

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Michał Jerzy Elbaum

**Leczenie akromegalii – powikłania i analiza kosztów w Polsce na
podstawie ośrodka wrocławskiego**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Wrocław, 2022

*Szanownemu Panu Prof. dr hab. n. med. Markowi Bolanowskiemu
składam serdeczne podziękowania
za umożliwienie realizacji niniejszej pracy,
nieocenioną pomoc, cenne uwagi i sugestie,
przekazaną wiedzę i wnikliwą krytykę
oraz poświęcony czas*

*Dziękuję Mojej Wspaniałej Rodzinie
za wsparcie i miłość
w trakcie pisania niniejszej pracy*

Spis treści:

Wykaz skrótów stosowanych w pracy	7
1. Wstęp	8
1.1. Wprowadzenie	8
1.2. Akromegalia	8
1.2.1 Epidemiologia akromegalii	8
1.2.2 Etiologia i patogenez a akromegalii	10
1.2.3 Obraz kliniczny i powikłania	10
1.2.3.1 Choroby układu sercowo-naczyniowego	11
1.2.3.2 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	12
1.2.3.3 Zaburzenia gospodarki lipidowej	13
1.2.3.4 Choroby układu oddechowego	13
1.2.4. Metody leczenia	14
1.3. Farmakoekonomika, a leczenie akromegalii	14
1.3.1. Koszty w akromegalii	15
1.3.1.1 Koszty bezpośrednie	15
1.3.1.2 Koszty pośrednie	16
2. Założenia i cele pracy	17
3. Charakterystyka badanej grupy i metod badawczych	18
3.1. Charakterystyka badanej grupy	18
3.2. Metodyka	19
Hospitalizacje	19
Koszty zabiegów neurochirurgicznych	19
Koszty radioterapii	19
Badania obrazowe i endoskopowe (MR, TK, USG, densytometria, gastroscopia kolonoskopia)	20
Koszty zabiegów dodatkowych	20
Koszty farmakologicznego leczenia akromegalii	21
Koszty farmakologicznego leczenia powikłań akromegalii	21
3.3 Analiza statystyczna	22
4. Wyniki	24
4.1. Analiza danych w badanych grupach	24
4.1.1 Analiza danych w badanych grupach – częstość powikłań	26
4.2. Analiza całkowitych kosztów leczenia akromegalii	31
4.2.1 Analiza całkowitych kosztów hospitalizacji	31

4.2.2.	Analiza całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych	32
4.2.3.	Analiza całkowitych kosztów radioterapii	34
4.2.4.	Analiza całkowitych kosztów leczenia analogami somatostatyny	35
4.2.5.	Analiza całkowitych kosztów procedur diagnostycznych	36
4.2.6.	Analiza całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych	37
4.2.7.	Analiza całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez NFZ)	38
4.2.8.	Analiza całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta)	39
4.2.9.	Analiza całkowitych kosztów leczenia akromegalii	41
4.3.	Analiza średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii	42
4.3.1.	Analiza średnich rocznych kosztów hospitalizacji	42
4.3.2.	Analiza średnich rocznych kosztów leczenia neurochirurgicznego	44
4.3.3.	Analiza średnich rocznych kosztów radioterapii	45
4.3.4.	Analiza średnich rocznych kosztów leczenia analogiem somatostatyny	46
4.3.5.	Analiza średnich rocznych kosztów procedur diagnostycznych	47
4.3.6.	Analiza średnich rocznych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych	49
4.3.7.	Analiza średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez NFZ)	50
4.3.8.	Analiza średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta)	52
4.3.9.	Analiza średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii	53
4.4.	Analiza wybranych kosztów leczenia akromegalii od rozpoznania choroby do 2016 r.	54
4.4.1.	Analiza kosztów całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych do 2016 r.	54
4.4.2.	Analiza kosztów leczenia akromegalii radioterapią od rozpoznania choroby do roku 2016	56
4.4.3.	Analiza kosztów leczenia dodatkowych zabiegów operacyjnych od rozpoznania do roku 2016	57
5.	Dyskusja	58
5.1.	Częstość powikłań	58
5.2.	Koszty akromegalii	62
5.2.1.	Koszty hospitalizacji	62
5.2.2.	Koszty zabiegów neurochirurgicznych	63
5.2.3.	Koszty radioterapii	64
5.2.4.	Koszty leczenia analogami somatostatyny	64
5.2.5.	Koszty procedur diagnostycznych	65
5.2.6.	Koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych	65
5.2.7.	Koszty leczenia farmakologicznego powikłań akromegalii	66

5.2.8. Całkowite koszty leczenia akromegalii	66
6. Wnioski	69
7. Streszczenie	70
8. Summary	72
9. Bibliografia	74
10. Wykaz tabel	83
11. Wykaz rycin	86
12. Suplementy	87

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. Body Mass Index)
ECHO	badanie echokardiograficzne serca
GH	hormon wzrostu (z ang. Growth Hormone)
GHRH	somatoliberyna, hormon uwalniający hormon wzrostu (z ang. Growth Hormone Releasing Hormone)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. High Density Lipoprotein)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (z ang. Insulin-like growth factor 1)
IGF/IGFmax	iloraz stężenia IGF-1 uzyskanego w badaniach do górnej granicy normy dla IGF-1 zależnej od wieku i płci pacjenta
ICER	narastający współczynnik efektywności kosztów (z ang. Incremental Costs-Effectiveness Ratio)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. Low Density Lipoprotein)
MEN	zespół mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych (z ang. Multiple Endocrine Neoplasia)
MR	badanie tomografii rezonansu magnetycznego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PRL	prolaktyna
SSA	analogi somatostatyny (z ang. Somatostatin Analogs)
TK	badanie tomografii komputerowej
USD	dolar USA
USG	badanie ultrasonograficzne
QALY	wskaźnik stanu zdrowia osoby lub grupy, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. Quality-Adjusted Life Year)

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą, spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH) przez łagodnego gruczolaka przysadki. Z uwagi na powolny oraz początkowo bezobjawowy rozwój choroba jest najczęściej rozpoznawana między 40. a 50. rokiem życia. W momencie rozpoznania mogą już występować powikłania sercowo-naczyniowe, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zmiany w układzie kostno-mięśniowym, oddechowym oraz endokrynnym. Nieleczona, może doprowadzić do istotnego pogorszenia jakości życia, zmniejszenia produktywności, częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy oraz zwiększonej śmiertelności [1]. Tylko wczesna diagnostyka i leczenie dają szansę na poprawę jakości życia oraz przywrócenie oczekiwanej długości życia [2].

Termin „akromegalia” został po raz pierwszy użyty w 1886 roku przez francuskiego neurologa Pierre Marie do opisanie choroby o niezwykle charakterystycznym obrazie klinicznym. Nazwa ta wywodzi się z greckiego słowa *acron* (skrajny lub kończyzna) oraz *megas* (wielki). Pierre Marie nie jest jednak pierwszym badaczem, który opisał tę chorobę. Pierwszy przypadek akromegalii u 25 letniej kobiety opisał duński lekarz Johannes Wier w 1567 roku [3].

1.2. Akromegalia

1.2.1 Epidemiologia akromegalii

Obecnie częstość występowania akromegalii szacuje się na 36-130 przypadków na milion mieszkańców. Z największą częstością występowania, >13 na 100 000 osób, raportowaną z Islandii, Malty oraz Belgii [4–7], a najmniejszą z badań opartych o rejestry państwowe ze Szwecji i Hiszpanii [8,9]. Większość badań wykazuje porównywalne rozpowszechnienie akromegalii wśród mężczyzn i kobiet. Wyjątkiem są badania przeprowadzone przez Daly i wsp. oraz Agustsson i wsp., którzy wykazali dwukrotnie częstsze występowanie choroby u mężczyzn niż kobiet [5,7]. Inne badania sugerują większą częstość choroby u kobiet [10]. Szacuje się, że w Polsce na tę chorobę cierpi około 2700 osób, a każdego roku pojawia się 152-420 nowych przypadków choroby. Brak krajowego rejestru chorych uniemożliwia uzyskanie wiarygodnych danych [11]. Na świecie jest w przybliżeniu 540 000 chorujących na akromegalię [12].

Badania z ostatnich kilkunastu lat wskazują na znaczny wzrost nowych przypadków akromegalii sięgający 11 przypadków na milion rocznie [7,13]. Starsze analizy, które były przeprowadzane w latach 1980-1990 wykazywały zapadalność na tą chorobę w przedziale między 2,8 a 4 na milion mieszkańców na rok [14–16]. Za najważniejsze przyczyny wzrostu wykrywalności uważa się: większą świadomość występowania chorób przysadki wśród lekarzy, pojawienia się po 2000 r. uniwersalnych oraz powszechnie akceptowalnych kryteriów diagnostycznych [17–20]. Kolejną przyczyną może być zwiększona świadomość pacjentów, którzy korzystając z portali informacyjnych lub różnego rodzaju akcji na portalach społecznościowych sami inicjują rozpoczęcie diagnostyki. Pojawiają się nieliczne prace wiążące wzrost liczby nowych zachorowań na akromegalię z obecnością w zanieczyszczonym środowisku substancji zaburzających funkcje endokrynologiczne organizmu [21].

Średni wiek w momencie rozpoznania mieści się w przedziale między 40. a 50. rokiem życia [6,7,13,22]. Czas potrzebny do rozpoznania choroby od momentu pojawienia się pierwszych jej objawów uległ - według współczesnych badań epidemiologicznych – skróceniu, a jego mediana wynosi < 5 lat. Pojawiają się jednak prace, w których wspomniany odstęp wynosi nawet 25 lat [4,7,8,22]. Tak duże rozbieżności wynikają z faktu, iż dane dotyczące faktycznego czasu trwania choroby uzyskujemy z wywiadu od pacjenta i mogą być one niejednoznaczne, subiektywne oraz ulegać z czasem zniekształceniu.

Częstość występowania akromegalii wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 jest większa niż w populacji ogólnej i wynosi 480 przypadków na milion pacjentów [23]. Natomiast wśród pacjentów z obturacyjnym bezdechem śródseennym częstość wynosi około 2000 przypadków na milion pacjentów [24].

W przypadku braku biochemicznego wyrównania akromegalia wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością o 1,5-2,5 razy w porównaniu do ryzyka populacyjnego, co odpowiada skróconej o około 10 lat oczekiwanej długości życia. Śmiertelność w akromegalii związana jest głównie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, chorobami układu oddechowego oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych w obrębie układu pokarmowego, centralnego układu nerwowego, nerek, tarczycy i kości [1,22,25–28]. W ostatnich latach zmieniła się charakterystyka przyczyn zgonów chorych na akromegalię, już nie są to choroby układu krążenia, ale nowotwory,

jak w pozostałej populacji. Wynika to z bardziej skutecznej terapii choroby jak i jej powikłań [2,29].

1.2.2 Etiologia i patogeneza akromegalii

Najczęstszą przyczyną nadmiernego wydzielania GH prowadzącego do rozwoju akromegalii, jest w około 95% przypadków gruczolak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych lub komórek wydzielających zarówno GH, jak również prolaktynę (PRL). Gruczolaki te mają najczęściej łagodny charakter, ale mogą powodować naciekanie okolicznych tkanek. Zwykle nie powodują odległych przerzutów. U większości pacjentów w momencie rozpoznania stwierdza się obecność makrogruczolaka przysadki (≥ 10 mm), jak również typowe objawy kliniczne i powikłania [30,31]. Guzy wydzielające GH występują sporadycznie, rzadko mogą mieć rodzinne występowanie [32]. Najczęstszą przyczyną powstania gruczolaka produkującego GH, stwierdzaną u 40% chorych, jest mutacja w genie GNAS1 kodującą podjednostkę α białka Gs, która powoduje zaburzenie przewodzenia sygnałów poprzez ustawienie receptora dla GH-RH w stanie ciągłej aktywacji. Rzadką przyczyną akromegalii może być guz płuca, oskrzela lub trzustki ectopowo wydzielający somatoliberynę (GHRH) lub GH [32].

1.2.3 Obraz kliniczny i powikłania

Objawy akromegalii pojawiają się powoli, ale stają się bardziej zauważalne wraz z postępowaniem choroby. Obraz kliniczny oraz nasilenie zmian mogą się znacznie różnić między chorymi. Typowe morfologiczne zmiany w akromegalii obejmują deformacje twarzoczaszki, dystalnych części ciała - takich jak powiększenie dłoni i stóp - oraz pogrubienie tkanek miękkich. Zmiany wyglądu twarzy obejmują: wystającą żuchwę, wydatne kości policzkowe i guzy czołowe, powiększone usta oraz wyraźne zmarszczki na skórze. Dodatkowo dochodzi do wydłużenia żuchwy i poszerzenia odstępów między zębami, co powoduje pojawienie się wad zgryzu oraz prognatyzm żuchwy [33]. W przewlekłych i ciężkich postaciach akromegalii może dochodzić do deformacji kręgosłupa pod postacią kifozy oraz zniekształcenia klatki piersiowej. Często przerośnięciu ulegają język i wargi. W związku z pogrubieniem strun głosowych oraz powiększeniem zatok, głos chorych staje się głębszy i ochrypły [10,27]. Z uwagi na większą świadomość występowania akromegalii oraz ogólny łatwiejszy dostęp do pomocy medycznej rzadko jednak rozpoznajemy chorobę z tak zaawansowanymi zmianami ciała.

Poza zmianami wyglądu pacjenci skarżą się na liczne niespecyficzne objawy, takie jak: ból głowy (często niezwiązany z wielkością gruczolaka przysadki), zmęczenie, występującą zwykle w nocy nadmierną potliwość oraz dolegliwości bólowe stawów i dystalnych części ciała. Dodatkowo u kobiet zaburzenia miesiączkowania mogą być jednym z pierwszych objawów rozwijającej się choroby [34]. W momencie rozpoznania akromegalii u części pacjentów mogą występować powikłania związane z nadmiernym stężeniem hormonu wzrostu lub insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1).

1.2.3.1 Choroby układu sercowo-naczyniowego

Choroby układu sercowo-naczyniowego dotyczą największy odsetek chorych z akromegalią. Przez wiele lat uważano je za najczęstszą przyczynę przedwczesnych zgonów w tej grupie pacjentów [35]. Jednak ostatnie badania na dużych liczbach chorych wykazały, że to jednak choroby nowotworowe stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w akromegalii [29,36,37]. Wydaje się, że wpływ na to ma zarówno lepsza dostępność i skuteczność leczenia akromegalii i jej powikłań, jak również poprawa opieki kardiologicznej [38].

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym powikłaniem sercowo-naczyniowym i stanowi główną przyczynę zgonów w tej grupie. Częstość jego występowania wynosi od 18% do 60% [39,40] i wydaje się być większa u kobiet niż u mężczyzn [41]. Patomechanizm rozwoju nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowy i może być spowodowany zwiększoną objętością osocza, wtórną do retencji wody i sodu w nerkach oraz dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Dodatkowo również przerost serca oraz zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego mogą powodować zwiększone ciśnienie krwi [42].

Zaburzenia rytmu są rzadkim powikłaniem choroby i zwykle towarzyszą strukturalnym zmianom w sercu, takim jak np. przerost lewej komory [42,43]. U części chorych z aktywną akromegalią może pojawić się wydłużony odstęp QT, który możemy uważać za predyktor występowania arytmii i nagłej śmierci sercowej [44].

W akromegalii dochodzi do przerostu mięśnia sercowego - najczęściej jego lewej komory - związanego bezpośrednio z działaniem hormonu wzrostu. Częstość występowania przerostu w starszych publikacjach wahała się od 11% do 78% [39]. Nowsze badania, w których zastosowano dokładniejsze obrazowanie serca za pośrednictwem rezonansu magnetycznego, wykazywały

mniejszą niż wcześniej uważano częstość występowania hipertrofii lewej komory na poziomie 5-14% [45]. Zaburzenia funkcji skurczowej są zwykle łagodne oraz bez znaczenia klinicznego. Rzadko dochodzi do rozwoju niewydolności serca [46]. Prawdopodobieństwo jej wystąpienia wzrasta wraz z długością i ciężkością akromegalii oraz współwystępowaniem nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy [38,47]. Liczne badania na ograniczonych grupach pacjentów wykazywały również zwiększoną częstość występowania wad zastawkowych [48,49]. Wydaje się, że czynnikiem ryzyka ich wystąpienia jest raczej długość trwania akromegalii niż aktywność choroby wyrażona stężeniami GH i IGF-1 lub obecność nadciśnienia tętniczego. Roczny wzrost ryzyka wystąpienia wad zastawkowych wynosił 19% [49]. Van der Klaauw i wsp. wykazali zależność między nadmiernym stężeniem GH, a pogorszeniem niedomykalności mitralnej, ale nie wykazali jego wpływu na zastawkę aortalną [50,51].

Częstość występowania choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z akromegalią jest porównywalna do ryzyka populacyjnego [13,52,53]. Jej występowanie zależy od obecności klasycznych czynników ryzyka takich jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i węglowodanowe oraz nikotynizm [54].

Nie stwierdzono również korelacji między akromegalią i jej aktywnością, a częstością występowania chorób naczyniowo-mózgowych i udarów mózgu [52]. Częstość występowania tych powikłań była jednak większa u osób chorujących na nadciśnienie tętnicze oraz u pacjentów, którzy byli poddani radioterapii [13,55,56].

Uzyskanie biochemicznej kontroli choroby pozwala na znaczną redukcję nadciśnienia tętniczego oraz na zahamowanie przebudowy mięśnia sercowego oraz poprawę jego funkcjonowania, w tym frakcji wyrzutowej lewej komory, nie wykazano jednak wpływu na występowanie i progresję zmian zastawkowych [57–59].

1.2.3.2 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

U pacjentów z akromegalią dochodzi do rozwoju insulinooporności oraz hiperinsulinizmu, które wraz z trwaniem choroby mogą doprowadzić do zaburzeń tolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2 [60]. Częstość występowania waha się w różnych badaniach od 16% do 56% [61–63], ale w dużych, wielośrodkowych badaniach cukrzyca była rozpoznawana u około 30% chorych [10,64,65]. Pojawiają się dane, które wskazują na częstsze występowanie cukrzycy u kobiet niż u

mężczyzn [41,66,67]. Przebieg choroby zależy od predyspozycji genetycznych, współczynnika masy ciała (BMI), wieku pacjenta oraz poziomów GH i IGF-1, jednak w większości przypadków ma łagodny przebieg i wymaga jedynie leczenia dietetycznego.

1.2.3.3 Zaburzenia gospodarki lipidowej

Częstość występowania zaburzeń lipidowych wydaje się być podobna do tej występującej w populacji ogólnej. Główne zmiany gospodarki lipidowej u pacjentów z akromegalią obejmują hipertriglicydemię, obniżony poziom lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) oraz podwyższony poziom lipoproteiny (a) [68–70]. Diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych powinny być zgodne z aktualnymi wytycznymi jak w populacji ogólnej.

1.2.3.4 Choroby układu oddechowego

W wyniku akromegalii dochodzi do strukturalnych i funkcjonalnych zmian w układzie oddechowym, które prowadzą do rozwoju zespołu obturacyjnego bezdechu śródsewnego oraz niewydolności oddechowej [59]. Częstość zespołu bezdechu śródsewnego wśród pacjentów z akromegalią wynosi od 20% do 80% i jest związana z przerostem tkanek miękkich gardła. Obecność zespołu bezdechu sewnego wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w przebiegu powikłań sercowo-naczyniowych [38].

1.2.3.5 Nowotwory

W akromegalii obserwuje się częstsze występowanie określonych nowotworów w tym tarczycy, jelita grubego, piersi oraz nowotworów żołądka i dróg moczowych [71]. Wiązane to jest z nadmiernym stężeniem GH oraz IGF-1, które powoduje przebudowę nabłonka okrężnicy oraz doprowadza do powstawania polipów. Mimo zwiększonej częstości występowania nowotworów w tej grupie, ogólna śmiertelność z powodu chorób nowotworowych jest podobna do tej obserwowanej w populacji ogólnej [36].

1.2.3.6 Choroby układu ruchu

U chorych na akromegalię widoczne są deformacje układu ruchu, zmiany zniekształcająco-zwyrodnieniowe, utrudniające poruszanie się i codzienną aktywność, negatywnie wpływające na jakość życia. Pacjenci mają osteoporozę wtórną, a także częściej występują kompresyjne złamania kręgow, pomimo prawidłowej gęstości mineralnej kości [38,72,73]. Zespół cieśni kanału

nadgarstka jest kolejnym powikłaniem, które może się pojawiać w tej grupie wraz z czasem trwania choroby oraz brakiem biochemicznej kontroli [38].

