

## Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger og GH-receptorantagonist til akromegali

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af neuroendokrine tumorer og akromegali forårsaget af hypofyse tumor under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
<b>Godkendt af RADS</b>	24. januar 2013

### Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

#### **1 Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren; herunder at definere hvilke lægemidler i hvilke doser, der anses for ækvieffektive.

Formålet med dette baggrundsnotat er at sikre transparens i forhold til beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger og GH-receptorantagonist til akromegali.

#### **2 Baggrund**

Akromegali er en sjælden endokrinologisk sygdom, der langt overvejende skyldes en overproduktion af væksthormon (GH, growth hormone) fra et GH-secernerende hypofyseadenom. GH stimulerer syntese og sekretion af insulinlignende vækstoffaktor (IGF, insulin-like growth factor)-1 fra leveren, og de øgede koncentrationer af GH og IGF-1 fører til udvikling af de karakteristiske kliniske tegn og symptomer ved akromegali; akral vækst, bløddelshævelse, hovedpine, ledsmerter og svedtendens. Synsfeltdefekter kan optræde ved tumortryk på chiasma opticum. Det er primært hjerte-kar-sygdom, som fører til en øget mortalitet blandt patienter med akromegali (1).

Målet for behandling af akromegali er en normalisering af GH og IGF-1 niveauerne. Den primære behandling er transsphenoidal kirurgi ved intrasellære mikroadenomer, ikke-invasive makroadenomer eller ved kompressionssymptomer. Ved transsphenoidal operation kan der opnås tilstrækkelig effekt på GH- og IGF-niveauerne hos 50-80 % af patienterne, afhængig af tumorstørrelse (2). Hvis patienten fortsat har forhøjede værdier af GH eller IGF-I tilbydes medicinsk behandling. Medicinsk behandling anvendes primært, såfremt kirurgi ikke er muligt eller hvis patienten ikke accepterer et kirurgisk indgreb. Nye data tyder på, at medicinsk forbehandling af store hypofyseadenomer før kirurgi kan blive standardbehandling. De medicinske behandlingsmuligheder omfatter somatostatinanaloger (SSA) og GH-receptor-antagonist. Patienterne behandles og følges livslangt.

Anvendelsen af dopaminagonister er begrænset i Danmark da effekten er relativ lille i forhold til mulige bivirkninger.

Udviklingen af somatostatinanaloger til medicinsk behandling af patienter med akromegali i 1980'erne har gjort det muligt at normalisere GH og IGF-I niveauerne hos flere patienter end tidligere og har medført, at færre patienter får strålebehandling - specielt i lande, der har mulighed for medicinsk behandling. Strålebehandling anvendes til de patienter, hvor der ikke opnås et tilfredsstillende behandlingsresultat ved kirurgisk og/eller medicinsk behandling.

### **3 Patientgrundlag**

Den årlige incidens af akromegali er på 3-4 per million, og prævalensen er ca. 60 per million (3). Aktuelt er 232 patienter i Danmark i behandling med somatostatinanalog og ca. 70 med GH-receptorantagonist på indikationen akromegali. Fagudvalget anslår, at ca. 10 nye patienter sættes i behandling med SSA per år, og ca. 2-5 nye patienter sættes i behandling med GH-receptorantagonist hvert år.

Behandlingsvejledningen omfatter ikke allerede velbehandlede patienter med akromegali, men alene patienter, der skal behandles med de omhandlede lægemidler for første gang.

### **4 Lægemidler**

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemidler:

#### Langtidsvirkende somatostatinanaloger

lanreotid ATG (H01CB03)

octreotid LAR (H01CB02)

#### GH-receptorantagonist

pegvisomant (H01AX01)

### **5 Metode**

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden (4-7) som beskrevet i "Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg" ([www.regioner.dk](http://www.regioner.dk)).

