

HISTRELIN ACETAT
– PRVI LHRH-AGONIST S PRIMJENOM JEDNOM NA GODINU

HISTRELIN ACETATE – THE FIRST ONCE YEARLY LHRH AGONIST

SILVIO ALTARAC*

Deskriptori: Hormon oslobađanja gonadotropina – analozi i derivati, terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Protumorski lijekovi, hormonski – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Tumori prostate – farmakoterapija, patologija; Antagonisti androgena – terapijska primjena; Testosteron – u krvi, antagonisti i inhibitori; Implantati lijeka

Sažetak. Dugodjelujući hormon oslobađanja luteinizirajućeg hormona postao je osnova u postizanju supresije androgena, budući da se njime izbjegava fizička i psihička nelagoda prisutna kod orchidektomije, kao i potencijalna kardioksičnost prisutna kod liječenja estrogenima poput dietilstilbestrola. Danas dostupni analozi agonista hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona uključuju leuprolid, goserelin, triptorelin, degareliks i buserelin, koji se primjenjuju u mišić ili potkožno kao depo injekcije svakih 1, 2, 3 ili 6 mjeseci. Histrelin acetat prvi je dugodjelujući agonist hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona koji se potkožno implantira jednom na godinu.

Descriptors: Gonadotropin-releasing hormone – analogs and derivatives, therapeutic use, administration and dosage; Anti-neoplastic agents, hormonal – therapeutic use, administration and dosage; Prostatic neoplasms – therapeutic use, pathology; Androgen antagonists – therapeutic use; Testosterone – blood, antagonists and inhibitors; Drug implants

Summary. Long-acting synthetic luteinising hormone-releasing hormone agonists have become the mainstay for androgen-deprivation therapy, because they avoid the physical and psychological discomfort associated with orchidectomy and lack the potential cardiotoxicity associated with estrogens such as diethylstilbestrol. Currently available luteinising hormone-releasing hormone agonist analogues include leuprolide, goserelin, triptorelin, degarelix and buserelin were administered as either intramuscular or subcutaneous depot injections on a 1, 2, 3 or 6 months basis. Histrelin acetate is the first long-acting luteinising hormone-releasing hormone agonist available as a once-yearly subcutaneous implant.

Liječ Vjesn 2011;133:320–322

Palijativno liječenje metastatskog karcinoma prostate snižavanjem vrijednosti androgena i indukcijom apoptoze stanica prostate provodi se hormonskim liječenjem počev od estrogena dietilstilbestrola u 1940-im godinama sve do depo (dugodjelujućim) pripravcima hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (engl. LHRH, kratica od luteinising hormone-releasing hormone). Agonisti LHRH standard su liječenja u 90% bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate.¹ Sve je više mlađih bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate i s »biokemijskim recidivom« (porastom vrijednosti PSA) nakon radikalne prostatektomije.^{2,3} Liječenjem deprivacijom androgena karcinom prostate se stavlja pod kontrolu i produljuje se preživljenje. Bolesnici s PSA >50 ng/ml, PSA 8–50 ng/ml, kao i s udvostručenjem PSA <12 mjeseci mogu imati koristi od hormonskog liječenja. Također, hormonsko je liječenje korisno i u kombinaciji s radikalnom prostatektomijom i radioterapijom u bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima ili u slučaju porasta vrijednosti PSA u bolesnika s Gleasonovim zbrojem >7 ili s udvostručenjem vrijednosti PSA <12 mjeseci kod visokorizičnih bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate.

Sintetički LHRH-agonisti poput triptorelina, goserelina, leuprorelina, buserelina i degareliksa primjenjuju se intramuskularno ili subkutano u depo injekcijama jednom na mjesec ili rjeđe. I pored dugotrajne uporabe mnogi depo-

-pripravci LHRH-agonista imaju brojne nedostatke, kao što su ponavljanje injiciranja, varijabilna biorazgradivost depopripravka, teškoće prilikom odstranjenja i varijabilno trajanje učinka (tablica 1).

