≥ 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
 - medicamentoasă – prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
 - insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
 - insuficiența hepatică sau renală severă;
 - excluderea prezenței macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);
- b) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.
3. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiilor urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).
4. **Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:**
- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
 - Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).
 - În cazul macroprolactinoamelor și:
 - GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 – 9 a.m., fT4, TSH
 - Ex. Oftalmologic: ex. FO, câmp vizual – În cazul sd. De compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.
 - Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.
5. Evaluări hormonale și imagistice (RMN) pentru pacienții cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncțional
- Istoricul tratamentelor anterioare
 - Dovada RMN a persistenței bolii și a caracterului sau evolutiv
 - Dozări hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazona 1 mg)

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

- a. dimensiunile adenomului și eventuală extensie extraselară, cu excepția sd. De compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).
- b. existența insuficienței hipofizare asociate;
- c. dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 0,25- 0,5 mg /săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 3-4 mg/saptamana. Ocazional, la pacienti rezistenti dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizarii prolactinemiei) si dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% in termen de 1 an) , se poate creste progresiv doza pana la 11 mg/saptamana. (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011) .

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat. În cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

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

a. În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

b. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepția adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienții cu prolactinom:

a. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

b. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

c. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor $\leq 2 \times$ normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL $> 2 \times$ normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar
- Neinfluențarea parametrilor hormonal în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la inițierea tratamentului

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.
- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/sapt în cazul adenoamelor nefuncționale.
- Absența diminuării parametrilor hormonal (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face și de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata recomandată în scrisoare.