#### **5.1 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Der er søgt i PubMed, Embase og Cochrane Library for at finde relevante referencer. Ved søgning på "acromegaly AND pegvisomant OR octreotide OR lanreotide AND human AND randomised controlled trial OR review OR metaanalysis" og efter manuel fjernelse af dubletter, ikke-engelsksprogede artikler, artikler uden abstracts og tydeligt ikke-relevante artikler blev 600 referencer identificeret.

Fra denne bruttoliste er ved manuel gennemgang fundet de relevante artikler som sammenligner SSA (uanset formulering) med placebo, SSA (i de relevante formuleringer) med hinanden, samt pegvisomant-studier.

Der er fundet enkelte placebo-kontrollerede, randomiserede undersøgelser og et enkelt randomiseret cross-over studie. Derudover er der tale om retrospektive opgørelser, prospektive opgørelser uden randomisering og oversigtsartikler, hvorfor det samlede evidensniveau må betragtes som moderat.

#### **5.2 Kritiske effektmål**

Lægemidlernes effekt vurderes ud fra følgende kritiske effektmål:

##### Somatostatinanaloger

- normalisering af GH og IGF-1
- reduktion af tumorstørrelse

##### GH-receptorantagonist

- normalisering af IGF-1
- ingen vækst af tumor

Forhøjede GH- og IGF-1-værdier er associeret til øget morbiditet og mortalitet for patienter med akromegali (1, 8-12). Fagudvalget vurderer derfor, at en normalisering af GH og IGF-1 er et outcome, der er kritisk for vurderingen af et præparat til behandling af akromegali.

Fagudvalget anerkender, at valget af assays til bestemmelse af GH- og IGF-1-niveauer kan være afgørende for en given cut-off-grænse (13,14). Af praktiske årsager anvendes resultaterne fra de assays, forfatterne har valgt, samt forfatternes cut-off værdier. En serum GH koncentration på 1 mikrogram/l svarer til 2,6-3 mU/l, afhængig af hvilken GH-standard, der anvendes (15).

Reduktion af tumorstørrelse er valgt som outcome, pga. risikoen for kompressionssymptomer og behandlingsassocieret øget morbiditet og mortalitet (16).

## **6 Lægemiddelvurdering**

### **6.1 Litteraturgennemgang**

#### ***Somatostatinanaloger***

##### Normalisering af GH og IGF-1

Effekten af octreotid (subkutant) er undersøgt i 2 dobbeltblindede randomiserede og placebo-kontrollerede forsøg (17,18), hvor patienter med aktiv akromegali blev randomiseret til octreotidinjektioner subkutant eller placebo før eller efter hypofysekirurgi. GH- og IGF-1-koncentrationer blev målt i blodet, og der blev fundet en signifikant reduktion af GH- og IGF-1-niveauerne i den patientgruppe, der blev behandlet med octreotid sammenlignet med placebo. Effekten af lanreotid er undersøgt i ét placebokontrolleret forsøg (19) til patienter med aktiv akromegali. Lanreotid blev vist at reducere blodkoncentrationen af GH og IGF-1 signifikant sammenlignet med placebo.

Der er kun ét prospektivt, randomiseret overkrydsningsstudie, der sammenligner de to markedsførte langtidsvirkende somatostatinanaloger, octreotid LAR og lanreotid ATG (20). Effekten af behandlingen med de to forskellige somatostatinanaloger er ikke signifikant forskellig på IGF-1 niveauerne, men effekten af octreotid LAR på GH-niveauerne er signifikant bedre sammenlignet med lanreotid ATG. Den kliniske betydning af forskellen i GH-respons er ukendt. Der er ikke international konsensus vedrørende patienter, der kun opnår normalisering af enten GH eller IGF-1, dvs. diskordant respons på behandlingen (39).

På enkeltindividniveau opnår nogle patienter bedre biokemisk kontrol af deres sygdom ved behandling med det ene præparat frem for det andet (20). Nogle patienter vil således have gavn af at skifte præparat ved manglende biokemisk effekt.