Histrelin acetat

Najpotentniji LHRH-agonist histrelin acetat (Vantas™, Orion Pharma) implantira se u potkožno tkivo nadlaktice jednom na godinu. Histrelina brzo i učinkovito snižuje vrijednost serumskog testosterona unutar četiri tjedna na vrijednosti ispod nivoa kakav je u kastrata. Smanjenje vrijednosti serumskog testosterona događa se paralelno sa snižavanjem vrijednosti PSA i LH. Kada se implantat histrelina odstrani i postavi novi implantat, učinkovitost se može produljiti do četiri i pol godine (multiplim implantacijama). U slučaju implantata histrelina nema »kolebanja« vrijednosti serumskog testosterona, koje je prisutno kod primjene drugih dostupnih depo-pripravaka LHRH-agonista. Daljnja prednost implantata histrelina jest jednostavnost odstranje-

* Urološki Odjel Opće bolnice Zabok (prim. dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. S. Altarac, Opća bolnica Zabok, Bračak 8, 49210 Zabok, e-mail: silvio.altarac@vip.hr

Primljeno 21. prosinca 2010., prihvaćeno 18. srpnja 2011.

Tablica 1. LHRH-agonisti u liječenju karcinoma prostate
Table 1. LHRH agonists in the treatment of prostate cancer

Generički naziv Generic name	Zaštićeni naziv Trade name	Doza (mg) Dosage (mg)	Put primjene Route of administration	Interval primjene (dani) Administration interval (days)
Triptorelin	Decapeptyl CR	3,75	sc. ili/or im.	28
Goserelin	Zoladex	3,6	sc.	28
	Zoladex LA	10,8	sc.	84
Leuprorelin	Eligard	7,5	sc ili/or im.	28
		22,5	sc. ili/or im.	84
Histrelin	Vantas	50	sc.	365

nja, kao i brzina normalizacije osi hipotalamus-hipofiza-testis. Histrelin je 1,5–10x učinkovitiji u odnosu prema goserelelinu i leuprolidu.⁴ Relativna učinkovitost agonista LHRH određena je njegovim afinitetom vezanja na receptor za LHRH.

Cilindrični implantat histrelina mjeri 3,5 cm u duljinu i 3 mm u promjeru, a sadržava 50 mg histrelin acetata u unutrašnjoj jezgri koja je okružena rezervoarom fleksibilnoga ne-biorazgradivog hidrogela s kontinuiranim oslobađanjem histrelin acetata u prosjeku 50 µg/dan tijekom jedne godine mehanizmom pasivne difuzije. Implantira se ambulantno u topikalnoj lokalnoj anesteziji površno potkožno s unutrašnje strane nedominantne nadlaktice. Nakon godinu dana odstranjenje starog implantata brzo je i jednostavno uz postavljanje novog implantata.

Učinkovitost i podnošljivost histrelin acetata

Schlegel⁵ je u multicentričnoj kliničkoj studiji faze 3 ispitivao učinkovitost i podnošljivost implantata histrelina u 138 muškaraca >45 godina života (prosječne dobi 75 godina) s uznapredovalim karcinomom prostate. Bazirano na podacima te kliničke studije Uprava za hranu i lijekove SAD-a (engl. US Food and Drug Administration) izdala je 2004. godine VantasuTM odobrenje.

Učinkovitost hormonskog liječenja procjenjuje se s obzirom na supresiju vrijednosti serumskog testosterona na »kastracijski nivo«, što je definirano vrijednošću <50 ng/dl. Osjetljivost je metode određivanja serumskog testosterona poboljšana, što otvara mogućnost redefiniranja vrijednosti »kastracijskog nivoa« na <20 ng/dl, a to se postiže kirurškom kastracijom.⁶ Primarna »krajnja točka« pivotalne kliničke studije bila je utvrđivanje udjela bolesnika sa supresijom testosterona ≤50 ng/dl od 4. do 52. tjedna. Četiri tjedna nakon implantacije histrelina 100% bolesnika (n=134) s praćenom vrijednošću testosterona postiglo je »kemijsku kastraciju« s prosječnim testosteronom 15,8 ng/ml (medijan 11,9 ng/ml). Vrijednost supresije testosterona <20 ng/dl postignuta je u >99% bolesnika između 4. i 52. tjedna. Supresija PSA i LH bila je paralelna supresiji testosterona. Tijekom 2, 4, 16. i 52. tjedna vrijednost PSA snižena je za 23%, 57%, 95% i 98% u odnosu prema osnovnoj vrijednosti.