1.2.4. Metody leczenia

Celem leczenia akromegalii jest usunięcie lub znaczne zmniejszenie wielkości gruczolaka przysadki, normalizacja hormonalna bądź znaczne obniżenie wydzielania GH i IGF-1, poprawa objawów klinicznych i zmniejszenie nasilenia powikłań choroby, co powinno prowadzić do wydłużenia przeżycia chorych i polepszenia jakości ich życia [1]. Skuteczne wyleczenie akromegalii umożliwia jedynie radykalne leczenie operacyjne. Zarazem, jest to najtańsza metoda terapii [74]. Po raz pierwszy leczenia operacyjnego gruczolaka przysadki wydzielającego GH z dostępu transsfenoidalnego dokonał australijski chirurg Julius (von) Hoehenegg w roku 1908, a rok później dokonał tego amerykański neurochirurg Harvey Cushing. Wprowadził on do powszechnego użytku takie terminy, jak hiperpituitaryzm oraz hipopituitaryzm [3]. Skuteczność leczenia operacyjnego zależy od wielkości i lokalizacji gruczolaka, naciekania sąsiednich struktur oraz umiejętności i doświadczenia operatora. Dla mikrogruczolaków wynosi około 85-90%, dla makrogruczolaków około 50%. Jak z tego wynika, większość chorych nie będzie skutecznie wyleczona chirurgicznie i będzie wymagać uzupełniającej farmakoterapii bądź radioterapii [19]. Pierwsza grupa leków, jaką zastosowano w leczeniu akromegalii to agoniści dopaminy użyta w 1936 roku. Krótko działające analogi somatostatyny (SSA) pojawiły się w 1978 roku. Przełom w farmakoterapii nastąpił jednak kolejne kilkadziesiąt lat później, wraz z wprowadzeniem w latach dziewięćdziesiątych długodziałającego analogu somatostatyny, a w 2003 roku antagonisty receptora GH - pegwisomantu. Najnowszym lekiem używanym w leczeniu tej grupy chorych jest analog somatostatyny drugiej generacji pasyreotyd stosowany na świecie od 2014 roku [3].

1.3. Farmakoekonomika, a leczenie akromegalii

Podstawowym elementem każdej analizy farmakoekonomicznej jest prawidłowa ocena poniesionych nakładów. Według Orlewskiej i Nowakowskiej kosztem nazywamy wielkość nakładów zużytych do realizacji danego celu zdrowotnego, co dalej przekłada się na uzyskanie określonego wyniku [75].

Przyjmuje się następujący podział kosztów [75–78]:

- Koszty bezpośrednie medyczne są związane ściśle z procesem leczenia, są to np. koszty zakupu i podania leków, badań diagnostycznych, konsultacji lekarskich, aparatury medycznej czy koszty hospitalizacji.
- Koszty bezpośrednie niemedyczne to wydatki, które nie są związane z leczeniem lub zastosowaniem procedur medycznych, np. koszt transportu do szpitala, koszt specjalnej diety pacjenta, koszty związane z opieką osoby hospitalizowanej.
- Koszty pośrednie to konsekwencje finansowe powstałe w wyniku choroby, które wynikają z utraty części lub całości zarobków spowodowanej przebywaniem na zwolnieniu lekarskim, wcześniejszej renty lub emerytury.
- Koszty niewymierne są związane z bólem i cierpieniem powstałym w wyniku choroby, wyrażają również fizyczne i psychiczne straty zdrowotne. Zwykle są przedstawiane jako część oceny jakości życia.

1.3.1. Koszty w akromegalii

Wysokie koszty leczenia akromegalii wiążą się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym zarówno dla chorego, jego rodziny, jak i całego społeczeństwa. Przykładowo, według Lesen i wsp. w 2013 r. w Szwecji całkowity roczny koszt leczenia pacjenta wynosił 12 000 euro [79].

1.3.1.1 Koszty bezpośrednie

W leczeniu akromegalii, jak również innych chorób, bezpośrednie koszty stanowią najważniejszą składową wydatków związanych z leczeniem. Nieliczne publikacje pozwalają oszacować wielkość tych wydatków. We wspomnianej wcześniej publikacji szwedzkiego zespołu pod kierunkiem Lesen i wsp. udział kosztów bezpośrednich wynosił około 77% wszystkich poniesionych kosztów, czyli 9 200 euro na pacjenta. Samo leczenie farmakologiczne (głównie analogi somatostatyny oraz antagoniści receptora hormonu wzrostu) stanowiły ponad 48% wszystkich wydatków co odpowiada 5 800 euro na pacjenta [79].

W badaniu włoskiego zespołu pod przewodnictwem Cocchiara przeprowadzonym na grupie 73 osób wykazano, że średni roczny koszt leczenia farmakologicznego wynosił dla terapii analogami somatostatyny pierwszej generacji (oktreotyd, lanreotyd) 4 927 euro. Średni koszt leczenia analogami drugiej generacji (pegwisomant) wynosił 9 161 euro. Średni koszt zabiegów

neurochirurgicznych wynosił 716 euro [80]. Placzek i inni wykonali analizę danych ze zintegrowanej bazy danych badawczych HealthCore zawierające dane 757 pacjentów z akromegalią posiadających prywatne ubezpieczenie w USA. Wykazali oni, że całkowity roczny koszt leczenia wynosi 10 903 dolarów amerykańskich (USD), z czego 4 757 USD wynoszą koszty leczenia operacyjnego i farmakologicznego [81].

Yuen wykonał retrospektywną analizę danych z medycznych i pracowniczych baz danych w Stanach Zjednoczonych. Uzyskane dane 47 pacjentów z akromegalią zostały porównane z grupą kontrolną liczącą 940 pacjentów. Wykazano, że całkowite koszty terapii były znacznie większe w grupie pacjentów z akromegalią niż w grupie kontrolnej. Bezpośrednie koszty leczenia stanowiły 79,8% kosztów. W grupie pacjentów z akromegalią również większe były koszty pośrednie związane z krótkotrwałą oraz z długotrwałą niezdolnością do pracy [82].

1.3.1.2 Koszty pośrednie

Ocena pośrednich kosztów leczenia chorób jest zwykle pomijana w publikacjach z uwagi na trudność w zdobywaniu wiarygodnych danych, oraz dużą różnorodność parametrów uwzględnianych w liczeniu. Lesen i wsp. ocenili koszty pośrednie na podstawie liczby dni spędzonych w domu z powodu czasowej niezdolności do pracy spowodowane przez akromegalię i jej powikłania oraz utraconego przychodu spowodowanego przedwczesną śmiercią pacjenta. Koszty pośrednie akromegalii w populacji szwedzkiej wynosiły 23% wszystkich kosztów (2 700 euro na pacjenta) [79]. Liu i wsp. wykazali na podstawie ankiet wypełnionych przez pacjentów z akromegalią w Stanach Zjednoczonych, że całkowite pośrednie koszty akromegalii mogą wynieść nawet 25 145 USD rocznie na pacjenta. W tym koszty związane z nieobecnością w pracy sięgały 6 702 USD na osobę, koszty spowodowane utratą pracy 6 106 USD, a koszty związane spowodowaną przez akromegalię oraz jej powikłania całkowitą niezdolnością do podjęcia pracy średnio 10 653 USD rocznie [83].

2. Założenia i cele pracy

Akromegalia jest rzadką, ale przewlekłą chorobą, która z uwagi na powolny przebieg oraz początkowo niewielkie nasilenie objawów jest rozpoznawana z opóźnieniem sięgającym nawet kilkunastu lat. W momencie rozpoznania mogą już występować powikłania sercowo-naczyniowe, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zmiany w układzie kostno-mięśniowym, oddechowym oraz układzie endokrynnym. Nieleczona może doprowadzić do istotnego pogorszenia jakości życia, zmniejszenia produktywności, częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy oraz zwiększonej śmiertelności. Nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne wiążą się z wysokimi kosztami, ale mogą przywrócić oczekiwaną długość oraz jakość życia chorych. Analiza kosztów leczenia akromegalii i jej powikłań ma istotne znaczenie w planowaniu diagnostyki i leczenia zarówno z perspektywy pacjenta, jego rodziny, jak również na ustalaniu standardu postępowania dla całej populacji chorych z akromegalią.

Głównymi celami pracy były:

- Określenie częstości występowania powikłań akromegalii i ich zależności od aktywności choroby.
- Analiza bezpośrednich kosztów (pobyty w szpitalu, diagnostyka obrazowa, leczenie operacyjne, farmakoterapia, napromieniowanie guza) leczenia pacjentów z akromegalią oraz jej powikłaniami.
- Ocena związku kosztów leczenia akromegalii i radykalności zastosowanego leczenia.

3. Charakterystyka badanej grupy i metod badawczych

3.1. Charakterystyka badanej grupy

Badanie retrospektywne przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z 303 kart historii choroby pacjentów pozyskanych z archiwum szpitala. W badaniu wzięto pod uwagę dokumentację medyczną 124 pacjentów z rozpoznaną akromegalią, wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Pokrewnych Problemów Zdrowia (ICD-10), w tym 74 kobiet (59,7%) oraz 50 mężczyzn (40,3%), którzy byli hospitalizowani w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu w latach 2011-2016 r.

Wyodrębniono z tej populacji 4 grupy: pacjentów skutecznie wyleczonych (A_{WYL}), chorych dobrze kontrolowanych na stosowanym leczeniu (A_{KON}), grupę ze złą kontrolą choroby – aktywną akromegalią (A_{AKT}), oraz pacjentów z aktywną świeżo rozpoznaną akromegalią, którzy do czasu zakończenia obserwacji nie zostali poddani leczeniu operacyjnemu (A_{NOW}). Podstawowe charakterystyki podanych grup przedstawiono w Tabeli 1.

Kryteriami podziału grup były zalecenia Endocrine Society z 2014 r., w których za dobrą kontrolą choroby przemawiały stężenia IGF-1 w normie dla wieku i płci, oraz $GH < 1 \mu\text{g/l}$ uzyskane w przygodnym oznaczeniu [19]. Do grupy wyleczonej włączani byli pacjenci, którzy po leczeniu radykalnym nie wymagali dodatkowego leczenia farmakologicznego (np. SSA), stężenie IGF-1 było w normie do wieku i płci, a stężenie $GH < 1 \mu\text{g/l}$ po obciążeniu glukozą [19]. Pacjenci w grupie kontrolowanej spełniali kryteria dobrego wyrównania biochemicznego w trakcie leczenia farmakologicznego. W przypadku braku normalizacji hormonalnej pacjenci byli kwalifikowani do grupy ze złą kontrolą choroby.

Informacje zebrano po wcześniejszym uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (KB-597/2017 z dnia 15.09.2017) oraz dyrektora Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Wrocławiu (który później został włączony w strukturę Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu).

Kurs euro wg Narodowego Banku Polskiego w dniu 01.12.2016 wynosił 1 euro = 4,462 zł.
Kurs dolara wg Narodowego Banku Polskiego w dniu 01.12.2016 wynosił 1 USD = 4,198 zł.

3.2. Metodyka

Hospitalizacje

Kalkulację kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta na oddziale Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami dokonano w oparciu o system Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) ustalony i wyceniony przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Do wykonania analizy wykorzystano wersję z 30.12.2016 r (załącznik 1 do zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ). Uzyskane wartości punktowe pomnożono o średnią cenę punktu w zł określoną na podstawie umowy między Szpitalem, a NFZ na rok 2016. Na koszt hospitalizacji złożyły się koszty związane z pobytem pacjenta w szpitalu, koszty porad lekarskich, badań diagnostycznych i laboratoryjnych oraz koszty farmakoterapii. Powyższy koszt był zmienny w przypadku, gdy u pacjenta z akromegalią podczas pobytu, który był nie dłuższy niż 14 dni, wykonano przynajmniej jeden test hormonalny lub oceniono dobowy rytm wydzielania hormonów wówczas koszt hospitalizacji wynosił 3 796,00 zł (grupa K53). W przypadku, gdy pobyt był dłuższy to jego koszt rósł o 208,00 zł za każdy dodatkowy dzień. Jeśli jednak podczas hospitalizacji nie wykonano żadnego testu diagnostycznego to pobyt był wyceniony na 2 132,00 zł (grupa K16).

Koszty zabiegów neurochirurgicznych

Do wyliczenia kosztów zabiegów neurochirurgicznych posłużono się systemem JGP. W obliczeniach zostały uwzględnione zarówno zabiegi częściowego usunięcia przysadki z dostępu przezklinowego (kod procedury 07.62) oraz z dostępu przezczołowego (kod procedury 07.613), które należą do grupy A11 w systemie JGP. NFZ wycenia tą grupę, która uwzględnia zarówno koszt zabiegu operacyjnego oraz okołoperacyjnego pobytu w szpitalu, na 297 punkty (15 444,00 zł). Cena jednego punktu za procedurę wynosiła w 2016 r – 52 zł.

Koszty radioterapii

Koszty radioterapii podzielono na obecnie już standardowo stosowaną radioterapię stereotaktyczną oraz na stosunkowo rzadko obecnie stosowaną w leczeniu akromegalii radioterapię konwencjonalną. Z uwagi na trudności w ustaleniu dokładnego sposobu rozliczenia procedury wyliczono średnią arytmetyczną z różnych podtypów tych procedur. Średni koszt radioterapii stereotaktycznej wyceniono na 316,33 pkt czyli 16 449,33 zł, a średni koszt radioterapii konwencjonalnej wynosi 146 pkt (7 592,00 zł).

Badania obrazowe i endoskopowe (MR, TK, USG, densytometria, gastroscopia kolonoskopia)

Do kalkulacji kosztów badań diagnostycznych wykorzystano dane zawarte w załączniku 1B zarządzenia nr 62/2016/dsoz Prezesa NFZ na podstawie, którego koszt badania rezonansu magnetycznego (MR) przysadki zawarty w procedurze „MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym” wyceniono na 58,56 punktu, czyli 545,00 zł. W przypadku wykonania badania MR dwóch różnych okolic do obliczeń stosowano procedurę „MR: badanie dwóch innych okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym”, którą wyceniono na 102,76 pkt, czyli 955,00 zł. Koszt badania tomografii komputerowej (TK) głowy z kontrastem został wyceniony przez NFZ na 30 punktów, co odpowiada 264,00 zł. Koszt wykonania badania TK innego obszaru (szyi, klatki piersiowej, brzucha, miednicy, kończyn) wynosi dla jednej okolicy 45 punktów (396,00 zł), a dla dwóch lub więcej 65 punktów (571,00 zł). Jeden pacjent w toku diagnostyki wymagał wykonania, w innej placówce, scyntygrafii receptorów somatostatynowych, której koszt poniesiony przez szpital oszacowano na 5 150,00 zł i jest to średnia komercyjna cena tego badania z dwóch Zakładów Medycyny Nuklearnej.

Koszty badań ultrasonograficznych zostały wyceniane przez Narodowy Fundusz Zdrowia jedynie w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej na 64,40 zł dla USG tarczycy lub jamy brzusznej (grupa W12) oraz na 92 zł dla badania echokardiograficznego (grupa W17). Densytometria metodą absorpcjometrii dwóch energii promieniowania rentgenowskiego (DXA) w jednej lokalizacji została wyceniona na 7 punktów (64,40 zł).

Część pacjentów wymagała planowej diagnostyki endoskopowej. W toku diagnostyki uwzględniono koszty wykonania gastroscopii i kolonoskopii z biopsją, które wycenione zostały przez NFZ na odpowiednio 20 i 40 punktów, co odpowiada kwotom 152,00 zł oraz 304,00 zł.

Koszty zabiegów dodatkowych

Informację o przebytych zabiegach operacyjnych uzyskano z wywiadu oraz kart informacyjnych pacjentów. Do wyliczenia kosztów procedur wykorzystano system JGP. W niektórych przypadkach nie było możliwości uzyskania dokładnych informacji o zakresie zabiegu lub o ostatecznym sposobie rozliczenia procedury. W tych przypadkach ostateczny koszt uzyskano wyliczając średnią arytmetyczną kosztów zabiegów dotyczących danego narządu lub typu zabiegu,

ale różniących się zakresem (np. całkowite/częściowe, duży/kompleksowy/radykalny). W przypadku cholecystektomii koszt był zależny od wieku, i tak u pacjentów < 65 r.ż. wynosił 60 pkt, a u pacjentów powyżej 65 r.ż. 70 pkt, co odpowiada 3 120,00 zł i 3 640,00 zł. W przypadku protezowania dróg żółciowych koszt wynosi 160 pkt, czyli 8 320,00 zł. Średni koszt tyreoidektomii i paratyreoidektomii wynosił 73 pkt, czyli 3 796,00 zł. Średni koszt endoprotezoplastyki stawu biodrowego wyliczono na 150,36 pkt (7818,46 zł), a koszt endoprotezoplastyki stawu kolanowego na 161,00 pkt (8372,00 zł). Koszt adrenalektomii NFZ wycenił na 130 pkt, czyli 6 760,00 zł. Średnie koszty waginektomii i histerektomii z powodu zmian nowotworowej wynosił odpowiednio 170,5 pkt i 229,5 pkt, czyli 8 866,00 zł i 11 934,00 zł. Usunięcie jajnika wyceniono na 68 pkt czyli 3 536,00 zł. Nefrektomię płatnik publiczny wycenił na 152 pkt (7 904,00 zł). Średni koszt mastektomii z powodu guza został wyceniony na 115,67 pkt (6 014,67 zł). Koszt nefrektomii to 152 pkt, czyli 7 904,00 zł. Koszt usunięcia guza ślinianki to 134 pkt. (6 968,00 zł). Zabieg walwuloplastyki wyceniono na 473 pkt, co odpowiadało 24 596,00 zł. Koszt operacji cieśni kanału nadgarstka to 25 pkt (1 300,00 zł).

Koszty farmakologicznego leczenia akromegalii

Do kalkulacji kosztów farmakologicznego leczenia akromegalii uwzględniono koszty analogów somatostatyny oraz agonistów dopaminy. SSA pierwszej generacji (lanreotyd i oktreotyd), są w Polsce refundowane w leczeniu akromegalii. Do kalkulacji tych kosztów posłużono się danymi zawartymi w wykazie leków refundowanych z Załącznika 1 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. Rodzaj stosowanego leku oraz dawkę uzyskano z kart informacyjnych pacjentów. Na podstawie wywiadu uzyskano informacje o terapii stosowanej przed hospitalizacją, a na podstawie zaleceń lekarskich terapię, która będzie stosowana do czasu następnego pobytu w Klinice. Biorąc pod uwagę, że zmiana dawki zwykle poprzedzona była hospitalizacją celem wykonania niezbędnych badań i testów, zostało przyjęte, że zalecone po hospitalizacji leczenie pacjent będzie przyjmował do czasu następnego pobytu. Na tej podstawie uzyskano informacje o miesięcznym i o rocznym koszcie leczenia SSA dla każdego pacjenta. Listę leków stosowanych w leczeniu akromegalii w badanej populacji przedstawia Suplement 1.

Koszty farmakologicznego leczenia powikłań akromegalii

Informację o stosowanych przez pacjentów lekach uzyskano z wywiadu i kart informacyjnych. W przypadku stosowania leków refundowanych posłużono się danymi z wykazu

leków refundowanych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. W przypadku leków, które nie są refundowane ceny zostały uzyskane w okresie 2016-2017 r. z Indeksu Leków publikowanego przez portal Medycyna Praktyczna. Na tej podstawie wyliczono miesięczny, a następnie roczny koszt leczenia. Listę leków najczęściej stosowanych w leczeniu powikłań akromegalii w badanej populacji przedstawiają Suplementy 2, 3, 4, 5.

3.3 Analiza statystyczna

Za pomocą metod statystyki opisowej opracowano podstawowe dane z podziałem na grupy: A_{WYL} , A_{KON} , A_{AKT} , A_{NOW} .

Analizy danych wykonano za pomocą środowiska statystycznego R w wersji 3.6.2 oraz dodatkowych pakietów dedykowanych określonym typom analiz i wizualizacji danych. Dla każdej zmiennej, lub grupy zmiennych, w pierwszej kolejności wykonywano podstawowy opis statystyczny uwzględniający wyliczenie skośności rozkładu. Ze względu na wysokie skośności większości analizowanych rozkładów i występowanie obserwacji odstających zdecydowano, że w celu udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze wykorzystane zostaną nieparametryczne analizy statystyczne.