##### Ingen vækst/reduktion af tumor

Der er ingen data fra randomiserede studier, der sammenligner effekten af octreotid LAR og lanreotid ATG på postoperativ tumorreduktion (21), heller ikke på præoperativ tumorreduktion.

Der er publiceret et enkelt retrospektivt arbejde, der finder, at octreotid LAR og lanreotid ATG er ligeværdige mht. postoperativ effekt på resttumors størrelse (22).

##### Præoperativ SSA behandling

Præoperativ SSA behandling af patienter med akromegali, der har et makrohypofyseadenom er et relativt nyt behandlingsregime. Resultater fra de randomiserede studier med octreotid LAR (23) eller lanreotid ATG (24,25) viser lovende resultater ved præoperativ SSA forbehandling sammenlignet med kirurgi uden forbehandling. Denne behandlingsmodalitet kan måske blive standardbehandling til patienter med et væksthormonproducerende makrohypofyseadenom.

### Bivirkninger

SSA-behandling er forbundet med varierende grader af hæmning af den postprandielle insulinsekretion, men udvikling af SSA-betinget diabetes forekommer sjældent. Gastrointestinale bivirkninger (kvalme, diarre, flatulens) ses hos op til 50 % i de første dage af behandlingen. Bivirkningerne er dosisafhængige og aftager sædvanligvis i løbet af 1-2 uger (26). Smerter og noduli ved injektionsstedet ses hyppigt ved begge præparater (20). Bivirkningsfrekvensen efter kort- og langtidsvirkende SSA af typen octreotid og lanreotid er generelt rapporteret at være sammenlignelig. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne er ens for de to SSA-præparater.

### Graviditet

SSA er små molekyler, der kan passere placentabarrieren (27). Der findes meget begrænsede humane studier, men med normale graviditetsudfald (se bilag A). Fagudvalget anbefaler, at beslutningen om behandling med SSA under graviditet træffes i samarbejde mellem endokrinolog og obstetriker.

### Konklusion vedrørende somatostatinanaloger:

- Begge somatostatinanaloger har veldokumenteret effekt på GH- og IGF-1- niveauerne, men der er kun ét randomiseret direkte sammenlignende studie.
- Der er dokumenteret effekt for begge på tumorreduktion, omend dokumentationsmængden er størst for octreotid LAR. Der foreligger ingen direkte sammenligninger vedr. tumorreduktion.
- Fagudvalget konkluderer, at der ikke findes holdepunkter for klinisk betydende forskelle mellem octreotid LAR og lanreotid ATG på de kritiske effektmål.
- På enkeltindividniveau opnår nogle patienter bedre biokemisk kontrol af deres sygdom ved behandling med det ene præparat end med det andet.
- Bivirkningerne er sammenlignelige.
- Ved eventuelle bivirkninger kan der være effekt af skift til et andet SSA.

### ***GH-receptorantagonist***

#### Normalisering af IGF-1

Behandling med pegvisomant i monoterapi, eller i kombination med SSA, normaliserer i retrospektive opgørelser og prospektive opgørelser uden randomisering effektivt IGF-1 niveauet hos ca. 90 % (28-32), inkl. patienter, som ikke har responderet adækvat på konventionel behandling.

Kombinationsbehandling med SSA er sammenlignet med pegvisomant i monoterapi i et enkelt randomiseret studie (33). Man fandt samme effekt på IGF-1 i de to arme.

I et nyligt surveillance studie inkluderende 1288 patienter behandlet med pegvisomant i median periode på 3,7 år (3) fandtes efter 5 års pegvisomantbehandling, at 63,2 % havde normale IGF-1 niveauer. Median pegvisomant dosis var 18 mg/dag og mere adækvat dosering ville formentlig have øget andelen af patienter med normaliserede IGF-1 niveauer.