»Kastracijski nivo« održan je tijekom vađenja starog i postavljanja novog implantata. U studiji P. N. Schlegela⁵ nakon godinu dana u 79 bolesnika implantat je histrelina odstranjen i zamijenjen. U tih je bolesnika tijekom postavljanja drugog implantata održan »kastracijski nivo« testosterona (≤50 ng/dl), kao i serumске vrijednosti LH i PSA. Treba naglasiti da postavljanje drugog implantata nije dove-

lo do kratkotrajnog povišenja, odnosno »kolebanja« (engl. surge) vrijednosti testosterona i LH. Takvo kratkotrajno povišenje vrijednosti testosterona prilikom ponovne depo-injekcije agonista LHRH tijekom dugotrajnog liječenja poznato je kao »akutni odgovor u kroničnom odgovoru« (engl. acute-on-chronic response), dok se »kolebanje« testosterona javlja tijekom dugotrajnog liječenja kao tzv. »probaj« (engl. breakthrough response).⁷

»Akutni odgovor u kroničnom odgovoru« (definiran vrijednošću testosterona >50 ng/dl) javlja se u 4–10% bolesnika liječenih konvencionalnim depo-agonistima LHRH, i to u gotovo 23% bolesnika liječenih goserelinom.^{7–9} Tzv. »probaj« javlja se u 2–13% bolesnika koji uzimaju konvencionalne agoniste LHRH.^{7,9} Od 28% do 37% bolesnika koji primaju goserelin ne postiže sniženje razine testosterona ispod 20 ng/ml tijekom dvije godine liječenja.⁷ Prema Morote i sur.⁶ te Anderson i sur.¹⁰ razina testosterona > 32ng/dl povezan je s kraćim periodom progresije bolesti neovisne o androgeni i zbog nepostizanja optimalne supresije androgena nepovoljno utječe na ukupno preživljenje.

Učinkovitost i podnošljivost implantata histrelina zbog njegova visokog afiniteta za receptore LHRH postiže se potpunim popunjavanjem receptora LHRH i pri relativno niskim dozama histrelina uz ravnomjerno i pouzdano oslobađanje histrelina iz implantata. »Kolebanje« testosterona kod drugih agonista LHRH najvjerojatnije je rezultat njihova slabijeg afiniteta za receptore i početno visokih vrijednosti u serumu, kao rezultat uporabe depo-injekcija.

Vrijednost testosterona vraća se na prijašnje vrijednosti 3–10 tjedana nakon odstranjenja implantata histrelina, što je brže u usporedbi s depo-injekcijama buserelina i goserelina.¹¹ Implantati histrelina prihvatljiva su profila podnošljivosti u odnosu prema drugim agonistima LHRH. Valunzi (navale krvi u obraze) bili su najčešća nuspojava, zapažena u fazi 3 kliničke studije u 65,2% bolesnika, od čega je u samo 2,2% bilo u težem obliku.⁵ Prema Damberu i Ausu¹² valunzi su česta nuspojava androgene deprivacije. Lokalna reakcija modrica i boli na mjestu implantacije bila je prisutna u samo 5,1% bolesnika.

Dugoročna učinkovitost i podnošljivost implantata histrelina pivotalne faze 3 studije praćena je u 104 od 138 bolesnika u kojih je učinjena zamjena implantata nakon godinu dana.⁵

Potencijalni kandidati za implantat histrelina

Najveću korist od implantata histrelina mogli bi imati bolesnici kod kojih su prilikom radikalne prostatektomije nađeni pozitivni limfni čvorovi, bolesnici većeg i umjerenog rizika koji su bili podvrgnuti zračenju te bolesnici s metastatskim asimptomatskim, simptomatskim i kastracijski rezistentnim karcinomom prostate. Budući da se radi o jednogodišnjoj depo-aplikaciji, prikladni su bolesnici koji zahitjevaju produljeno liječenje u trajanju od najkraće godinu dana. Implantati histrelina prikladni su kod bolesnika radi prevencije »razbuktavanja« (engl. flare) bolesti.

Potencijalne prednosti implantacije histrelina jednom na godinu

Implantati histrelina imaju kratkoročne i dugoročne prednosti u odnosu na depo-injekcije konvencionalnih agonista LHRH. Postupak implantacije histrelina radi se jednom na godinu, što bolesnicima u međuvremenu omogućuje fleksibilne posjete urologu. Održavanje supresije testosterona jednu godinu smanjuje rizik od »akutizacije u kroničnom raz-

buktavanju bolesti«, kao i sprečavanje »kolebanja« vrijednosti testosterona, jer ne dolazi do kratkotrajnog porasta vrijednosti testosterona nakon zamjene implantata. Implantat histrelina ima predvidiv profil nuspojava koje je moguće kontrolirati.