Porównania średnich wartości zmiennych pomiędzy grupami pacjentów wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallisa (KW) opartego o sumy rang i statystykę chi-kwadrat. Siłę efektu dla testu KW stanowiła statystyka eta-kwadrat wyliczana ze statystyki testowej testu KW. Statystyka eta-kwadrat zwyczajowo interpretowana jest jako wskazująca mały efekt dla wartości z zakresu [.01, .06), umiarkowany efekt dla wartości z zakresu [.06, .14) oraz duży efekt dla wartości z zakresu [.14, 1]. W przypadku odnotowania istotności statystycznej testu KW wykonywano porównania parami pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów za pomocą testu Manna-Whitneya (MW). Wartości p dla tych analiz korygowano za pomocą poprawki Holma dla porównań wielokrotnych.

Porównania dwóch grup również wykonywano za pomocą testu MW. Jako miarę siły efektu dla tego testu wykorzystano statystykę r oraz przyjęto, że bezwzględne wartości z zakresu [.1, .3) wskazują na mały efekt, wartości z zakresu [.3, .5) to efekt umiarkowany, natomiast wartości z zakresu [.5, 1] to efekt duży.

Analizy relacji pomiędzy zmiennymi ciągłymi oparto o współczynnik rho Spearmana ze względu na nieliniowy, lecz monotoniczny charakter niektórych relacji oraz występowanie obserwacji znacznie odstających od centrum rozkładów dwuwymiarowych.

Wizualizacje rozkładów zmiennych wykonano za pomocą wykresów skrzynkowych. Krańce pokazują 25 i 75 percentyl (czyli rozstęp ćwiartkowy, IQR), natomiast pogrubiona linia wewnątrz skrzynki wskazuje medianę. Dodatkowo na skrzynki nałożone są czarne punkty z pionowymi liniami które wskazują kolejno średnie i odpowiadające im 95% przedziału ufności. Relacje pomiędzy zmiennymi prezentowano za pomocą wykresów rozrzutu, na których jeden punkt to jedna para obserwacji. Testy statystyczne były uznawane za istotne dla wartości $p \leq 0,05$.

4. Wyniki

4.1. Analiza danych w badanych grupach

Do badania włączono 124 osoby w tym 74 kobiety (59,7%) oraz 50 mężczyzn (40,3%) ze zdiagnozowaną akromegalią. Średnia wieku całej badanej populacji wynosi $55,4 \pm 14,39$ lat, w tym dla kobiet $57,04 \pm 14,99$ lat, a dla mężczyzn $52,98 \pm 13,4$ lat. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby $42,94 \pm 14,38$ lat. Średni czas trwania choroby $16,73 \pm 6,75$ lat.

W grupie pacjentów, którzy zostali poddani skutecznemu leczeniu radykalnemu (A_{WYL}) znajduje się 28 kobiet (71,8%) i 11 mężczyzn (28,2%). Średni wiek w tej grupie wynosi $54,00 \pm 14,68$ lat, w tym $53,71 \pm 14,08$ lat dla kobiet i $54,73 \pm 16,82$ lat dla mężczyzn. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby $42,72 \pm 15,32$ lat, w tym odpowiednio $42,82 \pm 15,1$ i $42,45 \pm 16,62$ lat u kobiet i u mężczyzn. Średni czas trwania choroby $14,15 \pm 9,41$ lat.

W grupie pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę choroby w trakcie leczenia farmakologicznej (A_{KON}) znajduje się 9 kobiet (52,9%) oraz 8 mężczyzn (47,1%). Średni wiek wynosi $56,88 \pm 14,16$ lat, w tym $59,22 \pm 16,32$ lat u kobiet i $54,25 \pm 11,73$ lat u mężczyzn. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby $41,53 \pm 15,59$ lat, w tym odpowiednio $45,66 \pm 18,42$ i $36,87 \pm 10,98$ lat u kobiet i u mężczyzn. Średni czas trwania choroby $17,35 \pm 9,03$ lat.

W grupie A_{AKT} , w której znajdują się pacjenci z aktywną akromegalią mimo zastosowanego leczenia operacyjnego oraz farmakologicznej, znajdują się 32 kobiety (57,1%) oraz 24 mężczyzn (42,9%). Średni wiek wynosi $56,55 \pm 15,06$ lat, w tym $59,25 \pm 16,1$ lat u kobiet i $52,96 \pm 13,01$ lat u mężczyzn. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby $42,25 \pm 14,09$ lat, w tym $43,34 \pm 14,37$ lat u kobiet i $40,79 \pm 13,88$ lat u mężczyzn. Średni czas trwania choroby $16,73 \pm 11,15$ lat.

Ostatnia grupa A_{NOW} , która zawiera pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego. W tej grupie znajduje się 12 pacjentów w tym 5 kobiet (41,7%) i 7 mężczyzn (58,3%). Średni wiek wynosi $52,5 \pm 11,84$ lat, w tym $57,6 \pm 9,61$ lat u kobiet i $48,86 \pm 12,58$ lat u mężczyzn. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby $48,92 \pm 11,49$ lat, w tym odpowiednio $54,6 \pm 9,61$ i $44,86 \pm 11,6$ lat u kobiet i u mężczyzn. Średni czas trwania choroby $6,75 \pm 2,99$ lat.

U 4 pacjentów akromegalia współwystępowała z zespołem mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych (MEN) w tym, u 3 jako składowa zespołu MEN 1, a u jednego z zespołem McCune-Albrighta. Dwóch pacjentów z aktywną akromegalią w badanym okresie było leczonych pasyreotydem w ramach badania klinicznego. Jeden pacjent w ramach badania klinicznego przyjmował oktreotydyd w postaci doustnej. Terapię łączącą analog somatostatyny oraz agonistę dopaminy stosowało 2 pacjentów z aktywną akromegalią. Na leczenie operacyjne nie zgodziło się 5 chorych na akromegalię.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup.

		Grupa A _{WYL} (N=39)	Grupa A _{KON} (N=17)	Grupa A _{AKT} (N=56)	Grupa A _{NOW} (N=12)	Cała grupa (N=124)
Płeć	Mężczyźni	11	8	24	7	50
	Kobiety	28	9	32	5	74
Wiek (lata)	Średni	54,0	56,88	56,55	52,5	55,4
	Minimalny	21	35	27	35	21
	Maksymalny	81	82	86	72	86
Wiek w momencie rozpoznania (lata)	Średni	42,72	41,53	42,25	48,92	41,94
	Minimalny	16	23	18	32	15
	Maksymalny	73	75	74	69	74
Czas trwania choroby (lata)	Średni	14,15	17,35	16,73	6,75	16,04
	Minimalny	16	5	5	3	4
	Maksymalny	73	38	50	13	51

4.1.1 Analiza danych w badanych grupach – częstość powikłań

Tabele 2-6 przedstawiają częstość powikłań obserwowanych w całej grupie chorych na akromegalię oraz w poszczególnych grupach, zgodnie z przedstawionym powyżej podziałem na grupy.

Tabela 2. Częstość występowania powikłań w całej grupie chorych na akromegalię.

Powikłanie	Liczba	Odsetek
Nadciśnienie tętnicze	63	50,81%
Wole tarczycowe	61	49,19%
Zaburzenia lipidowe	60	48,39%
Niedoczynność przysadki	44	35,48%
Zmiany zwyrodnieniowe	41	33,06%
Kamica pęcherzyka żółciowego	40	32,26%
Cukrzyca	35	28,23%
Izolowana niedoczynność adrenokortykotropowa	35	28,23%
Zmiany w badaniu ECHO serca	23	18,55%
Izolowana niedoczynność tyreotropowa	23	18,55%
Nowotwory inne niż przysadki	21	16,94%
Izolowana niedoczynność gonadotropowa	20	16,13%
Stan przedcukrzycowy	19	15,32%
Padaczka	19	15,32%
Bóle głowy	17	13,71%
Kamica nerkowa	15	12,10%
Polipy jelita grubego	13	10,48%
Zaburzenia rytmu	11	8,87%
Osteoporoza	11	8,87%
Zaburzenia pola widzenia	9	7,26%
Zespół cieśni kanału nadgarstka	7	5,65%
Zaburzenia psychiczne	7	5,65%
Choroba niedokrwienna serca	6	4,84%
Bezdech senny	5	4,03%
Niewydolność serca	5	4,03%
Zaburzenia miesiączkowania	3	4,05%
Moczówka prosta	2	1,61%
Udar	2	1,61%
Zaburzenia snu	2	1,61%
Rozstrzenie oskrzeli	1	0,81%
Zatory	1	0,81%

Tabela 3. Częstość występowania powikłań w grupie A_{WYL}.

Powikłanie	Liczba	Odsetek
Zaburzenia lipidowe	20	51,28%
Wole tarczycowe	15	38,46%
Nadciśnienie tętnicze	14	35,90%
Niedoczynność przysadki	13	33,33%
Kamica pęcherzyka żółciowego	11	28,21%
Izolowana niedoczynność adrenokortykotropowa	10	25,64%
Zmiany zwyrodnieniowe	7	17,95%
Cukrzyca	6	15,38%
Stan przedcukrzycowy	6	15,38%
Zmiany w badaniu ECHO serca	6	15,38%
Bóle głowy	5	12,82%
Izolowana niedoczynność gonadotropowa	5	12,82%
Izolowana niedoczynność tyreotropowa	5	12,82%
Padaczka	5	12,82%
Nowotwory inne niż przysadki	4	10,26%
Polipy jelita grubego	4	10,26%
Kamica nerkowa	4	10,26%
Osteoporoza	4	10,26%
Zaburzenia pola widzenia	3	7,69%
Zespół cieśni kanału nadgarstka	2	5,13%
Zaburzenia rytmu	1	2,56%
Zaburzenia psychiczne	1	2,56%
Choroba niedokrwienności serca	1	2,56%
Bezdech senny	1	2,56%

Tabela 4. Częstość występowania powikłań w grupie A_{KON}.

Powikłanie	Liczba	Odsetek
Wole tarczycowe	9	52,94%
Nadciśnienie tętnicze	9	52,94%
Kamica pęcherzyka żółciowego	9	52,94%
Zaburzenia lipidowe	8	47,06%
Zmiany zwyrodnieniowe	8	47,06%
Niedoczynność przysadki	7	41,18%
Cukrzyca	7	41,18%
Nowotwory inne niż przysadki	7	41,18%
Izolowana niedoczynność adrenokortykotropowa	6	35,29%
Padaczka	6	35,29%
Bóle głowy	4	23,53%
Operacyjne usunięcie wola	4	23,53%
Stan przedcukrzycowy	3	17,65%
Izolowana niedoczynność gonadotropowa	3	17,65%
Izolowana niedoczynność tyreotropowa	3	17,65%
Polipy jelita grubego	3	17,65%
Zmiany w badaniu ECHO serca	1	5,88%
Zaburzenia rytmu	1	5,88%
Kamica nerkowa	1	5,88%
Osteoporoza	1	5,88%
Zaburzenia pola widzenia	1	5,88%
Zaburzenia psychiczne	1	5,88%
Niewydolność serca	1	5,88%

Tabela 5. Częstość występowania powikłań w grupie A_{AKT}.

Powikłanie	Liczba	Odsetek
Wole tarczycowe	33	58,93%
Nadciśnienie tętnicze	32	57,14%
Zaburzenia lipidowe	27	48,21%
Niedoczynność przysadki	24	42,86%
Zmiany zwyrodnieniowe	23	41,07%
Cukrzyca	20	35,71%
Kamica pęcherzyka żółciowego	19	33,93%
Izolowana niedoczynność adrenokortykotropowa	18	32,14%
Izolowana niedoczynność tyreotropowa	15	26,79%
Zmiany w badaniu ECHO serca	14	25,00%
Izolowana niedoczynność gonadotropowa	12	21,43%
Padaczka	8	14,29%
Stan przedcukrzycowy	8	14,29%
Bóle głowy	8	14,29%
Kamica nerkowa	6	10,71%
Zaburzenia miesiączkowania	3	9,38%
Osteoporoza	5	8,93%
Zaburzenia pola widzenia	5	8,93%
Zaburzenia psychiczne	5	8,93%
Choroba niedokrwienna serca	5	8,93%
Polipy jelita grubego	4	7,14%
Niewydolność serca	4	7,14%
Zespół cieśni kanału nadgarstka	3	5,36%
Bezdech senny	2	3,57%
Moczówka prosta	2	3,57%
Udar	2	3,57%
Zaburzenia snu	2	3,57%
Rozstrzenie oskrzeli	1	1,79%
Zatory	1	1,79%

Tabela 6. Częstość występowania powikłań w grupie A_{NOW}.

Powikłanie	Liczba	Odsetek
Nadciśnienie tętnicze	8	66,67%
Zaburzenia lipidowe	5	41,67%
Wole tarczycowe	4	33,33%
Kamica nerkowa	4	33,33%
Zmiany zwyrodnieniowe	3	25,00%
Cukrzyca	2	16,67%
Zmiany w badaniu ECHO serca	2	16,67%
Nowotwory inne niż przysadki	2	16,67%
Stan przedcukrzycowy	2	16,67%
Zaburzenia rytmu	2	16,67%
Polipy jelita grubego	2	16,67%
Zespół cieśni kanału nadgarstka	2	16,67%
Bezdech senny	2	16,67%
Kamica pęcherzyka żółciowego	1	8,33%
Izolowana niedoczynność adrenokortykotropowa	1	8,33%
Bóle głowy	1	8,33%
Osteoporoza	1	8,33%

Analiza powyższych tabel wskazuje na największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego, wola tarczycowego, zaburzeń lipidowych, niedoczynności przysadki oraz zmian zwyrodnieniowych układu ruchu. Wymienione powikłania wymagały dodatkowego przewlekłego leczenia, zwiększając istotnie koszty leczenia pacjentów z akromegalią.

W Tabeli 7 pokazano częstość występowania powikłań w poszczególnych grupach. Spośród 30 możliwych powikłań wykazano, że przynajmniej jedną chorobę towarzyszącą rozpoznano u 97,5% pacjentów. Natomiast 2 powikłania były obserwowane częściej w grupie pacjentów ze świeżą (A_{NOW}) oraz niekontrolowaną biochemicznie akromegalią (A_{AKT}), a najrzadziej u pacjentów skutecznie wyleczonych (A_{WYL}).

Tabela 7. Liczba powikłań i chorób towarzyszących akromegalii w poszczególnych grupach pacjentów.

	Grupa A _{WYL} (N=39)	Grupa A _{KON} (N=17)	Grupa A _{AKT} (N=56)	Grupa A _{NOW} (N=12)	Cała grupa (N=124)
Liczba powikłań 1 i więcej (%)	36 (92%)	17 (100%)	56 (100%)	12 (100%)	121 (97,5%)
Liczba powikłań 2 i więcej (%)	30 (77%)	14 (82%)	51 (91%)	12 (100%)	107 (86,3%)

4.2. Analiza całkowitych kosztów leczenia akromegalii

4.2.1 Analiza całkowitych kosztów hospitalizacji

Całkowite koszty hospitalizacji dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 8. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty hospitalizacji były największe dla pacjentów z grupy A_{KON}, a najmniejsze dla grupy A_{NOW}.

Tabela 8. Całkowite koszty hospitalizacji (zł) w poszczególnych grupach pacjentów.

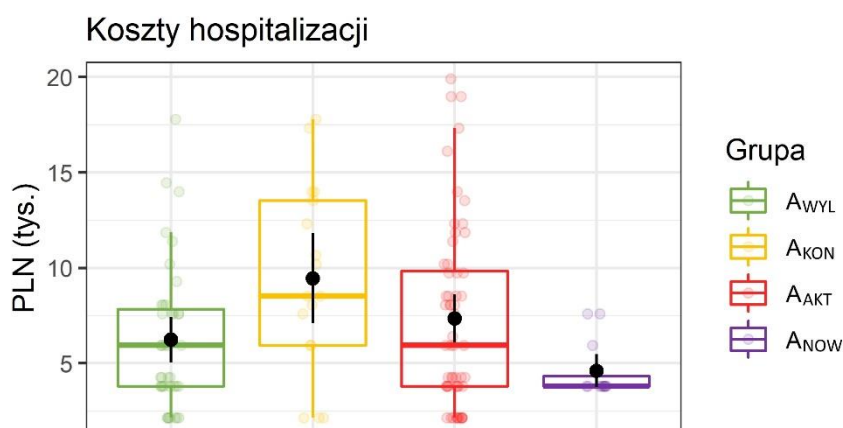
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	6 232,80	3 786,54	5 928,00	2 132,00	17 784,00
A _{KON}	9 454,82	4 949,17	8 528,00	2 132,00	17 784,00
A _{AKT}	7 349,64	4 862,76	5 928,00	2 132,00	19 916,00
A _{NOW}	4 606,33	1 522,11	3 796,00	3 796,00	7 592,00
Cała grupa	7 021,51	4 475,53	5 928,00	2 132,00	19 916,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów hospitalizacji oraz porównania parami przedstawia Tabela 9. Odnotowano, że całkowite koszty hospitalizacji różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest słaba. Porównania parami

wykazały, że grupa A_{KON} generowała istotnie większe koszty hospitalizacji niż grupa A_{NOW} . Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 1.

Tabela 9. Porównania grup parami dla całkowitych kosztów hospitalizacji.

	chi ²	Df	p	eta-kw.
	9,21	3	0,027	0,05
Grupa	W	p		
$A_{WYL}-A_{KON}$	199,5	0,09		
$A_{WYL}-A_{AKT}$	960	0,346		
$A_{WYL}-A_{NOW}$	294,5	0,346		
$A_{KON}-A_{AKT}$	599	0,324		
$A_{KON}-A_{NOW}$	162	0,042		
$A_{AKT}-A_{NOW}$	449	0,268		



Rycina 1. Całkowity koszt hospitalizacji w podziale na grupy pacjentów.

4.2.2. Analiza całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych

Całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów przedstawia Tabela 10. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia operacyjnego były największe dla pacjentów z grupy A_{WYL} , a następnie dla

grupy A_{AKT} . Wartość mediany równa 0 we wszystkich grupach wynika z niewielkiej ilości przeprowadzonych zabiegów neurochirurgicznych w porównaniu do liczby pacjentów w poszczególnych grupach w badanym okresie.

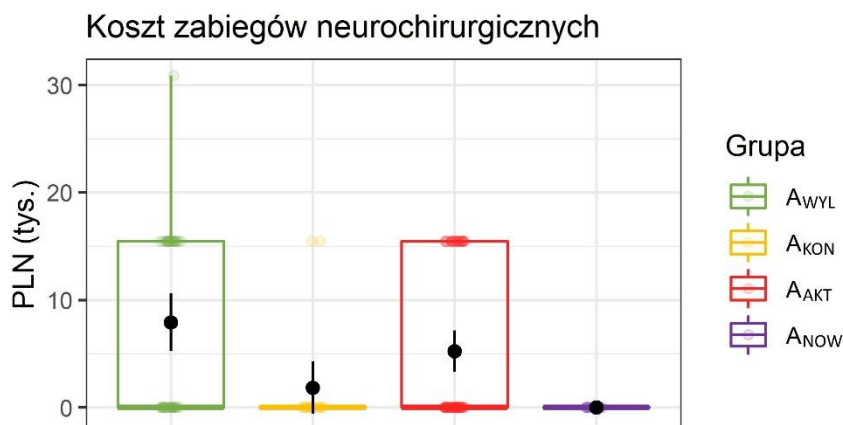
Tabela 10. Całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych (zł) w poszczególnych grupach pacjentów.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A_{WYL}	7 920,00	8 585,56	0	0	30 888,00
A_{KON}	1 816,94	5 129,04	0	0	15 444,00
A_{AKT}	5 239,93	7 378,40	0	0	15 444,00
A_{NOW}	-	-	-	-	-
Cała grupa	5 653,61	7 755,47	0	0	30 888,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych oraz porównania parami prezentuje Tabela 11. Odnotowano, że całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest umiarkowana. Porównania parami wykazały, że grupa A_{WYL} generowała istotnie większe koszty leczenia operacyjnego niż grupa A_{KON} oraz grupa A_{NOW} . Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 2.