#### Ingen vækst af tumor

Behandlingen reducerer ikke tumorstørrelse, og patienter med væksthormonsecernerende tumorer bør derfor overvåges for evt. progression af tumorvækst (34-37). Behandlingen medfører øget tumorproduktion af GH, men pegvisomant behandling *per se* synes ikke at medføre vækst af adenomvæv. I et nyligt surveillancestudie inkluderende 1.288 patienter behandlet med pegvisomant i median periode på 3,7 år fandtes øget tumorstørrelse hos 3,2 %, men tumorreduktion var et hyppigere fund (3).

### Bivirkninger

I surveillancestudiet (3) sås leverpåvirkning (ASAT/ALAT > x 3 ULN) hos 2,5 %. Leversvigt blev ikke observeret. Leverpåvirkningen er dosisafhængig og oftest asymptomatisk og forbigående. På grund af øget insulinfølsomhed kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af insulin eller orale antidiabetika hos patienter med diabetes mellitus.

Bivirkningsfrekvensen er ens, uanset om pegvisomant anvendes som monoterapi eller i kombination med SSA (33).

### Graviditet

Pegvisomant har i dyrestudier ikke været teratogent. Der findes yderst begrænsede humane datamængder (27). Fagudvalget anbefaler, at pegvisomant pauseres under graviditet.

### Konklusion vedr. somatropinantagonist

- Pegvisomant har veldokumenteret effekt på IGF-1.
- Pegvisomant reducerer ikke tumor, men synes ikke at medføre tumorvækst *per se*. Tumorstørrelsen bør monitoreres.
- Pegvisomant finder anvendelse når SSA alene ikke kan anvendes pga mangelfuld effekt eller bivirkninger.

### **6.2 Værdier og præferencer vedr. lægemiddelalternativerne**

I forhold til sidestilling af somatostatinanalogerne finder Fagudvalget det afgørende, at der er dokumenteret effekt på begge de valgte kritiske effektmål.

### **6.3 Compliance/convenience**

Somatostatinanalogerne administreres hovedsageligt på hospitalet. Nogle patienter er dog selvadministrerende.

Fagudvalget anerkender, at den relativt komplicerede blandingsprocedure forbundet med octreotid LAR samt det faktum, at injektionen skal gives intramuskulært kan være en barriere for nogle patienters selvadministration af dette lægemiddel. Hos enkelte svært overvægtige patienter er det ikke muligt at administrere lægemidler intramuskulært. For disse ca. 10 % af patienterne frembyder lanreotid ATG en afgørende fordel pga sit device og/eller den subcutane administrationsvej.

### **6.4 Patientsikkerhed**

På baggrund af en struktureret gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter vurderer Fagudvalget, at de patientsikkerhedsmæssige risici er minimale og ens for de forskellige markedsførte SSA præparater.

### **6.5 Direkte lægemiddelrelaterede udgifter**

Fagudvalget finder ikke, at der er betydende forskel i ressourceforbruget relateret til de forskellige SSA præparater.

## **7 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Fagudvalget vurderer, at de to SSA er ækvieffektive i nedenfor nævnte dosisforhold til behandling af akromegali, vurderet ud fra deres effekt på hormonniveauer og tumorstørrelse.

### Fagudvalget rekommanderer som 1. linjehandling:

60 mg lanreotid ATG s.c. hver 28. dag (startdosis) ~ 10 mg octreotid LAR i.m. hver 28. dag (startdosis)

90 mg lanreotid ATG s.c. hver 28. dag ~ 20 mg octreotid LAR i.m. hver 28. dag

120 mg lanreotid ATG s.c. hver 28. dag ~ 30 mg octreotid LAR i.m. hver 28. dag

Hvilke af de mulige lægemidler og konkrete produkter, der rekommanderes, vil bero på de rammekontrakter, der indgås på grundlag af Amgros' udbud.

Fagudvalget rekommanderer som 2. linjebehandling

Den anden SSA overvejes.

Alternativt 40 mg pegvisomant s.c., fordelt på 2 doser ugentligt (startdosis) i kombination med SSA.

Fagudvalget rekommanderer som 3. linjebehandling

Monobehandling med pegvisomant; startdosis 10 mg daglig s.c..