Zaključak

Liječenje uznapredovalog i metastatskog karcinoma prostate deprivacijom androgena provodi se više od 30 godina. Implantat histrelina novi je, praktični i fleksibilni pristup palijativnom liječenju uznapredovalog i metastatskog karcinoma prostate s prednostima u odnosu prema dosadašnjim depo-injekcijama konvencionalnih agonista LHRH zbog primjene jednom na godinu. To ima prednosti i za bolesnike i za urologe. Supresija testosterona održava se pouzdano i konzistentno uz brzo i jednostavno postavljanje i zamjenu implantata.

LITERATURA

1. Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, Mottet N, Prayer-Galetti T, Tunn U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int* 2007;100:738–43.
2. Tunn U. Can intermittent hormone therapy fulfil its promise? *Eur Urol Suppl* 2008;7:752–7.
3. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S i sur. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Website. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf Updated 2009. Pristupljeno 15. prosinca 2010.
4. Conn PM, Crowley Jr WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991;324:93–103.
5. Schlegel PN. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2006;175:1353–8.
6. Morote J, Orsola A, Planas J i sur. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178:1290–5.
7. Tombal B, Berges R. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard™? *Eur Urol Suppl* 2005;4(8):30–6.
8. Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3,6 mg and 10,8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004;64:1177–81.
9. Berges R, Bello U. Effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2006;22:649–55.
10. Anderson J, Abrahamsson P-A, Crawford D, Miller K, Tombal B. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy? *BJU Int* 2008;101:1497–501.
11. Fridmans A, Chertin B, Koulikov D i sur. Reversibility of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Urol* 2005;173:784–9.
12. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008;371:1710–21.

ENDOSKOPSKA MUKOZNA RESEKCIJA SE SILNIH POLIPOIDNIH LEZIJA DEBELOG CRIJEVA: DVOGODIŠNJA RETROSPEKTIVNA ANALIZA, PRIKAZ TEHNIKE, INDIKACIJA I KOMPLIKACIJA

ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION OF SESSILE POLYPOID COLORECTAL LESIONS: A TWO-YEAR RETROSPECTIVE STUDY, TECHNIQUE DESCRIPTION, INDICATIONS AND COMPLICATIONS

PAVE MARKOŠ, TOMISLAV BRKIĆ, ROLAND PULANIĆ, JASENKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ,
HRVOJE IVEKOVIĆ, MARINA PREMUŽIĆ, MIRJANA KALAUZ, MILORAD OPAČIĆ,
NADAN RUSTEMOVIĆ, BORIS VUCELIĆ*

Deskriptori: Kolorektalni tumori – patologija, kirurgija; Polipi kolona – patologija, kirurgija; Crijevna sluznica – patologija, kirurgija; Vilozni adenom – patologija, kirurgija; Kolonoskopija – metode; Gastrointestinalni tumori – klasifikacija, patologija; Retrospektivne studije

Sažetak. Uvod: Endoskopska mukozna resekcija (EMR) terapijska je metoda resekcije premalignih lezija i intramukoznih karcinoma probavne cijevi. Do sada nisu objavljeni podaci o EMR-u u Hrvatskoj. Materijali i metode: Pacijenti uključeni u retrospektivnu analizu liječeni su u Kliničkome bolničkom centru Zagreb od prosinca 2006. do prosinca 2008. g. Za izvođenje EMR-a upotrebljavana je strip metoda s pomoću submukozne injekcije adrenalina (razrjeđenje s fiziološkom otopinom 1:5.000–10.000). Rezultati: EMR sesilnih polipoidnih lezija debelog crijeva izvedena je u 95 pacijenata. Najčešća lokalizacija lezija bio je rektum (52 pacijenta – 54,7%), a najčešća veličina bila je između 16 i 25 mm (43 pacijenta – 45%). U 75 pacijenata učinjena je *en-bloc*, a u ostalih *piecemeal* resekcija. Neposredno nakon EMR-a krvarenje je nastupilo kod 5 pacijenata (5,3%). Najčešća patohistološka dijagnoza bila je vilotubularni adenom (67 pacijenata – 70%). U 6 pacijenata (6,3%) verificiran je invazivni, a u 20 pacijenata (21%) intramukozni karcinom. Na kontrolnoj endoskopiji nije nađen reci-

* Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Pave Markoš, dr. med.; prim. mr. sc. Tomislav Brkić, dr. med.; prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.; Hrvoje Iveković, dr. med.; Marina Premužić, dr. med.; dr. sc. Mirjana Kalauz, dr. med.; doc. dr. sc. Milorad Opačić, dr. med.; prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vucelić, dr. med.), Klinički Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta

u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Jasminka Jakić Razumović, dr. med.

Adresa za dopisivanje: Dr. P. Markoš, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 2. rujna 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2011.