Tabela 11. Porównanie grup parami dla całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych.

	chi ²	Df	P	eta-kw,
	13,99	3	0,003	0,09
Grupa	W	P		
$A_{WYL}-A_{KON}$	455	0,045		
$A_{WYL}-A_{AKT}$	1263	0,26		
$A_{WYL}-A_{NOW}$	348	0,018		
$A_{KON}-A_{AKT}$	370,5	0,24		
$A_{KON}-A_{NOW}$	114	0,26		
$A_{AKT}-A_{NOW}$	450	0,076		



Rycina 2. Całkowity koszt zabiegów neurochirurgicznych w podziale na grupy pacjentów.

4.2.3. Analiza całkowitych kosztów radioterapii

Całkowite koszty radioterapii dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 12. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty te były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}. W okresie trwania badania radioterapia nie była stosowana u pacjentów z pozostałych grup.

Tabela 12. Całkowite koszty radioterapii w poszczególnych grupach pacjentów.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	max
A _{WYL}	0	0	0	0	0
A _{KON}	0	0	0	0	0
A _{AKT}	1 174,95	4 274,69	0	0	16 449,30
A _{NOW}	-	-	-	-	-

Nie odnotowano istotnych różnic porównując całkowite koszty radioterapii pomiędzy grupami pacjentów, $\chi^2(3) = 4,98$, $p = 0,173$.

4.2.4. Analiza całkowitych kosztów leczenia analogami somatostatyny

Całkowite koszty leczenia analogiem somatostatyny dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 13. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia analogiem somatostatyny były największe dla pacjentów z grupy A_{KON}.

Tabela 13. Całkowite koszty leczenia analogiem somatostatyny (zł) w poszczególnych grupach pacjentów.

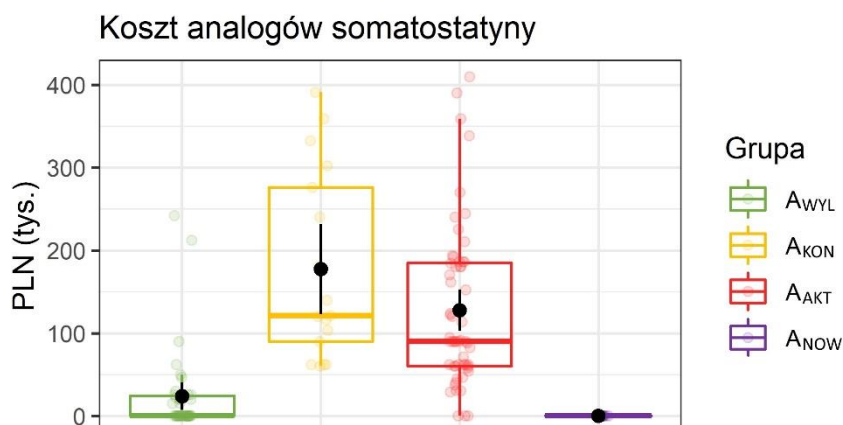
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	23 690,80	52 199,60	0	0	242 229,00
A _{KON}	177 551,00	114 707,00	121 049,00	60 042,20	391 313,00
A _{AKT}	127 727,00	96 628,10	90 066,30	0	409 869,00
A _{NOW}	-	-	-	-	-
Cała grupa	99 062,51	103 970,50	62 096,65	0	409 869,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów leczenia analogiem somatostatyny oraz porównania parami prezentuje Tabela 14. Odnotowano, że całkowite koszty leczenia analogiem somatostatyny różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest duża. Porównania parami wykazały, że grupa A_{WYL} oraz grupa A_{NOW} generowały istotnie niższe całkowite koszty leczenia analogami somatostatyny niż grupy A_{KON} i A_{AKT}. Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 3.

Tabela 14. Porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia analogiem somatostatyny.

chi ²	Df	p	eta-kw,
63,8	3	0	0,51

Grupa	W	p
A _{WYL} -A _{KON}	30,5	0
A _{WYL} -A _{AKT}	226,5	0
A _{WYL} -A _{NOW}	194	0,342
A _{KON} -A _{AKT}	607	0,176



Rycina 3. Całkowity koszt leczenia analogiem somatostatyny w podziale na grupy pacjentów.

4.2.5. Analiza całkowitych kosztów procedur diagnostycznych

Porównanie całkowitych kosztów badań diagnostycznych dla całej badanej grupy oraz pomiędzy grupami pacjentów prezentuje Tabela 15. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty te były największe dla pacjentów z grupy A_{KON} .

Tabela 15. Całkowite koszty badań diagnostycznych w poszczególnych grupach pacjentów.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A_{WYL}	809,13	770,51	545,00	0	3 270,00
A_{KON}	1 044,18	722,32	1 090,00	0	2 823,00
A_{AKT}	988,66	812,25	743,00	0	3 121,00
A_{NOW}	949,33	1 420,04	545,00	0	5 414,00
Cała grupa	936,00	857,11	545,00	0	5 414,00

Nie odnotowano istotnych różnic porównując całkowite koszty badań diagnostycznych pomiędzy grupami pacjentów, $\chi^2(3) = 2,6$, $p = 0,457$.

4.2.6. Analiza całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych

Całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 16. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia operacyjnego były największe dla pacjentów z grupy A_{KON} .

Tabela 16. Całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych w poszczególnych grupach pacjentów.

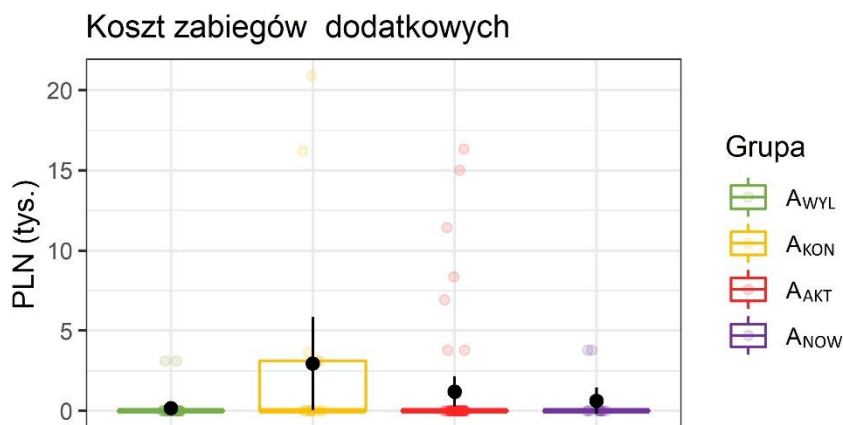
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A_{WYL}	160,00	697,18	0	0	3 120,00
A_{KON}	2 946,73	6 092,75	0	0	20 904,00
A_{AKT}	1 190,76	3 543,83	0	0	16 328,00
A_{NOW}	632,67	1 477,59	0	0	3 796,00
Cała grupa	1 053,30	3 400,64	0	0	20 904,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych oraz porównania parami prezentuje Tabela 17. Odnotowano, że całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest słaba. Porównania parami wykazały, że grupa A_{KON} generowała istotnie większe koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych niż grupa A_{WYL} . Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 4.

Tabela 17. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych.

chi ²	df	p	eta-kw.
8,65	3	0,034	0,05

Grupa	W	p
$A_{WYL}-A_{KON}$	228,5	0,018
$A_{WYL}-A_{AKT}$	986	0,536
$A_{WYL}-A_{NOW}$	205	0,536
$A_{KON}-A_{AKT}$	571	0,365
$A_{KON}-A_{NOW}$	119	0,706
$A_{AKT}-A_{NOW}$	332	0,927



Rycina 4. Całkowity koszt dodatkowych zabiegów operacyjnych w podziale na grupy pacjentów.

4.2.7. Analiza całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez NFZ)

Porównania całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego powikłań z punktu widzenia NFZ dla całej badanej grupy oraz pomiędzy grupami pacjentów prezentuje Tabela 18. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia farmakologicznego były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

Tabela 18. Całkowite koszty leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez NFZ) w poszczególnych grupach pacjentów.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	565,70	863,67	164,16	0	3 267,83
A _{KON}	1 037,42	1 069,83	609,14	0	3 504,46
A _{AKT}	1 397,58	2 628,31	402,31	0	16 924,60
A _{NOW}	120,42	156,47	60,60	0	456,20
Cała grupa	962,97	1 917,43	293,54	0	16 924,60

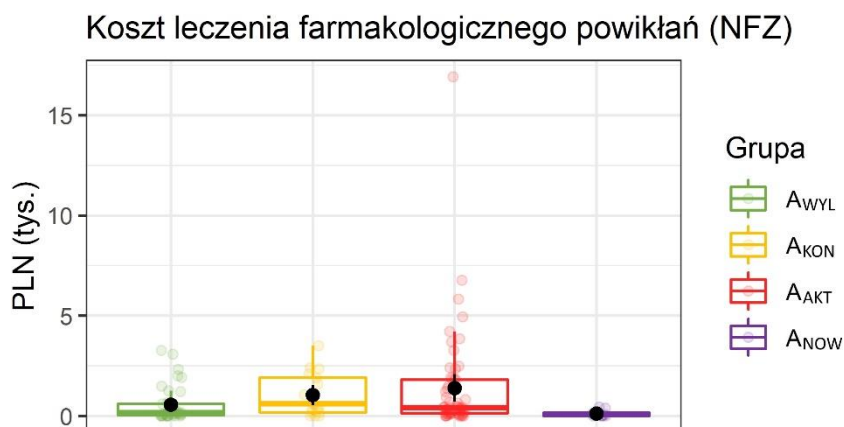
Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego powikłań oraz porównania parami prezentuje Tabela 19. Odnotowano, że całkowite koszty leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez NFZ) różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest umiarkowana. Porównania parami wykazały, że grupy A_{KON} oraz A_{AKT} generowały istotnie większe koszty leczenia farmakologicznego powikłań

akromegalii z punktu widzenia NFZ niż grupa A_{NOW} . Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 5.

Tabela 19. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszonych przez NFZ).

χ^2	df	p	eta-kw,
14,07	3	0,003	0,09

Grupa	W	p
$A_{WYL}-A_{KON}$	226,5	0,186
$A_{WYL}-A_{AKT}$	795	0,1
$A_{WYL}-A_{NOW}$	313	0,186
$A_{KON}-A_{AKT}$	505	0,71
$A_{KON}-A_{NOW}$	163	0,035
$A_{AKT}-A_{NOW}$	531	0,012



Rycina 5. Całkowity koszt leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez NFZ) w podziale na grupy pacjentów.

4.2.8. Analiza całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta)

Całkowite koszty leczenia farmakologicznego powikłań z punktu widzenia pacjenta dla całej badanej grupy oraz pomiędzy grupami pacjentów prezentuje

Tabela 20. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez pacjenta) były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

Tabela 20. Całkowite koszty leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez pacjenta) w poszczególnych grupach pacjentów.

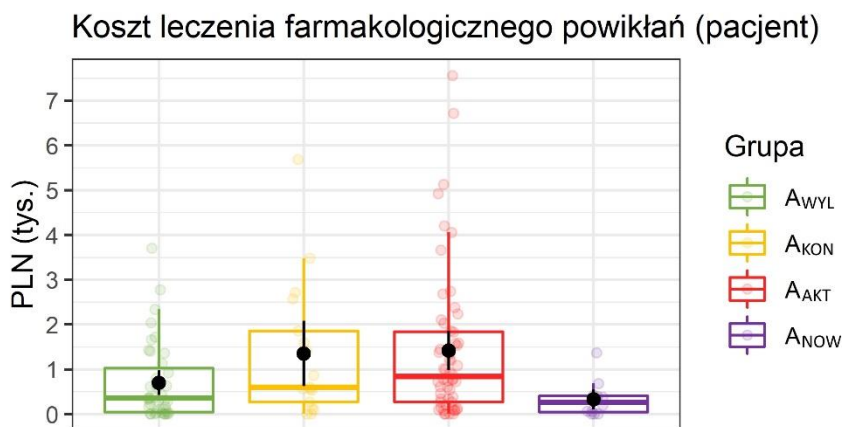
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	700,38	871,21	355,29	0	3 698,59
A _{KON}	1 347,88	1 532,29	597,53	0	5 683,08
A _{AKT}	1 421,68	1 672,41	836,10	0	7 559,43
A _{NOW}	325,23	393,75	263,28	0	1 367,00
Cała grupa	1 078,59	1 403,13	600,52	0	7 559,43

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego powikłań ponoszonych przez pacjenta oraz porównania parami prezentuje Tabela 21. Odnotowano, że całkowite koszty leczenia farmakologicznego powikłań ponoszonych przez pacjenta różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest umiarkowana. Porównania parami wykazały, że grupa A_{AKT} generowała istotnie większe koszty leczenia farmakologicznego powikłań niż grupy A_{WYL} i A_{NOW}. Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 6.

Tabela 21. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszonych przez pacjenta).

chi ²	Df	p	eta-kw,
12,37	3	0,006	0,08

Grupa	W	p
A _{WYL} -A _{KON}	246	0,387
A _{WYL} -A _{AKT}	760	0,06
A _{WYL} -A _{NOW}	279,5	0,632
A _{KON} -A _{AKT}	461	0,85
A _{KON} -A _{NOW}	154	0,088
A _{AKT} -A _{NOW}	518	0,018



Rycina 6. Całkowity koszt leczenia farmakologicznego powikłań ponoszone przez pacjenta w poszczególnych grupach pacjentów.

4.2.9. Analiza całkowitych kosztów leczenia akromegalii

Całkowite koszty leczenia dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 22. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia akromegalii były największe dla pacjentów z grupy A_{KON}.

Tabela 22. Całkowite koszty leczenia akromegalii w poszczególnych grupach pacjentów.

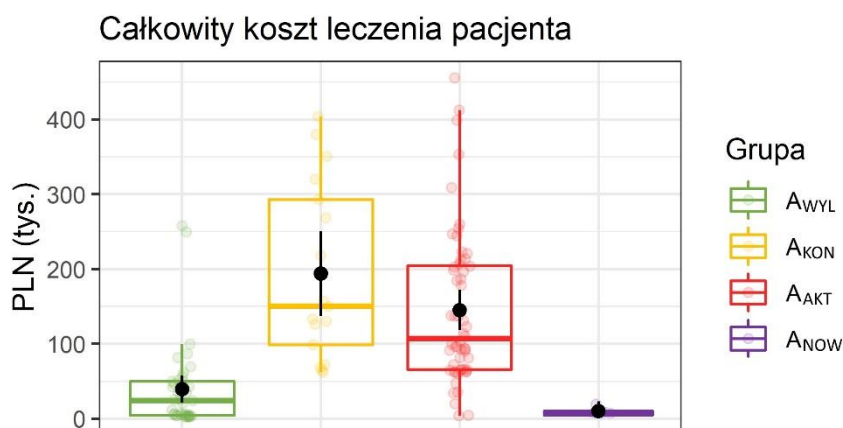
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	39 378,40	57 261,80	24 065,80	2 175,39	257 686,00
A _{KON}	193 852,00	118 470,00	149 950,00	62 174,20	404 078,00
A _{AKT}	145 068,00	103 003,00	106 681,00	3 709,34	455 726,00
A _{NOW}	6 308,76	2 704,72	4 761,11	4 341,00	13 077,65
Cała grupa	105 086,70	108 264,40	66 016,60	2 175,39	455 726,20

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów leczenia akromegalii oraz porównania parami prezentuje Tabela 23. Odnotowano, że całkowite koszty leczenia akromegalii różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest silna. Porównania parami wykazały, że grupa A_{WYL} generowała istotnie mniejszy koszty leczenia niż grupy A_{KON} i A_{AKT}.

Koszty leczenia były również istotnie mniejsze w grupie A_{NOW} w porównaniu do grup A_{KON} oraz A_{AKT} . Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 7.

Tabela 23. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia akromegalii.

	chi ²	df	p	eta-kw,
	58,61	3	0	0,46
Grupa	W	p		
A_{WYL} - A_{KON}	38	0		
A_{WYL} - A_{AKT}	271	0		
A_{WYL} - A_{NOW}	219	0,747		
A_{KON} - A_{AKT}	602	0,202		
A_{KON} - A_{NOW}	198	0		
A_{AKT} - A_{NOW}	611	0		



Rycina 7. Całkowity koszt leczenia akromegalii w grupach pacjentów.

4.3. Analiza średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii

4.3.1. Analiza średnich rocznych kosztów hospitalizacji

Porównania średnich rocznych kosztów hospitalizacji dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 24. Na poziomie opisowym odnotowano, że powyższe koszty były największe dla pacjentów z grupy A_{NOW} .

Tabela 24. Średnie koszty hospitalizacji w poszczególnych grupach pacjentów.

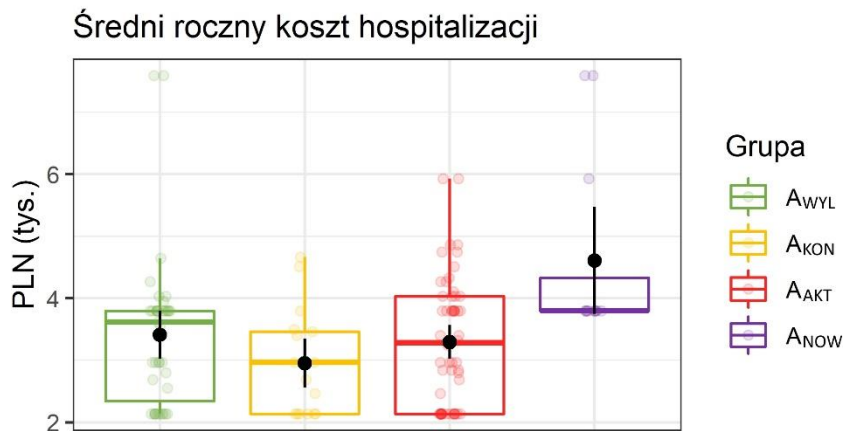
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	3 410,22	1 247,23	3 614,00	2 132,00	7 592,00
A _{KON}	2 950,49	834,98	2 964,00	2 132,00	4 662,67
A _{AKT}	3 295,61	1 027,84	3 280,33	2 132,00	5 928,00
A _{NOW}	4 606,33	1 522,11	3 796,00	3 796,00	7 592,00
Cała grupa	3 411,19	1 194,00	3 480,10	2 132,00	7 592,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich kosztów hospitalizacji oraz porównania parami prezentuje Tabela 25. Odnotowano, że średnie roczne koszty hospitalizacji różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest umiarkowana. Porównania parami wykazały, że grupa A_{NOW} generowała istotnie większe koszty hospitalizacji niż grupy A_{WYL} i A_{KON}. Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 8.

Tabela 25. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich kosztów hospitalizacji.

chi ²	df	p	eta-kw,
11,06	3	0,011	0,07

Grupa	W	p
A _{WYL} -A _{KON}	412	0,438
A _{WYL} -A _{AKT}	1096	0,978
A _{WYL} -A _{NOW}	121	0,045
A _{KON} -A _{AKT}	389,5	0,506
A _{KON} -A _{NOW}	22,5	0,002
A _{AKT} -A _{NOW}	181	0,045



Rycina 8. Średni roczny koszt hospitalizacji w grupach pacjentów.

4.3.2. Analiza średnich rocznych kosztów leczenia neurochirurgicznego

Średnie koszty zabiegów neurochirurgicznych dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 26. Na poziomie opisowym odnotowano, że powyższe koszty były największe dla pacjentów z grupy A_{WYL}.