### **8 Behandlingsmål**

Patienter betragtes som optimalt behandlet (19,38) ved

- normalisering af IGF-1 (< 2SD ud fra køns- og alderskorrigeret normalområde) og
- GH nadir under OGTT < 0,4 -1 mikrog/l eller
- basal GH < 0,4 – 1 mikrog/l

Ved diskordant respons anlægges et individuelt skøn (39)

Under pegvisomant-behandling vurderes udelukkende IGF-1.

### **9 Behandlingskriterier**

Følgende patientgrupper skal behandles medicinsk med langtidsvirkende somatostatinanaloger

- Ikke-optimalt behandlet efter neurokirurgi
- Tumor ikke kirurgisk tilgængelig
- Kontraindikation for neurokirurgi
- Patienten ønsker ikke neurokirurgisk behandling

Medicinsk behandling med SSA kan desuden overvejes som forbehandling inden neurokirurgisk behandling af makrohypofyseadenom.

### **10 Dosisjustering**

Steady-state for SSA indtræder efter ca. 4 måneder, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter 4 måneder på en given dosis. Der stiles imod behandlingsmålene, og dosis justeres trinvist med henblik herpå. For octreotid LAR justeres i trin á 10 mg, for lanreotid ATG justeres i trin á 30 mg. Langtidsvirkende somatostatinanaloger administreres hver 28. dag. For lanreotid ATG er der mulighed for at forlænge dosisintervallet op til 56 dage, men denne mulighed benyttes sjældent.

Steady-state for pegvisomant indtræder efter ca. 15-30 dage, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter ca. 1 måned på en given dosis. I praksis dosisjusteres efter 2-3 måneders behandling. Dosis justeres i trin på 5 mg.

Reducering af dosis overvejes ved

- bivirkninger
- normalisering af biokemi

Øgning af dosis overvejes ved

- uopnået behandlingsmål

### **11 Skiftekræterier**

Skift fra et lægemiddel til et andet bør overvejes i følgende situationer

Fra et SSA til et andet SSA:

- Uopnået behandlingsmål efter dosisjustering.
- Subcutane noduli
- Gastrointestinale gener der ikke mindskes i løbet af de første 4 uger af behandlingen.

Fagudvalget skønner, at ca. 20 % af patienterne vil have behov for at skifte til det andet SSA inden for det første behandlingsår.

Fra SSA til kombinationsbehandling med SSA og pegvisomant:

- Uopnået behandlingsmål efter dosisjustering af SSA

Fra SSA til pegvisomant i monoterapi:

- Persisterende gastrointestinale gener efter behandling med begge SSA

### **12 Seponeringskræterier**

- Intolerable bivirkninger til SSA
- Intolerable bivirkninger til GH-receptorantagonist
- Normaliseret biokemi på laveste dosis af medicinsk behandling

### **13 Efterlevelseshmål**

Fagudvalget vurderer, at 90 % af de nye patienter kan behandles med octreotid LAR og at 100 % af de nye patienter kan behandles med lanreotid ATG (jf punkt 6.3), afhængig af hvilket lægemiddel der rekommanderes efter indgåelse af rammekontrakter.

### **14 Revurderingskræterier**

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når pasireotid godkendes til indikationen akromegali.

### **15 Bilag**

Bilag A: Graviditet og amning

### **16 Referencer**

- 1) Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2):667-74.
- 2) Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3419-26.
- 3) van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(5):1589-97.
- 4) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336:924-6.
- 5) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336:995-8.
- 6) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: going from evidence to recommendations. BMJ 2008; 336:1049-51.