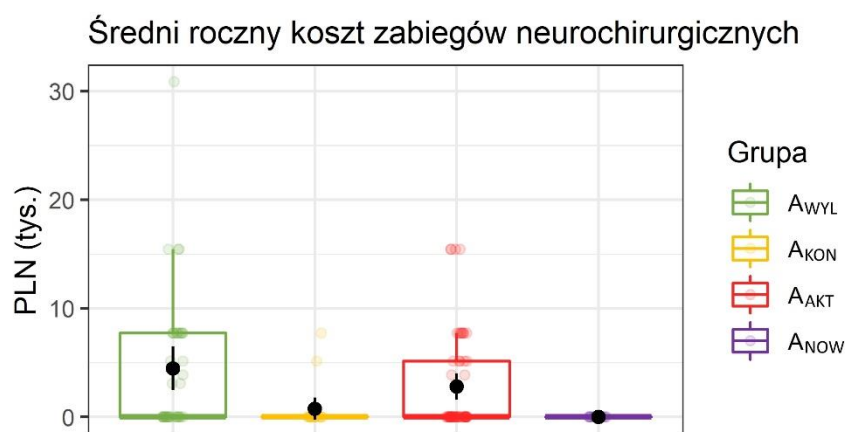
Tabela 26. Średnie koszty leczenia neurochirurgicznego w poszczególnych grupach pacjentów.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	4 481,40	6 427,06	0	0	30 888,00
A _{KON}	757,06	2 185,00	0	0	7 722,00
A _{AKT}	2 803,82	4 578,98	0	0	15 444,00
A _{NOW}	-	-	-	-	-
Cała grupa	3 077,31	5 174,30	0	0	30 888,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich kosztów zabiegów neurochirurgicznych oraz porównania parami prezentuje Tabela 27. Odnotowano, że średnie koszty zabiegów neurochirurgicznych różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest umiarkowana. Porównania parami wykazały, że grupa A_{WYL} generowała istotnie większe koszty roczne leczenia neurochirurgicznego niż grupy A_{KON} i A_{NOW}. Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 9.

Tabela 27. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich kosztów zabiegów neurochirurgicznych.

chi ²	df	p	eta-kw,
13,76	3	0,003	0,09
Grupa	W	p	
A _{WYL} -A _{KON}	459	0,045	
A _{WYL} -A _{AKT}	1263	0,286	
A _{WYL} -A _{NOW}	348	0,024	
A _{KON} -A _{AKT}	367	0,228	
A _{KON} -A _{NOW}	114	0,286	
A _{AKT} -A _{NOW}	450	0,084	



Rycina 9. Średni roczny koszt leczenia neurochirurgicznego w grupach pacjentów.

4.3.3. Analiza średnich rocznych kosztów radioterapii

Porównania średnich kosztów zabiegów radioterapii dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 28. Na poziomie opisowym odnotowano, że powyższe koszty były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

Tabela 28. Średnie kosztów radioterapii w poszczególnych grupach pacjentów.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	0	0	0	0	0
A _{KON}	0	0	0	0	0
A _{AKT}	563,00	2 504,19	0	0	16 449,30
A _{NOW}	-	-	-	-	-

Nie odnotowano istotnych różnic porównując średnie roczne koszty radioterapii pomiędzy grupami pacjentów, $\chi^2(3) = 4,98$, $p = 0,173$.

4.3.4. Analiza średnich rocznych kosztów leczenia analogiem somatostatyny

Średnie koszty leczenia analogami somatostatyny dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 29. Na poziomie opisowym odnotowano, że powyższe koszty były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

Tabela 29. Średnie roczne koszty leczenia analogami somatostatyny w poszczególnych grupach pacjentów.

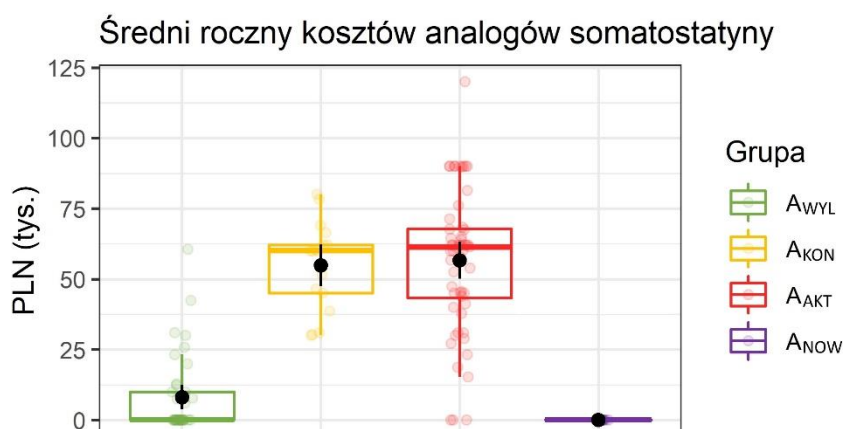
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	8 105,23	13 756,70	0	0	60 557,30
A _{KON}	54 811,10	15 734,60	60 042,20	30021,10	80 058,20
A _{AKT}	56 678,40	25 352,70	61 240,60	0	120 084,00
A _{NOW}	-	-	-	-	-
Cała grupa	39 481,10	30 822,80	43 213,10	0	120 084,30

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich kosztów leczenia analogami somatostatyny oraz porównania parami prezentuje Tabela 30. Odnotowano, że średnie roczne koszty leczenia analogami somatostatyny różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest duża. Porównania parami wykazały, że grupa A_{WYL} generowała istotnie mniejsze średnie koszty terapii analogami somatostatyny niż pozostałe grupy. Mniejsze koszty leczenia były

w grupie A_{NOW} w porównaniu do grup A_{AKT} i A_{KON} . Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 10.

Tabela 30. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich kosztów leczenia analogami somatostatyny w grupach pacjentów.

	chi ²	df	p	eta-kw,
	66,79	3	< 0,001	0,53
Grupa	W	p		
A_{WYL} - A_{KON}	18,5	< 0,001		
A_{WYL} - A_{AKT}	138	< 0,001		
A_{WYL} - A_{NOW}	146	0,07		
A_{KON} - A_{AKT}	436,5	0,61		



Rycina 10. Średni roczny koszt leczenia analogami somatostatyny w grupach chorych.

4.3.5. Analiza średnich rocznych kosztów procedur diagnostycznych

Porównania średnich kosztów badań diagnostycznych dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 31. Na poziomie opisowym odnotowano, że powyższe koszty były największe dla pacjentów z grupy A_{NOW} .

Tabela 31. Średnie roczne koszty badań diagnostycznych w poszczególnych grupach pacjentów.

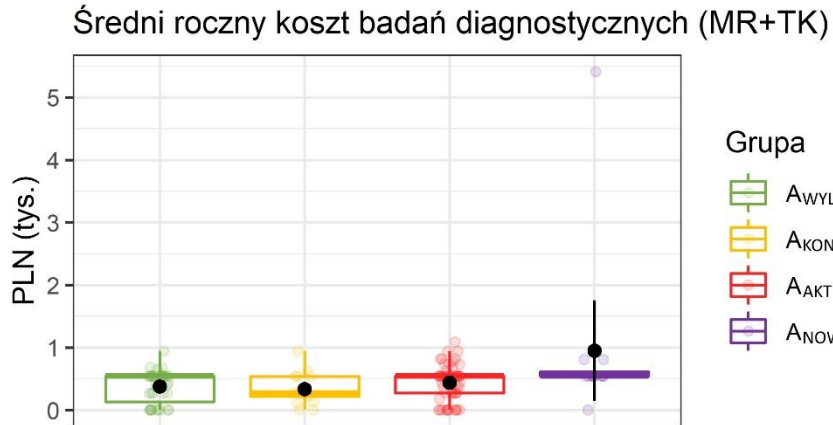
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	376,23	257,14	545,00	0	941,00
A _{KON}	335,90	241,52	272,50	0	941,00
A _{AKT}	440,54	283,99	545,00	0	1 090,00
A _{NOW}	949,33	1 420,04	545,00	0	5 414,00
Cała grupa	455,21	521,81	545,00	0	5 414,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich rocznych kosztów badań diagnostycznych oraz porównania parami prezentuje Tabela 32. Odnotowano, że średnie roczne koszty badań diagnostycznych różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest słaba. Porównania parami wykazały, że grupa A_{NOW} generowała istotnie większe koszty badań diagnostycznych niż grupa A_{KON}. Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 11.

Tabela 32. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów badań diagnostycznych w grupach pacjentów.

chi ²	df	p	eta-kw,
8,33	3	0,04	0,04

Grupa	W	p
A _{WYL} -A _{KON}	381,5	0,636
A _{WYL} -A _{AKT}	963,5	0,636
A _{WYL} -A _{NOW}	132	0,085
A _{KON} -A _{AKT}	355	0,368
A _{KON} -A _{NOW}	42	0,042
A _{AKT} -A _{NOW}	234,5	0,368



Rycina 11. Średni roczny koszt badań diagnostycznych w grupach pacjentów.

4.3.6. Analiza średnich rocznych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych

Średnie roczne koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 33. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty były największe dla pacjentów z grupy A_{KON}.

Tabela 33. Średnie roczne koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych w poszczególnych grupach pacjentów.

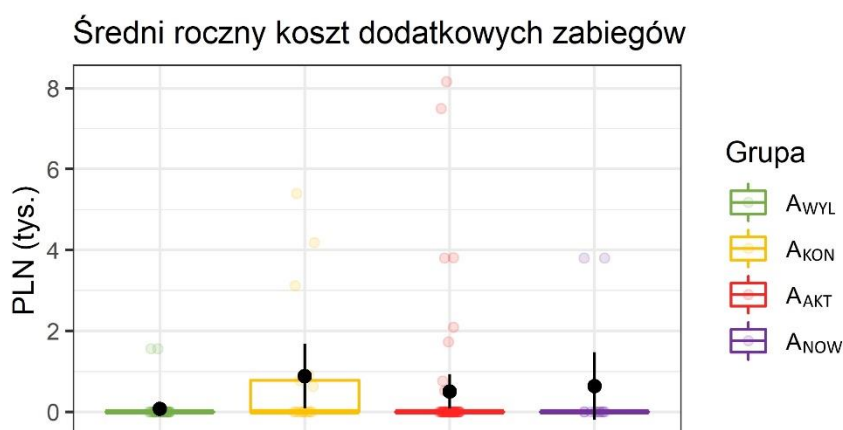
Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	80,00	348,59	0	0	1 560,00
A _{KON}	883,04	1 675,36	0	0	5 396,82
A _{AKT}	506,64	1 627,34	0	0	8 164,00
A _{NOW}	632,67	1 477,59	0	0	3 796,00
Cała grupa	436,25	1 362,33	0	0	8 164,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich rocznych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych oraz porównania parami prezentuje Tabela 34. Odnotowano, że średnie roczne koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest słaba. Porównania parami wykazały, że grupa A_{KON} generowała

istotnie większe koszty niż grupa A_{WYL}. Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 12.

Tabela 34. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych w grupach pacjentów.

	chi ²	df	p	eta-kw,
	8,5	3	0,037	0,05
Grupa	W	p		
A _{WYL} -A _{KON}	231,5	0,024		
A _{WYL} -A _{AKT}	988	0,568		
A _{WYL} -A _{NOW}	205	0,568		
A _{KON} -A _{AKT}	573	0,335		
A _{KON} -A _{NOW}	119	0,708		
A _{AKT} -A _{NOW}	327	0,824		



Rycina 12. Średni roczny koszt dodatkowych zabiegów operacyjnych w grupach pacjentów.

4.3.7. Analiza średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez NFZ)

Porównania średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego z punktu widzenia NFZ dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 34. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

Tabela 35. Średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego (ponoszone przez NFZ) w poszczególnych grupach.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	327,99	484,42	107,48	0	2 002,21
A _{KON}	360,59	437,73	177,43	0	1 752,23
A _{AKT}	573,22	906,13	238,18	0	5 641,54
A _{NOW}	120,42	156,47	60,60	0	456,20
Cała grupa	423,12	699,55	171,37	0	5 641,54

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez NFZ) oraz porównania parami prezentuje Tabela 36. Odnotowano, że średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego (NFZ) różniły się istotnie w poszczególnych grupach pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest słaba. Wykonane następnie porównania wielokrotne poszczególnych grup między sobą nie wykazały istotnych statystyczne różnic.

Tabela 36. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez NFZ) w grupach.

	chi ²	df	p	eta-kw,
	8,32	3	0,04	0,04
Grupa	W	p		
A _{WYL} -A _{KON}	279,5	0,714		
A _{WYL} -A _{AKT}	847	0,32		
A _{WYL} -A _{NOW}	291	0,621		
A _{KON} -A _{AKT}	432	0,714		
A _{KON} -A _{NOW}	143	0,32		
A _{AKT} -A _{NOW}	495	0,066		

4.3.8. Analiza średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta)

Średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego z punktu widzenia pacjenta dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych badanych grupach prezentuje Tabela 37. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

Tabela 37. Średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego (ponoszone przez pacjenta) w poszczególnych grupach.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	376,53	401,20	224,35	0	1 388,73
A _{KON}	446,05	441,83	285,92	0	1 420,77
A _{AKT}	614,18	521,31	517,74	0	1 831,21
A _{NOW}	325,23	393,75	263,28	0	1 367,00
Cała grupa	488,42	473,84	376,72	0	1 831,21

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta) oraz porównania parami prezentuje Tabela 38. Nie odnotowano istotnych różnic porównując średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta) pomiędzy grupami pacjentów.

Tabela 38. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta).

	chi ²	Df	p	eta-kw,
	7,54	3	0,056	0,04
Grupa	W	p		
A _{WYL} -A _{KON}	295	1		
A _{WYL} -A _{AKT}	783	0,12		
A _{WYL} -A _{NOW}	252,5	1		
A _{KON} -A _{AKT}	396	1		
A _{KON} -A _{NOW}	122	1		
A _{AKT} -A _{NOW}	461	0,225		

4.3.9. Analiza średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii

Porównania średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 38. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia operacyjnego były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

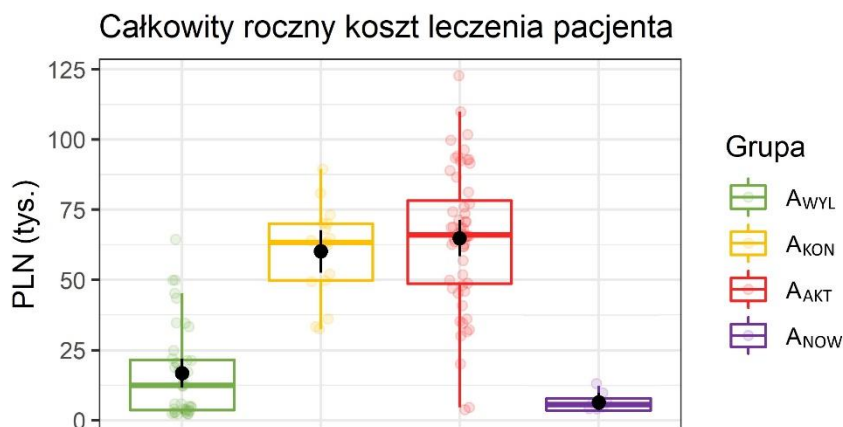
Tabela 39. Średnie roczne koszty leczenia akromegalii w poszczególnych grupach.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	16 781,10	16 432,70	12 353,80	2 175,40	64 421,40
A _{KON}	60 098,20	16 072,90	63 272,60	32 472,70	89 472,10
A _{AKT}	64 861,20	24 744,60	65 864,00	3 709,30	122 761,30
A _{NOW}	6 308,76	2 704,72	4 761,11	4 341,00	13 077,65
Cała grupa	43 419,90	31 600,60	45 575,30	2 175,40	122 761,30

Wyniki testu Kruskala-Wallisa średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii oraz porównania parami prezentuje Tabela 39. Odnotowano, że średnie roczne koszty leczenia akromegalii różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest duża. Porównania parami wykazały, że grupy A_{AKT} oraz A_{KON} generowały istotnie większe koszty leczenia niż grupy A_{WYL} i A_{NOW}. Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 13.

Tabela 40. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii.

chi ²	df	p	eta-kw,
64,16	3	< 0,001	0,51
Grupa	W	p	
A _{WYL} -A _{KON}	32	< 0,001	
A _{WYL} -A _{AKT}	139	< 0,001	
A _{WYL} -A _{NOW}	150	0,128	
A _{KON} -A _{AKT}	405	0,358	
A _{KON} -A _{NOW}	169	0,009	
A _{AKT} -A _{NOW}	567	0,001	



Rycina 13. Średni roczny koszt leczenia akromegalii w grupach pacjentów.

4.4. Analiza wybranych kosztów leczenia akromegalii od rozpoznania choroby do 2016 r.

4.4.1. Analiza kosztów całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych do 2016 r.

Porównanie całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych wykonanych od rozpoznania choroby do zakończenia badania dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 41. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia operacyjnego były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

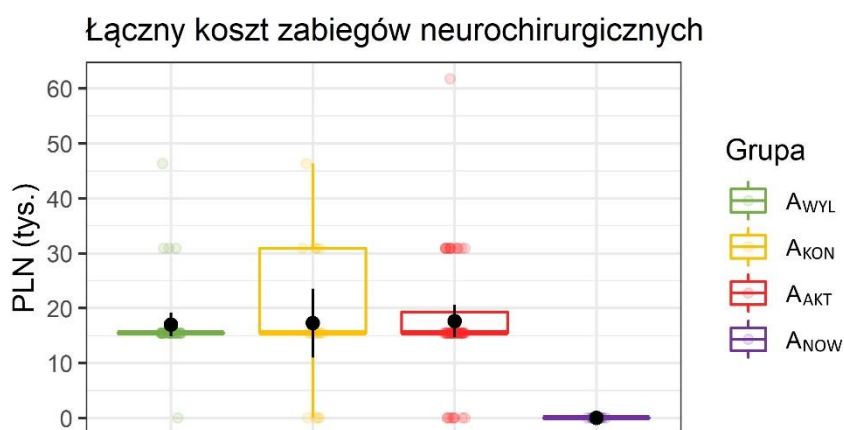
Tabela 41. Całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych wykonanych od rozpoznania w poszczególnych grupach.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	17 028,00	6 902,10	15 444,00	0	46 332,00
A _{KON}	17 260,90	13 243,10	15 444,00	0	46 332,00
A _{AKT}	17 650,30	11 186,80	15 444,00	0	61 776,00
A _{NOW}	-	-	-	-	-
Cała grupa	17 374,50	10 182,38	15 444,00	0	61 776,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych od rozpoznania choroby do zakończenia badania oraz porównania parami prezentuje Tabela 42. Odnotowano, że całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest umiarkowana. Porównania parami wykazały, że grupy A_{AKT} , A_{KON} i A_{WYL} generowała istotnie większe koszty zabiegów neurochirurgicznych niż grupa A_{NOW} . Rozkłady zmiennych w podziale na grupy prezentuje Rycina 14.

Tabela 42. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych od momentu rozpoznania akromegalii.

chi ²	df	p	eta-kw,
33,34	3	< 0,001	0,25
Grupa	W	p	
$A_{\text{WYL}}-A_{\text{KON}}$	332,5	1	
$A_{\text{WYL}}-A_{\text{AKT}}$	1054,5	1	
$A_{\text{WYL}}-A_{\text{NOW}}$	462	< 0,001	
$A_{\text{KON}}-A_{\text{AKT}}$	465	1	
$A_{\text{KON}}-A_{\text{NOW}}$	180	0,001	
$A_{\text{AKT}}-A_{\text{NOW}}$	624	< 0,001	



Rycina 14. Całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych wykonanych od rozpoznania w poszczególnych grupach.

4.4.2. Analiza kosztów leczenia akromegalii radioterapią od rozpoznania choroby do roku 2016

Porównanie całkowitych kosztów radioterapii wykonanych od rozpoznania choroby do zakończenia badania dla całej badanej grupy oraz w poszczególnych grupach pacjentów prezentuje Tabela 43. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia operacyjnego były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}, mniejsze w A_{KON} oraz najniższe w grupie A_{WYL}.

Tabela 43. Całkowite koszty radioterapii wykonanych od rozpoznania akromegalii w poszczególnych grupach od momentu rozpoznania akromegalii.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	194,67	1 215,69	0	0	7 592,00
A _{KON}	893,18	2 521,35	0	0	7 592,00
A _{AKT}	3 163,33	7 440,96	0	0	39 225,30
A _{NOW}	-	-	-	-	-
Cała grupa	1 785,02	5 552,09	0	0	39 225,30

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów radioterapii od rozpoznania oraz porównania parami prezentuje Tabela 44. Odnotowano, że całkowite koszty radioterapii różniły się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, a zaobserwowana siła efektu jest słaba. Porównania parami nie wykazały jednak istotnych statystycznie różnic.

Tabela 44. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów radioterapii od momentu rozpoznania akromegalii.

	chi ²	Df	P	eta-kw
	8,73	3	0,033	0,05
Grupa	W	P		
A _{WYL} -A _{KON}	301	0,684		
A _{WYL} -A _{AKT}	901,5	0,078		
A _{WYL} -A _{NOW}	240	0,756		
A _{KON} -A _{AKT}	430,5	0,756		
A _{KON} -A _{NOW}	114	0,738		
A _{AKT} -A _{NOW}	402	0,5		

4.4.3. Analiza kosztów leczenia dodatkowych zabiegów operacyjnych od rozpoznania do roku 2016

Porównanie całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych wykonanych od rozpoznania choroby dla całej badanej grupy oraz pomiędzy grupami pacjentów prezentuje Tabela 45. Na poziomie opisowym odnotowano, że koszty leczenia operacyjnego były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT}.

Tabela 45. Całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych wykonanych od momentu rozpoznania akromegalii w poszczególnych grupach od momentu rozpoznania akromegalii.

Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
A _{WYL}	1 491,61	3 769,90	0	0	20 401,30
A _{KON}	4 542,42	6 760,12	3 120,00	0	20 904,00
A _{AKT}	4 559,43	9 976,73	0	0	52 832,00
A _{NOW}	2 682,33	7 054,61	0	0	24 596,00
Cała grupa	3 488,59	7 932,32	0	0	52 832,00

Wyniki testu Kruskala-Wallisa całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych od momentu rozpoznania akromegalii oraz porównania parami prezentuje Tabela 46. Nie odnotowano istotnych różnic porównując całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych od rozpoznania pomiędzy grupami pacjentów.

Tabela 46. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych od rozpoznania akromegalii.

	chi ²	Df	p	eta-kw,
	5,8	3	0,122	0,02
Grupa	W	p		
A _{WYL} -A _{KON}	224,5	0,132		
A _{WYL} -A _{AKT}	906,5	0,45		
A _{WYL} -A _{NOW}	224	1		
A _{KON} -A _{AKT}	542	1		
A _{KON} -A _{NOW}	126	0,976		
A _{AKT} -A _{NOW}	375,5	1		

5. Dyskusja

Niniejsza praca przedstawia charakterystykę i częstość występowania powikłań akromegalii i koszty leczenia chorych na akromegalię będących pod opieką Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami SPSK Nr 1 we Wrocławiu w latach 2011-2016. Powikłania akromegalii zwiększają chorobowość i śmiertelność w akromegalii oraz w istotny sposób zwiększają koszty opieki nad chorymi na akromegalię. Do najczęstszych powikłań należą nadciśnienie tętnicze, wole, niedoczynność przysadki, zaburzenia lipidowe, zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające układu ruchu a także cukrzyca i nowotwory [38].

5.1. Częstość powikłań

Wykazano, że w całej grupie chorych na akromegalię najczęstszymi powikłaniami choroby były nadciśnienie tętnicze (50,81%), wole tarczycy (49,19%) oraz zaburzenia lipidowe (48,39%). Dotyczyły one około połowy badanych. U około jednej trzeciej chorych stwierdzono niedoczynność przysadki (35,48%), zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające układu ruchu oraz kamieć pęcherzyka żółciowego. Następnymi z kolei powikłaniami w całej grupie były cukrzyca oraz izolowana niedoczynność adrenokortykotropowa (28,23%), zmiany w badaniu ECHO serca i izolowana niedoczynność tyreotropowa (18,55%), nowotwory inne niż przysadki (16,94%), izolowana niedoczynność gonadotropowa (16,13%), stan przedcukrzycowy i padaczka (15,32%), bóle głowy (13,71%), kamica nerkowa (12,10%), polipy jelita grubego (10,48%), zaburzenia rytmu (8,87%).

Również w populacji szwedzkiej najczęstszym powikłaniem wśród chorych na akromegalię jest nadciśnienie tętnicze (48,6%), a następnymi są obecność nowotworów innych niż przysadki (43,7%), zmiany zwyrodnieniowe układu ruchu (32,9%), niedoczynność przysadki (28,1%), cukrzyca (17,6%) [79]. Dla porównania, w populacji pakistańskiej najczęstszym powikłaniem była cukrzyca (39,32%) następnie nadciśnienie tętnicze (35,95%) [84]. W populacji koreańskiej stwierdzono większą niż w populacji ogólnej częstość występowania cukrzycy 54,1% w porównaniu do populacji ogólnej 15,1%. Dodatkowo częstość rozpoznawania niewydolności serca była większa u pacjentów z akromegalią 5,6% w porównaniu do ogólnej populacji 2,6% [66].

W badaniu izraelskim, w którym analizowano dokumentację medyczną pacjentów z akromegalią zamieszkujących miasto Hajfę i jego okolice oraz zachodnią Galileę, wykazano, że

wśród 77 pacjentów najczęstszymi powikłaniami były nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, odpowiednio 45% i 44%. Osteoporoza, zespół bezdechu śródsewnego oraz zespół cieśni kanału nadgarstka stwierdzono odpowiednio u 17%, 17% i 9% pacjentów z akromegalią. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu akromegalii i jej powikłań między obszarami o małym, średnim i dużym poziomie ogólnego zanieczyszczenia powietrza [85].

Rolla oraz współpracownicy wykazali w grupie 179 pacjentów, których dane były analizowane na przestrzeni 42 lat (lata 1976-2018) porównywalną częstość występowania nadciśnienia tętniczego oraz woła guzkowego, odpowiednio 58% i 52%. Najczęstszym powikłaniem były zaburzenia lipidowe, które obserwowano u 74% pacjentów [86].

Kamusheva i jej zespół przeprowadzili retrospektywną wielośrodkową analizę danych 191 pacjentów z akromegalią z Bułgarii. Autorka wykazała, że u więcej niż 95% pacjentów stwierdzano przynajmniej jedno powikłanie. Najczęstszymi powikłaniami były inne choroby endokrynologiczne, choroby metaboliczne (96,7%) powikłania sercowo-naczyniowe (70,7%) oraz powikłania mięśniowo-stawowe 22%. Statystycznie częściej powikłania występowały u kobiet oraz u osób powyżej 60 roku życia [87]. Uzyskane przez nas wyniki wskazują na podobną częstość występowania przynajmniej jednego powikłania (97,5%). Oceniając występowanie 2 lub więcej powikłań wykazaliśmy, że u występują one u 100% pacjentów ze świeżą akromegalią, 91% pacjentów z niekontrolowaną chorobą, 82% pacjentów, którzy uzyskali biochemiczną kontrolę choroby trakcie terapii analogami somatostatyny oraz u 77% pacjentów wyleczonych.

Badanie amerykańskie na podstawie danych uzyskanych z bazy IBM wykazało znacznie większą częstość chorób towarzyszących akromegalii niż w grupie innych chorych. W przypadku chorób sercowo-naczyniowych było to 67,6% w porównaniu do 48,4%, niedoczynności przysadki i chorób podwzgórza 26,3% vs 0,2%, bezdechu śródsewnego 24,9% vs 7,8%, chorób nowotworowych 22,6 vs 8,4; chorób stawów i mięśni 19,9% vs 12,7%; cukrzycy typu 2 19,0% vs 8,9%, chorób kości 8,2% vs 3,7%, odpowiednio. Wszystkie te różnice były statystycznie istotne [88]. Chuang wykazał na podstawie analizy innej amerykańskiej bazy, że w pierwszym roku po zabiegu neurochirurgicznym w porównaniu do leczenia farmakologicznego częściej stwierdzano u pacjentów nadciśnienie tętnicze (50,4 vs 32,0%), zespół bezdechu sewnego (31,6 v, 15,8 %) oraz zaburzenia rytmu serca (16,7 vs. 7,0%) [89].

Broder wykonał analizę bazy danych 2 171 pacjentów z akromegalią w USA. Wśród pacjentów 47,6% miało choroby zwiększające ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym 31% miało nadciśnienie tętnicze, 19% hipertriglicydemię a 17,5% cukrzycę. Dodatkowo u 25,6% obecne były dolegliwości mięśniowo-kostne, 16,6% cierpiało na niedoczynność przysadki u 11,5% występował zespół bezdechu śródsewnego, 10,3% miało już powikłania sercowo-naczyniowe, a u 6,6% wykryto nowotwór jelita grubego. Broder powiązał dodatkowo wystąpienie powikłań z ogólnym rocznym wzrostem kosztów opieki nad pacjentem. U pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi średni roczny koszt zwiększył się o 18 840 USD, zespół bezdechu sewnego powodował wzrost o 16 701 USD, a 14 225 USD w przypadku nowotworów jelita grubego. Niedoczynność przysadki zwiększała obciążenie finansowe o 9 906 USD, choroby układu ruchu wiązały się ze wzrostem kosztów o 10 989 USD [90]. Yuen wykazał, że pacjenci z akromegalią w porównaniu do grupy kontrolnej, mają istotnie statystycznie większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego (40,4% vs 13,6%), chorób tarczycy (31,9% vs 8,9%), chorób płuc (31,9% vs 17,4%), cukrzycy (31,9% vs 8,3%), zaburzeń lipidowych (27,7% vs 16%), choroby zwyrodnieniowej stawów (19,1% vs 3,7%) [82].

Należy mieć świadomość, że niektóre z tych powikłań mogą mieć charakter jatrogeny (różne postaci niedoczynności przysadki, kamica pęcherzyka żółciowego, arytmie serca), ale dostępne dane medyczne nie zawsze pozwalały na jednoznaczną ocenę ich etiologii.

Kamica pęcherzyka żółciowego jest częstym powikłaniem u pacjentów leczonych analogami somatostatyny. Principe i inni wykazali w grupie 91 pacjentów obecność kamicy pęcherzyka żółciowego u 58,9% chorych. Większość incydentów wystąpiła po 5 latach od włączenia leczenia analogiem somatostatyny [91]. Niedoczynność przysadki jest najczęściej spowodowana leczeniem neurochirurgicznym. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedoczynności przysadki jest największe w następstwie operacji makrogruczolaka somatotropowego przedniego płata przysadki.

Opisywana grupa jest wystarczająco liczna i reprezentatywna, wyniki w niej uzyskane mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych u pacjentów chorujących na akromegalię.

W grupie pacjentów wyleczonych z akromegalii najczęściej obserwowano zaburzenia lipidowe (u około połowy chorych), następnie w kolejności wole tarczycowe (38,46%),

nadciśnienie tętnicze (35,9%), niedoczynność przysadki (33,33%), kamicy pęcherzyka żółciowego (28,21%), niedoczynność adrenokortykotropową (25,64%), zmiany zwyrodnieniowe (17,95%), cukrzycę, stan przedcukrzycowy, zmiany w badaniu ECHO serca (po 15,38%).

W grupie pacjentów z kontrolowaną farmakologicznie akromegalią najczęściej obecne były wole tarczycowe, nadciśnienie tętnicze i kamica pęcherzyka żółciowego (wszystkie u 52,94%), następnie w kolejności zaburzenia lipidowe i zmiany zwyrodnieniowe (u 47,06%), niedoczynność przysadki, cukrzyca i nowotwory inne niż przysadki (41,18%), niedoczynność adrenokortykotropowa (35,29%) oraz padaczka (35,29%).

W grupie chorych z aktywną akromegalią najczęstsze były wole tarczycowe (58,93%) i nadciśnienie tętnicze (57,14%), następnie zaburzenia lipidowe (48,21%), niedoczynność przysadki (42,86%), zmiany zwyrodnieniowe (41,07%). Cukrzyca była obecna u 35,71%, kamica pęcherzyka żółciowego u 33,93%, niedoczynność adrenokortykotropowa u 32,14%, niedoczynność tyreotropowa u 26,79%, zmiany w badaniu ECHO serca u jednej czwartej badanych. Kolejne były niedoczynność gonadotropowa (21,43%), padaczka, stan przedcukrzycowy i bóle głowy (po 14,29%).

Niezwykle istotne są obserwacje częstości występowania powikłań u chorych z rozpoznąną *de novo* akromegalią, gdzie nie ma wpływu stosowanych terapii a jedynie wpływ samej choroby. W tej grupie najczęściej stwierdzono nadciśnienie tętnicze (66,67%), zaburzenia lipidowe (41,67%), wole tarczycowe i kamicy nerkową (po 33,33%), zmiany zwyrodnieniowe (25,00%), następnie cukrzycę, zmiany w badaniu ECHO serca, nowotwory inne niż przysadki, stan przedcukrzycowy, zaburzenia rytmu, polipy jelita grubego, zespół cieśni kanału nadgarstka i bezdech senny (po 16,67%). W tej grupie obserwowano także kamicy pęcherzyka żółciowego, izolowaną niedoczynność adrenokortykotropową, bóle głowy i osteoporozę (8,33%). Ze względu na niewielką liczebność tej grupy (nowo rozpoznanej akromegalii) te obserwacje należy traktować ostrożnie. Ta grupa (A_{NOW}) to niewielka grupa pacjentów, która obejmuje osoby z świeżo rozpoznąną chorobą, u której jeszcze nie zostało włączone leczenie farmakologiczne oraz nie przeprowadzono zabiegów neurochirurgicznych.

Częstość powikłań akromegalii była również oceniana na większej populacji chorych w polskim wielośrodkowym badaniu. Wśród 148 pacjentów najczęstszymi stwierdzanymi powikłaniami było wole tarczycowe (66%), nadciśnienie tętnicze (56%), na dalszych miejscach

występowały zaburzenia gospodarki węglowodanowej, odpowiednio stany przedcukrzycowe 29% i cukrzyca 25% pacjentów. Zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego występował z częstością 14%, natomiast nowotwory inne niż przysadki występowały u 9% [92].

Analiza populacji koreańskiej na podstawie bazy roszczeń HIRA wykazała, że u pacjentów, u których akromegalia została formalnie rozpoznana w ciągu 1-2 lat, częstość występowania cukrzycy była większa niż w populacji ogólnej, odpowiednio 30,6% w porównaniu do 8,6%. Podobna sytuacja była obserwowana w przypadku rozpoznania niewydolności serca i wynosiła dla pacjentów z rozpoznaną później akromegalią 3,1% w porównaniu do 1,2% w populacji ogólnej [66].

5.2. Koszty akromegalii

Przedstawione dane liczbowe wskazują, że rozkład kosztów leczenia akromegalii nie jest równomierny, różnice pomiędzy kosztami leczenia, a kosztami diagnostyki i hospitalizacji są bardzo duże. Największy wpływ na kształtowanie kosztów mają koszty leczenia farmakologicznego analogami somatostatyny. Pozostałe koszty takie jak leczeni neurochirurgiczne czy koszty hospitalizacji i towarzyszącej jej diagnostyce mają mniejsze wpływ na ogólne obciążenie finansowe systemu opieki zdrowotnej.

5.2.1. Koszty hospitalizacji

Średnie koszty hospitalizacji były największe w grupie A_{NOW} (4 606 zł), a następnie A_{WYL} , A_{AKT} a najmniejsze w A_{KON} . Konieczność rozszerzonej diagnostyki oraz przygotowanie i kwalifikacja do leczenia operacyjnego tłumaczą wysoki średni roczny koszt u pacjentów z aktywną, świeżo rozpoznaną akromegalią. Natomiast regularne, często coroczne hospitalizacje celem oceny aktywności choroby powodują wysokie całkowite koszty w pozostałych grupach pacjentów. Najmniejsze, w grupie kontrolowanych farmakologicznie analogami somatostatyny, mogą być związane z faktem, że koszt leczenia analogami somatostatyny nie obciąża budżetu szpitalnego – pacjenci odbywają wizyty ambulatoryjne, wypisywane są im recepty, realizowane w aptekach ogólnodostępnych.

Ribeiro-Oliveira wykazał istotną statystycznie większą liczbę wizyt chorych na akromegalię u świadczeniodawców usług medycznych w porównaniu do populacji ogólnej (po uśrednieniu 72,9 vs 22,1). W analizie uwzględniono prywatne wizyty u lekarzy, hospitalizacje,

wizyty w poradniach i hospitalizacje jednodniowe, wizyty na oddziałach intensywnej terapii i badania laboratoryjne, co przekładało się na zwiększone roczne koszty. W przypadku średnich rocznych kosztów hospitalizacji pacjenci z akromegalią wytworzyli statystycznie istotny większy koszt niż populacja ogólna, 8 646 i 739 USD, odpowiednio [93]. Didoni analizując dane z Włoch wykazał, że koszty hospitalizacji były większe w grupie z dobrą kontrolą choroby niż u pacjentów z aktywną chorobą, 549,92 i 487,29 euro odpowiednio. Koszty wizyt jednodniowych były większe u pacjentów niewyrównanych biochemicznie niż u tych, u których udało się uzyskać biochemiczną kontrolę choroby, 526,90 w porównaniu do 559,17 euro [94]. Kamusheva podaje, że wystąpienie u pacjenta chorób neurologicznych oraz innych chorób endokrynologicznych wiązało się z istotną statystycznie dłuższą hospitalizacją i związanymi z tym wyższymi kosztami leczenia [87]. Z kolei Broder wykazał, że 17% pacjentów wymagało przynajmniej jednej planowej hospitalizacji w trakcie 12 miesięcznej obserwacji. 22,9% pacjentów wymagało pobytu w ramach pilnej hospitalizacji celem leczenia. Roczne koszty opieki medycznej były związane z kosztami wizyt ambulatoryjnych (średnio 12 268 USD) oraz kosztami hospitalizacji w szpitalach (średnio 5 213 USD). Dodatkowo obecność u pacjentów z akromegalią cukrzycy, chorób układu ruchu, zespołu bezdechu śródsewnego zwiększało prawdopodobieństwo hospitalizacji od 1,5 do 2 razy, a obecność chorób sercowo-naczyniowych do prawie 3 razy [90].

5.2.2. Koszty zabiegów neurochirurgicznych

Całkowite oraz średnie roczne koszty zabiegów neurochirurgicznych były największe dla pacjentów z grupy A_{WYL} (7 920,00 zł i 4 481,40 zł na rok), następnie w A_{AKT}, zaś najmniejsze w grupie A_{KON}. Pacjenci z grupy A_{NOW} nie byli jeszcze poddani leczeniu neurochirurgicznemu gruczolaka przysadki. Grupa A_{WYL} obejmuje zarówno pacjentów, u których pierwszy zabieg neurochirurgiczny doprowadził do całkowitego wyleczenia choroby, jak również pacjentów, którzy wymagali kolejnego, drugiego lub trzeciego zabiegu do osiągnięcia wyleczenia. W grupie A_{AKT} również większość pacjentów przeżyła co najmniej jedno leczenie neurochirurgiczne, jednak było ono nieradykalne. Z uwagi na brak skutecznej kontroli choroby na leczeniu farmakologicznym w tej grupie często dąży się do ponownego leczenia operacyjnego. W grupie A_{KON} pacjenci zwykle przeżyli jeden zabieg neurochirurgicznego usunięcia guza i wymagają leczenia farmakologicznego celem uzyskania biochemicznej kontroli choroby. Koszty całkowite leczenia neurochirurgicznego wyceniono we Włoszech na 7 019 euro (minimum-maksimum, 7

019-21 056 euro), a średnie roczne koszty na 716 euro [80]. W populacji chińskiej całkowity koszt leczenia operacyjnego wynosi 7 243 USD [95].

5.2.3. Koszty radioterapii

Całkowite i średnie roczne koszty radioterapii były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT} (odpowiednio 1 174,95 oraz 563 zł). W pozostałych grupach w latach objętych badaniem (2011-2016) pacjenci nie wymagali radioterapii. Z uwagi na krótkie ramy czasowe badania ostateczna liczba wykonanych zabiegów jest mała. Niewątpliwie grupa A_{AKT} jest grupą, w której zastosowanie radioterapii może dać szansę radykalnego wyleczenia choroby. Powinna ona być rozważana u pacjentów, u których ponowne leczenie neurochirurgiczne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań. Dla porównania, koszty radioterapii w populacji chińskiej wynosiły średnio 4 092 USD [95].

5.2.4. Koszty leczenia analogami somatostatyny

Zarówno średnie roczne, jak całkowite koszty leczenia analogiem somatostatyny były najmniejsze w grupie a A_{WYL} w porównaniu do grup A_{KON} i A_{AKT}. Wyleczeni pacjenci, mogli być krótkotrwale leczeni analogami somatostatyny przed zabiegiem neurochirurgicznym, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [1,74,96].