- 7) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336:1170-3.
- 8) Ayuk J, Clayton RN, Holder G et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1613-7.
- 9) Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(1):33-9.
- 10) Ayuk J. Does pituitary radiotherapy increase the risk of stroke and, if so, what preventative actions should be taken? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(3):328-31.
- 11) Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010 Jun; 31(3): 301-42.
- 12) Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 61-7.
- 13) Andersen M, Petersen PH, Blaabjerg O et al. Evaluation of growth hormone assays using ratio plots. *Clin Chem* 1998; 44: 1032-8.
- 14) Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays-a 2009 update. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20(1):8-18.
- 15) Bidlingmaier M. Problems with GH assays and strategies toward standardization. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159 Suppl 1: S41-4.
- 16) Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 2008 (1): 33-9.
- 17) Fredstorp L, Harris A, Haas G et al. Short term treatment of acromegaly with the somatostatin analog octreotide: The first double-blind randomized placebo-controlled study on its effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71(5): 1189-94.
- 18) Ezzat S, Snyder PJ, Young WF et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1992; 117(9): 711-8.
- 19) Melmed S, Cook D, Schopohl J et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide autogel therapy: A randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010; 13(1): 18-28.
- 20) Andries M, Glinborg D, Kvistborg A et al. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68(3): 473-80.
- 21) Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2957-68.
- 22) Tutuncu Y, Berker D, Isik S et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 2012; 15(3): 398-404..
- 23) Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2984-90.
- 24) Mao Z, Zhu Y, Tang H et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 661-6.
- 25) Li Z-Q, Quan Z, Tian H-L et al. Preoperative Lanreotide Treatment Improves Outcome in Patients with Acromegaly Resulting from Invasive Pituitary Macroadenoma. *Journal of International Medical Research* 2012; 40: 517-24.
- 26) Meyler's Side Effects of Drugs, 15<sup>th</sup> Edition, 2006
- 27) Cheng V, Faiman C, Kennedy L et al. Pregnancy and acromegaly: a review. *Pituitary* 2012; 15: 59-63.



- 28) van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358:1754-9.
- 29) Filopanti M, Olgiati L, Mantovani G et al. Growth hormone receptor variants and response to pegvisomant in monotherapy or in combination with somatostatin analogs in acromegalic patients: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E165-E172.
- 30) Drake WM, Parkinson C, Akker SA et al. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:451-6.
- 31) Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342:1171-7.
- 32) Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA et al. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2958-61.
- 33) Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA et al. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:549-57.
- 34) Frohman LA, Bonert V: Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary* 2007; 10:283-89.
- 35) Buhk JH, Jung S, Psychogios MN et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:552-8.
- 36) Buchfelder M, Weigel D, Droste M et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:27-35.
- 37) Jimenez C, Burman P, Abs R et al. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:517-23.
- 38) Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly -2011 update: executive summary. *Endocr Pract.* 2011 17(4):636-46.
- 39) Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2012; e-pub ahead of print

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p>Jørgen Hangaard, specialeansvarlige overlæge, ph.d, (Formand)</p> <p>Marianne Andersen, overlæge, ph.d, (Region Syddanmark)</p> <p>Torben Laursen, overlæge, lektor, dr. med, ph.d, (DKSF)</p> <p>Annette Friberg, klinisk farmaceut, områdechef (DSS)</p> <p>Henning Grønbæk, overlæge, ph.d. (inviteret af formanden)</p> <p>Eigil Husted Nielsen, overlæge, ph.d (Region Nord)</p> <p>Morten Ladekarl, overlæge, dr. med (DSKO)</p> <p>Tommy Storm, specialeansvarlig overlæge (Region Sjælland)</p> <p>Ulrich Peter Knigge, overlæge, dr. med (DKS)</p> <p>Aase Krogh Rasmussen, klinikchef, dr. med (Region Hovedstaden)</p> <p>Per Løgstrup Poulsen, overlæge, ph.d, dr. med (Region Midt)</p>
<b>Faglig ansvarlig arbejdsgruppe</b>	<p>Jørgen Hangaard</p> <p>Marianne Andersen</p> <p>Torben Laursen</p> <p>Eigil Husted Nielsen</p> <p>Tommy Storm</p> <p>Aase Krogh Rasmussen</p> <p>Per Løgstrup Poulsen</p> <p>Annette Friberg</p>

Historisk