Całkowity roczny koszt leczenia farmakologicznego w populacji chińskiej wynosi 8 040 USD. Pacjenci z niewyrównaną biochemicznie akromegalią mimo stosowanego leczenia generowali istotnie większe koszty niż pacjenci z dobrze kontrolowaną chorobą (10 140 USD vs 6 162 USD) [95]. Średni koszt leczenia analogami somatostatyny pierwszej generacji w populacji szwedzkiej w 2013 roku wynosił 13 500 euro [79]. Duan dokonał retrospektywnej analizy danych 160 pacjentów z akromegalią spowodowaną makrogruczolakami przysadki i wykazał, że zastosowanie przedoperacyjnego leczenia analogami somatostatyny prowadzi do poprawy skuteczności zabiegu, w tym wydłużenia oczekiwanej długości życia oraz ostatecznie prowadzi do zmniejszenia kosztów [97]. Margusino dokonał analizy danych z bazy udostępnionej przez hiszpańską służbę zdrowia, w której oceniono koszty leczenia farmakologiczne analogami somatostatyny. Roczny koszt leczenia u pacjentów po nieskutecznym leczeniu neurochirurgicznym wynosił 13 043 euro dla lanreotydu oraz 13 300 euro dla oktreotydu. Dodatkowo wykazał, że zastosowanie przedoperacyjnej terapii analogiem somatostatyny, poza

poprawą wyników zabiegu neurochirurgicznego, powoduje ogólne zmniejszenie kosztów również u pacjentów, u których zabieg nie był radykalny, a chorzy zostali zakwalifikowani do leczenia analogiem somatostatyny. Mimo początkowo większego kosztu leczenia spowodowanego dodatkową interwencją medyczną (ICER), jaką jest przedoperacyjna terapia analogiem somatostatyny wynoszącej 17 548 euro na pacjenta. Zastosowanie powyższej terapii powoduje, że 10 lat po leczeniu uzyskuje się ogólną oszczędność, w porównaniu do terapii podstawowej, średnio 9 973 USD (6 752 – 18 798) rocznie [98].

5.2.5. Koszty procedur diagnostycznych

Całkowite koszty badań diagnostycznych były największe dla pacjentów z grupy A_{KON}, w pozostałych grupach były nieznacznie mniejsze. Wynika to z konieczności wykonywania regularnych badań kontrolnych szczególnie u pacjentów przewlekle leczonych analogami somatostatyny. Ocena kosztów procedur diagnostycznych w populacji włoskiej dokonana przez Didoniego wykazała większe obciążenie finansowe w grupie pacjentów z niewyrównaną biochemicznie akromegalią w porównaniu do tych z dobrze kontrolowaną chorobą, 82,57 w porównaniu do 67,31 euro [94]. Średnie koszty procedur diagnostycznych w populacji szwedzkiej zostały wycenione na 600 euro na pacjenta [79].

5.2.6. Koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych

Całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych były największe dla pacjentów z grupy A_{KON}, następnie A_{AKT}, A_{NOW}, najmniejsze były w grupie A_{WYL}.

Whittington wykonał analizę dostępnych publikacji a następnie przeprowadził symulację kosztów. Analizował koszty leczenia takich powikłań akromegalii, jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, rak jelita grubego, zespół bezdechu sennego oraz niedoczynność przysadki. Wykorzystując symulację wykazał, że koszty związane z leczeniem powikłań u pacjentów z kontrolowaną akromegalią wynoszą 4 774 USD, a dla pacjentów z niekontrolowaną chorobą podstawową aż 18 925 USD. Dodatkowo wykazał, że na przestrzeni życia pacjent z kontrolowaną akromegalią generuje dodatkowy koszt związany z leczeniem powikłań w wysokości 192 000 USD, przeżywa średnio 0,7 roku życia mniej w porównaniu po populacji ogólnej, 2.9 mniej lat życia skorygowanych o jego jakość (QALY) oraz występuje u niego więcej dodatkowych chorób (współczynnik 1,1). U pacjentów z niekontrolowaną akromegalią dodatkowy koszt leczenia

powikłań wynosił 285 000 USD, długość życia jest mniejsza o 0,9 roku, skorygowana długość życia o jego jakość jest zmniejszona o 4,2 lata, a częstość występowania powikłań wzrosła o 1,6 [99].

5.2.7. Koszty leczenia farmakologicznego powikłań akromegalii

Całkowite oraz średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego powikłań akromegalii obciążające płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta, były największe dla pacjentów z grupy A_{AKT} , następnie A_{KON} , mniejsze były w grupie A_{WYL} , zaś najmniejsze w grupie A_{NOW} . Przyczyną jest obecność wielu powikłań akromegalii i przewlekłych chorób towarzyszących akromegalii w grupach pacjentów z najbardziej zaawansowaną chorobą, wymagających leczenia, rehabilitacji i wykonywania badań dodatkowych i kontrolnych obciążających finansowo pacjenta.

Koszty ponoszone przez pacjentów oraz NFZ były porównywalne i w przypadku średnich rocznych kosztów wynosiły 488 zł w porównaniu do 423 zł.

W badaniu populacji bułgarskiej wykazano, że miesięczne koszty farmakoterapii ponoszone przez płatnika publicznego wynosiły 784,59 euro, a koszty ponoszone przez pacjenta wynosiły 195,94 euro [87]. Ribeiro-Oliveira wykazał, że w USA koszty leczenia farmakologicznego powikłań akromegalii wynosiły rocznie 1 917 USD, natomiast koszty leczenia tych samych schorzeń w grupie kontrolnej 1 253 USD [93].

5.2.8. Całkowite koszty leczenia akromegalii

Całkowite koszty leczenia akromegalii były największe dla pacjentów z grupy A_{KON} , następnie A_{AKT} , mniejsze w grupie A_{WYL} , najmniejsze w A_{NOW} . Wynika to z konieczności przewlekłego stosowania farmakoterapii (analogów somatostatyny – najdroższej formy leczenia) przez całe życie pacjentów z najbardziej zaawansowanymi postaciami akromegalii.

Średni koszt leczenia pacjentów z akromegalią wynosił w populacji chińskiej 11 013 USD z czego leczenie farmakologiczne stanowiło 67%, leczenie neurochirurgiczne 29% a radioterapia 4% kosztów [95]. W porównaniu do polskiego systemu opieki zdrowotnej gdzie posiadanie ubezpieczenia zdrowotnego jest powszechne i, poza kosztem leków, prawie w całości pokrywa bezpośredni koszty leczenia, w systemie chińskim ubezpieczenie pokryło tylko 47% kosztów, co wiązało się z poniesieniem przez pacjenta średniego rocznego kosztu leczenia akromegalii w

wysokości 5 814 USD [95]. Badanie amerykańskie na podstawie danych uzyskanych z bazy IBM wykazało, że pacjenci z akromegalią częściej niż inni chorzy wymagali leczenia antybiotykami (70,0% vs 55,6%), lekami przeciwbólowymi (56,3% vs 38,1%); lekami na przeziębienie (46,4% vs 35,5%). Znaczący odsetek pacjentów z akromegalią wymagał leczenia psychiatrycznego (42,6% vs 24,8%) i hormonami płciowymi (37,3% vs 12,7%). Wszystkie powyższe różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$) 85% pacjentów z akromegalią miało przepisane przynajmniej 3 leki dodatkowe z innych powodów. Powyższa analiza Fleseriu i wsp. nie oceniała danych kosztowych [88].

Chuang wykazał początkowo większy koszt leczenia neurochirurgicznego oraz większe ogólne koszty w pierwszym roku po leczeniu w porównaniu do farmakologicznego (5 204,4 vs. 2 807,6 USD). Trend ten ulega jednak odwróceniu od drugiego roku po leczeniu operacyjnym (2 158,5 vs. 2 919,1 USD) [89]. Broder wykazał, że średni roczny koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z akromegalią w latach 2003 do 2009 wynosił 24 284 USD. Z czego koszt leczenia farmakologicznego stanowił 30%, a pozostałej opieki medycznej 70% [90].

Yuen wykazał w populacji amerykańskiej, że koszty bezpośrednie opieki medycznej były 10 razy większe u pacjentów z akromegalią niż w grupie kontrolnej, i wynosiły średnio 34 454 USD w porównaniu do 3 497 USD. Koszty leków stanowiły około 25% ponoszonych łącznie kosztów w obu grupach, jednak pacjenci z akromegalią płacili o 88,9% więcej niż pacjenci w grupie kontrolnej. Koszty leczenia farmakologicznego akromegalii wynosiły średnio 9 925 USD i stanowiły 20,5% wszystkich kosztów ponoszonych przez pacjentów. Koszty leczenia farmakologicznego powikłań akromegalii wynosiły 2 255 USD i były 2-krotnie większe niż koszty leczenia tych samych chorób w grupie kontrolnej. Bezpośrednie koszty leczenia, uwzględniając koszty opieki medycznej oraz leczenia farmakologicznego, wynosiły 48 341 USD, w porównaniu do 4 670 USD w grupie kontrolnej [82]. W populacji bułgarskiej roczne koszty leczenia, obejmujące koszty bezpośrednie i pośrednie wynosiły 14 002 euro [87]. Na podstawie analizy danych 134 pacjentów z akromegalią obserwowanych na przestrzeni 7 lat udostępnionych przez włoską służbę zdrowia Didoni wykazał, że całkowite koszty leczenia wynosiły u pacjentów z dobrą kontrolą choroby 7 968,41 euro rocznie i 12 533,02 euro rocznie u pacjentów bez biochemicznej kontroli choroby. Koszty leczenia pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą były 1,6 razy mniejsze niż u pacjentów niewyrównanych i była to różnica istotna statystycznie. Podobnie jak w

innych pracach główną składową stanowiło leczenie analogami somatostatyny. Poza różnicą w kosztach leczenia, również częstość powikłań towarzyszących akromegalii była większa wśród pacjentów bez pełnej odpowiedzi na zastosowane leczenie [94].

Z przedstawionej analizy wynika, że w leczeniu akromegalii najważniejszą rolę pełni radykalna terapia neurochirurgiczna, której koszt jest znacznie mniejszy niż koszt przewlekłej terapii analogami somatostatyny, ponadto skuteczność leczenia chirurgicznego przekłada się na zmniejszenie nasilenia powikłań akromegalii i daje szanse na pełne wyleczenie choroby. Z punktu widzenia pacjenta oznacza ona zmniejszenie kosztów farmakologicznego oraz chirurgicznego leczenia powikłań akromegalii. Tacy pacjenci mają szansę uniknąć przedwczesnego zgonu i osiągnąć długość życia porównywalną do populacji. Większe koszty hospitalizacji oraz badań diagnostycznych u pacjentów z nowo rozpoznaną akromegalią wynikają z konieczności przeprowadzenia pełnej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej przez podjęciem leczenia akromegalii. Świadomość wysokich kosztów medycznych i społecznych akromegalii nakazuje postępowanie w kierunku możliwie wczesnego rozpoznania akromegalii co powinno przekładać się na bardziej efektywne leczenie i ostatecznie mniejsze koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej i samego pacjenta.

6. Wnioski

- Częstość powikłań w badanej grupie pacjentów z akromegalią jest zbliżona do częstości podawanej w innych populacjach.
- Częstość powikłań zmniejsza się u pacjentów skutecznie leczonych.
- W największym stopniu na koszty leczenia akromegalii wpływa przewlekłe leczenie analogami somatostatyny.
- Skuteczne, radykalne leczenie neurochirurgiczne zmniejsza częstość przewlekłych powikłań akromegalii i obniża całkowite koszty leczenia.

7. Streszczenie

Leczenie akromegalii - powikłania i analiza kosztów w Polsce na podstawie ośrodka wrocławskiego

Wstęp: Analiza kosztów leczenia akromegalii i jej powikłań ma istotne znaczenie w planowaniu diagnostyki i leczenia zarówno dla pojedynczego pacjenta, jak również ustalaniu standardu postępowania dla całej populacji chorych z akromegalią. Dane dotyczące rzeczywistych kosztów leczenia chorych z akromegalią w Polsce są ograniczone.

Cele pracy: Określenie częstości występowania powikłań akromegalii i ich zależności od aktywności choroby. Analiza bezpośrednich kosztów (pobyty w szpitalu, diagnostyka obrazowa, leczenie operacyjne, farmakoterapia, napromieniowanie guza) leczenie pacjentów z akromegalią oraz jej powikłaniami ocena związku kosztów leczenia akromegalii i radykalności zastosowanego leczenia.

Materiały i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 124 pacjentów z akromegalią, którzy byli hospitalizowani w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami w latach 2011-2016 w tym grupę 39 pacjentów, którzy zostali skutecznie zoperowani, 73 pacjentów wymagających leczenia analogiem somatostatyny oraz 12 pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą. Oceniona została częstość występowania powikłań. Przeanalizowano i oszacowano na podstawie systemu jednorodnych grup pacjentów (JGP) koszty zabiegów operacyjnych, hospitalizacji, badań diagnostycznych oraz koszty leczenia farmakologicznego akromegalii i jej powikłań.

Wyniki: Częstość występowania powikłań u pacjentów z akromegalią jest bardzo duża. Przynajmniej jedno powikłanie akromegalii obserwowano u 92% pacjentów poddanych skutecznemu leczeniu neurochirurgicznemu (grupa A_{WYL}), oraz u wszystkich pacjentów z farmakologicznie wyrównaną (grupa A_{KON}) i niewyrównaną biochemicznie akromegalią (grupa A_{AKT}). Natomiast 2 lub więcej powikłań obserwowano u 77% pacjentów wyleczonych, u pacjentów kontrolowanych farmakologicznie oraz niekontrolowanych odpowiednio 82% i 91%. Najczęściej obserwowanymi powikłaniami było nadciśnienie tętnicze, wole wieloguzkowe, zaburzenia lipidowe, niedoczynność przysadki oraz zmiany zwyrodnieniowe. Całkowity roczny koszt leczenia akromegalii wyniósł 43 419 zł (9 731 euro). Średni roczny koszt leczenia pacjentów poddanych skutecznemu leczeniu neurochirurgicznemu był mniejszy niż w pozostałych grupach (p<0,05), dodatkowo mniejsze były koszty farmakologicznego i operacyjnego leczenia powikłań

akromegalii. Koszty hospitalizacji oraz dodatkowych badań diagnostycznych były największe u pacjentów z nowo rozpoznaną akromegalią (grupa A_{NOW}).

Wnioski: Częstość występowania powikłań jest większa u pacjentów z akromegalią niż w populacji ogólnej. Skuteczne leczenie choroby zmniejsza liczbę powikłań. Leczenie analogami somatostatyny jest głównym czynnikiem zwiększającym koszty u pacjentów wymagających przewlekłej terapii. Skuteczne, radykalne leczenie neurochirurgiczne zmniejsza częstość przewlekłych powikłań akromegalii i obniża całkowite koszty leczenia.

Słowa klucze: akromegalia; powikłania; koszty; farmakoekonomika

8. Summary

Treatment of acromegaly – complications and cost analysis in Poland based on Wrocław centre.

Introduction: The analysis of acromegaly treatment costs and its complications is important in planning diagnostics and treatment for a single patient, as well as in establishing the standard of care for the entire population of acromegaly patients. Data on the actual costs of treating patients with acromegaly in Poland are limited.

Aims of the study: To determine the frequency of complications of acromegaly and their dependence on the activity of the disease. Direct cost analysis (hospital stays, diagnostic imaging, surgical treatment, pharmacotherapy, tumor irradiation), treatment of patients with acromegaly and its complications, assessment of the relationship between acromegaly treatment costs and the radical nature of the treatment.

Materials and methods: A retrospective analysis of medical records was carried out of 124 patients with acromegaly who were hospitalized in the Department of Endocrinology, Diabetes and Isotope Therapy in 2011-2016, including a group of 39 patients who were successfully operated on, 73 patients requiring treatment with a somatostatin analogue and 12 patients with newly diagnosed disease. The incidence of complications was assessed. The costs of surgical procedures, hospitalization, diagnostic tests and the cost of pharmacological treatment of acromegaly and its complications were analyzed and estimated based on the system of homogeneous groups of patients (JGP).

Results: The incidence of complications in acromegalic patients is very high. At least one complication of acromegaly was observed in 92% of patients undergoing successful neurosurgical treatment (A_{WYL} group), and in all patients with pharmacologically compensated (A_{KON} group) and biochemically decompensated acromegaly (A_{AKT} group). In contrast, 2 or more complications were observed in 77% of cured patients, in pharmacologically controlled and uncontrolled patients, 82% and 91%, respectively. The most frequently observed complications were arterial hypertension, multinodular goiter, lipid disorders, hypopituitarism and degenerative changes. The total annual cost of acromegaly treatment was PLN 43,419 (EUR 9,731). The mean annual cost of treating patients undergoing effective neurosurgical treatment was lower than in the other groups ($p < 0.05$), and the costs of pharmacological and surgical treatment of complications of acromegaly were also

lower. The costs of hospitalization and additional diagnostic tests were highest in patients with newly diagnosed acromegaly (A_{NOW} group).

Conclusions: The incidence of complications is higher in patients with acromegaly than in the general population. Effective treatment of the disease reduces the number of complications. Treatment with somatostatin analogues is the major cost factor in patients requiring chronic therapy. Effective radical neurosurgical treatment reduces the incidence of chronic complications of acromegaly and lowers the overall treatment costs.

Key words: acromegaly; complications; costs; pharmacoeconomics

9. Bibliografia

- [1] Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Baldys-Waligórska A, Zieliński G, et al. Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień. *Endokrynologia Polska* 2014;65:326–31. <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0045>.
- [2] Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2018;179:59–71. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255>.
- [3] de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103:7–17. <https://doi.org/10.1159/000371808>.
- [4] Hoskuldottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary* 2015;18:803–7. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0655-4>.
- [5] Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *European Journal of Endocrinology* 2015;173:655–64. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0189>.
- [6] Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16:545–53. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0454-0>.
- [7] Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91:4769–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>.
- [8] Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439–46. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439>.
- [9] Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *European Journal of Endocrinology* 2014;171:519–26. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0144>.
- [10] Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocrine-Related Cancer* 2017;24:505–18. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>.

- [11] Główny Urząd Statystyczny, GUS. Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2019 r.: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html> 2019.
- [12] United Nations. World Population Prospects 2019. <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/> n.d.
- [13] Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology* 2016;175:181–90. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>.
- [14] Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:71–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb03135.x>.
- [15] Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327–35. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1988.tb15881.x>.
- [16] Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993;16:181–7. <https://doi.org/10.1007/BF03344942>.
- [17] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526–9. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6363>.
- [18] Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2670>.
- [19] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99:3933–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.
- [20] Polanco-Briceno S, Glass D, Plunkett C. Communication practices and awareness of resources for acromegaly patients among endocrinologists. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:2531–41. <https://doi.org/10.2147/PPA.S119570>.
- [21] Cannavo S, Trimarchi F, Ferrà F. Acromegaly, genetic variants of the aryl hydrocarbon receptor pathway and environmental burden. *Mol Cell Endocrinol* 2017;457:81–8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.12.019>.
- [22] Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology* 2010;72:377–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>.

- [23]Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary* 2011;14:217–21. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0281-0>.
- [24]Heinrich DA, Reinholz C, Bauer M, Tufman A, Frohner R, Schopohl J, et al. IGF-1-based screening reveals a low prevalence of acromegaly in patients with obstructive sleep apnea. *Endocrine* 2018;60:317–22. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1538-z>.
- [25]Wu J-C, Huang W-C, Chang H-K, Ko C-C, Lirng J-F, Chen Y-C. Natural history of acromegaly: Incidences, re-operations, cancers, and mortality rates in a national cohort. *Neuroendocrinology* 2019. <https://doi.org/10.1159/000505332>.
- [26]Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29–41.
- [27]Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clinical Endocrinology* 2010;72:203–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x>.
- [28]Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjaer L, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002;13:395–400. <https://doi.org/10.1023/a:1015713732717>.
- [29]Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros ALE, Sosa E, et al. Successful Mortality Reduction and Control of Comorbidities in Patients With Acromegaly Followed at a Highly Specialized Multidisciplinary Clinic. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99:4438–46. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2670>.
- [30]Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013;16:294–302. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x>.
- [31]Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu akromegalii. *Postępy Nauk Medycznych* 2008;64–8.
- [32]Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>.
- [33]Kreitschmann-Andermahr I, Kohlmann J, Kleist B, Hirschfelder U, Buslei R, Buchfelder M, et al. Oro-dental pathologies in acromegaly. *Endocrine* 2018;60:323–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1571-y>.
- [34]Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female Gonadal Function before and after Treatment of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95:4518–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2815>.

- [35] Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667–74. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031199>.
- [36] Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocrine-Related Cancer* 2015;23:469–80. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0106>.
- [37] Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology* 2017;176:645–55. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1064>.
- [38] Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020;105:e937–46. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>.
- [39] Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocrine Reviews* 2019;40:268–332. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>.
- [40] Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:239–49.
- [41] Lenders NF, McCormack AI, Ho KKY. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Does gender matter in the management of acromegaly? *European Journal of Endocrinology* 2020;182:R67–82. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-1023>.
- [42] Mizera L, Elbaum M. Cardiovascular Complications Of Acromegaly. *Acta Endo (Buc)* 2018;14:365–74. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.365>.
- [43] Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, et al. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* 2016;19:582–9. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0749-7>.
- [44] Unubol M, Eryilmaz U, Guney E, Ture M, Akgullu C. QT dispersion in patients with acromegaly. *Endocrine* 2013;43:419–23. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9828-3>.
- [45] dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Balarini Lima GA, et al. Low Frequency of Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in an Acromegaly Contemporary Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015;100:4447–55. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2675>.
- [46] Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5308–13. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0821>.

- [47] Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:193–9. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6318>.
- [48] Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3196–201. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021099>.
- [49] Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:71–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030849>.
- [50] van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EPM, et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* 2006;16:101–7. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2006.02.002>.
- [51] van der Klaauw AA, Bax JJ, Smit JWA, Holman ER, Delgado V, Bleeker GB, et al. Increased aortic root diameters in patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2008;159:97–103. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0138>.
- [52] Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, et al. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary* 2017;20:635–42. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0827-5>.
- [53] Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol* 2010;162:879–86. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0945>.
- [54] dos Santos Silva CM, Lima GAB, Volschan ICM, Gottlieb I, Kasuki L, Neto LV, et al. Low risk of coronary artery disease in patients with acromegaly. *Endocrine* 2015;50:749–55. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0628-4>.
- [55] Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1999;45:693–8. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00159-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00159-5).
- [56] Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth Hormone and Pituitary Radiotherapy, But Not Serum Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations, Predict Excess Mortality in Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:1613–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031584>.
- [57] Colao A, Marek J, Goth MI, Caron P, Kuhn JM, Minuto FM, et al. No Greater Incidence or Worsening of Cardiac Valve Regurgitation with Somatostatin Analog Treatment of Acromegaly. *The*

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;93:2243–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2199>.
- [58] Maison P, Tropeano A-I, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1743–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2547>.
- [59] Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017;20:46–62. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>.
- [60] Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep* 2017;17:8. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>.
- [61] Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *European Journal of Endocrinology* 2012;167:189–98. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0084>.
- [62] Dreval AV, Trigoloso IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocrine Connections* 2014;3:93–8. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0021>.
- [63] Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2016;27:470–83. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.04.014>.
- [64] Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology* 2011;164:877–84. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1050>.
- [65] Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary* 2011;14:231–5. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0284-x>.
- [66] Park KH, Lee EJ, Seo GH, Ku CR. Risk for Acromegaly-related Comorbidities by Sex in Korean Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020;105:e1815–26. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz317>.
- [67] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016;101:3997–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937>.

- [68] Olarescu NC, Heck A, Godang K, Ueland T, Bollerslev J. The Metabolic Risk in Patients Newly Diagnosed with Acromegaly Is Related to Fat Distribution and Circulating Adipokines and Improves after Treatment. *Neuroendocrinology* 2016;103:197–206. <https://doi.org/10.1159/000371818>.
- [69] Colao A, Pivonello R, Grasso LFS, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:713–21. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0408>.
- [70] Vilar L, Naves L, Costa S, Abdalla L, Coelho C, Casulari L. Increase of Classic and Nonclassic Cardiovascular Risk Factors in Patients with Acromegaly. *Endocrine Practice* 2007;13:363–72. <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.363>.
- [71] Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtson M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103:2182–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>.
- [72] Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4649–55. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0791>.
- [73] Bolanowski M, Daroszewski J, Medraś M, Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab* 2006;24:72–8. <https://doi.org/10.1007/s00774-005-0649-9>.
- [74] Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A. Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2019;70:2–18. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0093>.
- [75] Orlewska E, Nowakowska E. *Farmakoekonomika dla studentów i absolwentów akademii medycznych*. Poznań: Wydawnictwo Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego; 2004.
- [76] Czech M. *Farmakoekonomika. Ekonomiczna ocena programów zdrowotnych*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej; 2004.
- [77] Orlewska E. *Podstawy Farmakoekonomiki* 1999:14–166.
- [78] Orlewska E. *Vademecum Farmakoekonomiki* 1999:14–51, 194–200.
- [79] Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, Dinet J, Berthon A, Olsson DS, et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *European Journal of Endocrinology* 2017;176:203–12. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0623>.
- [80] Cocchiara F, Campana C, Nista F, Corica G, Ceraudo M, Milioto A, et al. Evaluation of acromegaly treatment direct costs with respect to biochemical control and follow-up length. *Pituitary* 2022;25:246–57. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01193-w>.

- [81] Placzek H, Xu Y, Mu Y, Begelman SM, Fisher M. Clinical and Economic Burden of Commercially Insured Patients with Acromegaly in the United States: A Retrospective Analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2015;21:1106–14. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.12.1106>.
- [82] Yuen KCJ, Munoz KA, Brook RA, Beren IA, Whalen JD, Rohrbacker NJ, et al. Health Benefit Costs and Absenteeism Among Employed Patients With Acromegaly. *Endocr Pract* 2021;27:1034–9. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.412>.
- [83] Liu S, Adelman DT, Xu Y, Sisco J, Begelman SM, Webb SM, et al. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. *J Investig Med* 2018;66:653–60. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000570>.
- [84] Khan SA, Ram N, Masood MQ, Islam N. Prevalence of Comorbidities among Patients with Acromegaly. *Pak J Med Sci* 2021;37:1758–61. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.7.4277>.
- [85] Zaina A, Shimon I, Abid A, Arad E, Baron E, Golden E, et al. High Prevalence of Acromegaly in Different Industrial Areas: A Population-based Study from Haifa and Western Galilee District in Northern Israel. *Isr Med Assoc J* 2022;24:448–53.
- [86] Rolla M, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Halupczok-Żyła J, Kałużny M, Konopka BM, Błoniecka I, et al. Complications and Comorbidities of Acromegaly-Retrospective Study in Polish Center. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:642131. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642131>.
- [87] Kamusheva M, Vandeva S, Mitov K, Rusenova Y, Elenkova A, Zacharieva S, et al. New Epidemiological, Clinical and Economic Data for Patients With Acromegaly in Bulgaria. *Front Public Health* 2020;8:147. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00147>.
- [88] Fleseriu M, Barkan A, Del Pilar Schneider M, Darhi Y, de Pierrefeu A, Ribeiro-Oliveira A, et al. Prevalence of comorbidities and concomitant medication use in acromegaly: analysis of real-world data from the United States. *Pituitary* 2022;25:296–307. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01198-5>.
- [89] Chuang C-C, Bhurke S, Chen S-Y, Dinet J, Brulais S, Gabriel S. Treatment Patterns and Economic Burden in Patients Treated for Acromegaly in the USA. *Drugs Real World Outcomes* 2015;2:299–309. <https://doi.org/10.1007/s40801-015-0039-0>.
- [90] Broder MS, Neary MP, Chang E, Ludlam WH. Incremental healthcare resource utilization and costs in US patients with Cushing’s disease compared with diabetes mellitus and population controls. *Pituitary* 2015;18:796–802. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0654-5>.
- [91] Prencipe N, Bona C, Cuboni D, Parasiliti-Caprino M, Berton AM, Fenoglio LM, et al. Biliary adverse events in acromegaly during somatostatin receptor ligands: predictors of onset and response to ursodeoxycholic acid treatment. *Pituitary* 2021;24:242–51. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01102-7>.

- [92] Bolanowski M, Zgliczyński W, Sowiński J, Bałdys-Waligórska A, Bednarek-Tupikowska G, Witek P, et al. Therapeutic effect of presurgical treatment with longacting octreotide (Sandostatin® LAR®) in patients with acromegaly. *Endokrynol Pol* 2020;71:285–91. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0050>.
- [93] Ribeiro-Oliveira A, Brook RA, Munoz KA, Beren IA, Whalen JD, Kleinman NL, et al. Burden of acromegaly in the United States: increased health services utilization, location of care, and costs of care. *J Med Econ* 2021;24:432–9. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1898968>.
- [94] Didoni G, Grottoli S, Gasco V, Battistini M, Ferone D, Giusti M, et al. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004;27:1034–9. <https://doi.org/10.1007/BF03345306>.
- [95] Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, et al. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:610519. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.610519>.
- [96] Bolanowski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudła B, Krzyzanowska-Swiniarska B, Lewiński A, Lomna-Bogdanov E, et al. Consensus of the Polish Society of Endocrinology. Presurgical somatostatin analogs therapy in acromegaly. *Endokrynol Pol* 2007;58:350–3; discussion 354-355.
- [97] Duan L, Huang M, Yan H, Zhang Y, Gu F. Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of acromegaly: a retrospective study of 168 cases. *J Endocrinol Invest* 2015;38:717–23. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0242-6>.
- [98] Margusino-Framiñán L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, Sangiao-Alvarellos S, Outeiriño-Blanco E, Pita-Gutierrez F, et al. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. *Eur J Intern Med* 2015;26:736–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.019>.
- [99] Whittington MD, Munoz KA, Whalen JD, Ribeiro-Oliveira A, Campbell JD. Economic and clinical burden of comorbidities among patients with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2021;59:101389. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101389>.

10. Wykaz tabel

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup.	25
Tabela 2. Częstość występowania powikłań w całej grupie chorych na akromegalię.	26
Tabela 3. Częstość występowania powikłań w grupie A _{WYL}	27
Tabela 4. Częstość występowania powikłań w grupie A _{KON}	28
Tabela 5. Częstość występowania powikłań w grupie A _{AKT}	29
Tabela 6. Częstość występowania powikłań w grupie A _{NOW}	30
Tabela 7. Liczba powikłań i chorób towarzyszących akromegalii w poszczególnych grupach pacjentów.	31
Tabela 8. Całkowite koszty hospitalizacji (zł) w poszczególnych grupach pacjentów.	31
Tabela 9. Porównania grup parami dla całkowitych kosztów hospitalizacji.	32
Tabela 10. Całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych (zł) w poszczególnych grupach pacjentów.	33
Tabela 11. Porównanie grup parami dla całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych.	33
Tabela 12. Całkowite koszty radioterapii w poszczególnych grupach pacjentów.	34
Tabela 13. Całkowite koszty leczenia analogiem somatostatyny (zł) w poszczególnych grupach pacjentów.	35
Tabela 14. Porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia analogiem somatostatyny.	35
Tabela 15. Całkowite koszty badań diagnostycznych w poszczególnych grupach pacjentów.	36
Tabela 16. Całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych w poszczególnych grupach pacjentów.	37
Tabela 17. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych.	37
Tabela 18. Całkowite koszty leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez NFZ) w poszczególnych grupach pacjentów.	38
Tabela 19. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszonych przez NFZ).	39
Tabela 20. Całkowite koszty leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez pacjenta) w poszczególnych grupach pacjentów.	40
Tabela 21. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszonych przez pacjenta).	40
Tabela 22. Całkowite koszty leczenia akromegalii w poszczególnych grupach pacjentów.	41
Tabela 23. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów leczenia akromegalii.	42

Tabela 24. Średnie koszty hospitalizacji w poszczególnych grupach pacjentów.	43
Tabela 25. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich kosztów hospitalizacji.	43
Tabela 26. Średnie koszty leczenia neurochirurgicznego w poszczególnych grupach pacjentów.....	44
Tabela 27. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich kosztów zabiegów neurochirurgicznych.....	45
Tabela 28. Średnie kosztów radioterapii w poszczególnych grupach pacjentów.	46
Tabela 29. Średnie roczne koszty leczenia analogami somatostatyny w poszczególnych grupach pacjentów.	46
Tabela 30. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich kosztów leczenia analogami somatostatyny w grupach pacjentów.....	47
Tabela 31. Średnie roczne koszty badań diagnostycznych w poszczególnych grupach pacjentów.....	48
Tabela 32. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów badań diagnostycznych w grupach pacjentów.	48
Tabela 33. Średnie roczne koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych w poszczególnych grupach pacjentów.	49
Tabela 34. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych w grupach pacjentów.	50
Tabela 35. Średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego (ponoszone przez NFZ) w poszczególnych grupach.....	51
Tabela 36. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez NFZ) w grupach.	51
Tabela 37. Średnie roczne koszty leczenia farmakologicznego (ponoszone przez pacjenta) w poszczególnych grupach.	52
Tabela 38. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów leczenia farmakologicznego (ponoszonych przez pacjenta).	52
Tabela 39. Średnie roczne koszty leczenia akromegalii w poszczególnych grupach.	53
Tabela 40. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii.	53
Tabela 41. Całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych wykonanych od rozpoznania w poszczególnych grupach.	54
Tabela 42. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów zabiegów neurochirurgicznych od momentu rozpoznania akromegalii.	55

Tabela 43. Całkowite koszty radioterapii wykonanych od rozpoznania akromegalii w poszczególnych grupach od momentu rozpoznania akromegalii.	56
Tabela 44. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów radioterapii od momentu rozpoznania akromegalii.....	56
Tabela 45. Całkowite koszty dodatkowych zabiegów operacyjnych wykonanych od momentu rozpoznania akromegalii w poszczególnych grupach od momentu rozpoznania akromegalii.	57
Tabela 46. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz porównania grup parami dla całkowitych kosztów dodatkowych zabiegów operacyjnych od rozpoznania akromegalii.	57

11. Wykaz rycin

Rycina 1. Całkowity koszt hospitalizacji w podziale na grupy pacjentów.	32
Rycina 2. Całkowity koszt zabiegów neurochirurgicznych w podziale na grupy pacjentów.	34
Rycina 3. Całkowity koszt leczenia analogiem somatostatyny w podziale na grupy pacjentów.	36
Rycina 4. Całkowity koszt dodatkowych zabiegów operacyjnych w podziale na grupy pacjentów.	38
Rycina 5. Całkowity koszt leczenia farmakologicznego powikłań (ponoszone przez NFZ) w podziale na grupy pacjentów.	39
Rycina 6. Całkowity koszt leczenia farmakologicznego powikłań ponoszone przez pacjenta w poszczególnych grupach pacjentów.	41
Rycina 7. Całkowity koszt leczenia akromegalii w grupach pacjentów.	42
Rycina 8. Średni roczny koszt hospitalizacji w grupach pacjentów.	44
Rycina 9. Średni roczny koszt leczenia neurochirurgicznego w grupach pacjentów.	45
Rycina 10. Średni roczny koszt leczenia analogami somatostatyny w grupach chorych.	47
Rycina 11. Średni roczny koszt badań diagnostycznych w grupach pacjentów.	49
Rycina 12. Średni roczny koszt dodatkowych zabiegów operacyjnych w grupach pacjentów.	50
Rycina 13. Średni roczny koszt leczenia akromegalii w grupach pacjentów.	54
Rycina 14. Całkowite koszty zabiegów neurochirurgicznych wykonanych od rozpoznania w poszczególnych grupach.	55

12. Suplementy

Suplement 1. Koszty leków stosowanych w farmakoterapii akromegalii w badanej grupie.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Cena hurtowa za opakowanie/liczba tabletek w opakowaniu [zł/szt.]	Cena po refundacji	Koszt płatnika publicznego	Roczny koszt dla pacjenta	Roczny koszt dla płatnika publicznego
Analogi somatostatyny						
Lanreotyd	Somatuline Autogel 120	4770,46 / 1 amp	4,27	4766,19	55,63	62096,65
	Somatuline Autogel 90	3819,38 / 1 amp	244,73	3574,65	3188,48	46572,58
	Somatuline Autogel 60	2385,23 / 1 amp	2,14	2383,10	27,82	31048,32
Oktreotyd	Sandostatin LAR 40 ^A	9242,40 / 1 amp	25,40	9217,00	330,93	120084,30
	Sandostatin LAR 30	6917,55 / 1 amp	4,57	6912,98	59,54	90066,25
	Sandostatin LAR 20	4621,20 / 1 amp	12,70	4608,50	165,46	60042,17
	Sandostatin LAR 10	2324,85 / 1 amp	22,20	2302,65	289,23	30000,24
Agoniści receptora dopaminowego D2						
Chinagolid	Norprolac 75	138,09 / 30	138,09	0 ^B	1679,17	0 ^B
Bromokryptyna	Bromergon 2,5	19,13 / 30	3,20	15,93	38,91	193,71
Kabergolina	Dostinex	329,16 / 8	329,16	0 ^B	2144,24	0 ^B

A – dawka oktreotyd 40 mg powstaje z 2 dawek 20 mg.

B – Lek nie podlegał refundacji.

Suplement 2. Lista leków hormonalnych stosowanych w leczeniu powikłań akromegalii w badanej grupie.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Cena hurtowa za opakowanie/liczba tabletek w opakowaniu [zł/szt.]	Cena po refundacji	Koszt płatnika publicznego	Roczny koszt dla pacjenta	Roczny koszt dla płatnika publicznego
Hydrokortyzon						
Hydrokortyzon	Hydrocortisonum 10	18,55 / 60	5,57	12,98	33,87	78,92
	Hydrocortisonum 20	17,00 / 20	17,00	0	310,08	0
Lewotyroksyna						
Lewotyroksyna	Euthyrox N25	8,23 / 100	7,69	0,54	28,05	1,97
	Euthyrox N50	12,00 / 100	8,09	3,91	29,51	14,26
	Letrox 50	6,53 / 50	5,99	0,54	43,70	3,94
	Euthyrox N75	13,61 / 100	7,73	5,88	28,20	21,45
	Euthyrox N88	7,92 / 50	4,54	3,38	33,12	24,66
	Eltroxin 100	16,49 / 100	8,66	7,83	31,59	28,56
	Euthyrox N100	14,97 / 100	7,14	7,83	26,05	28,56
	Letrox 100	7,92 / 50	4,01	3,91	29,26	28,53
	Euthyrox N112	8,65 / 50	4,26	4,39	31,08	32,03
	Euthyrox N125	18,05 / 100	8,89	9,16	32,43	33,42
	Euthyrox N137	9,78 / 50	4,87	4,91	35,53	35,82
	Euthyrox N150	19,51 / 100	10,67	8,84	38,92	32,25
	Euthyrox N175	12,77 / 50	6,22	6,55	45,38	47,79
	Euthyrox N200	13,78 / 50	7,11	6,67	51,87	48,66
Analogi wazopresyny						
Desmopresyna	Minirin Melt 120	174,95 / 30	3,20	171,75	38,91	2088,48
Preparaty testosteronu						
Testosteron	Omnadren 250	52,24 / 1 amp	52,24	0 ^A	127,05	0 ^A
	Testosteronum prolongatum	59,31 / 5 amp	59,31	0 ^A	142,11	0 ^A
	Undestor Testocaps	44,23 / 60	13,27	30,96	80,68	188,24

A – Lek nie podlegał refundacji.

Suplement 3. Lista leków stosowanych w leczeniu powikłań akromegalii w badanej grupie – schorzenia kardiologiczne.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Cena hurtowa za opakowanie/ilość tabletek w opakowaniu [zł/szt.]	Cena po refundacji	Koszt płatnika publicznego	Roczny koszt dla pacjenta	Roczny koszt dla płatnika publicznego
Antagoniści wapnia						
Amlodypina	Agen 5	13,91 / 60	4,91	9,00	29,85	54,72
	Amlopin 5	9,01 / 30	4,51	4,50	54,84	54,72
	Amlozek 5	13,01 / 30	8,51	4,50	103,48	54,72
	Cardilopin 5	5,23 / 30	2,73	2,50	33,20	0
	Agen 10	22,18 / 60	6,65	15,53	40,43	94,42
	Amlodypine 10	9,82 / 30	2,95	6,87	35,87	83,54
	Amlopin 10	16,52 / 30	7,52	9,00	91,44	109,44
	Amlozek 10	18,90 / 30	9,90	9,00	120,38	109,44
	Cardilopin 10	7,23 / 30	5,02	2,21	61,04	0
Lerkanidypina	Primacor 10	35,49 / 60	35,49	0	215,78	0
Lacydypina	Lacipil 4	15,05 / 28	10,85	4,20	141,36	54,72
Beta-blokery						
Betaksolol	Lokren 20	26,40 / 28	26,40	0	343,95	0
Bisoprolol	Bisocard 2,5	11,26 / 30	11,26	0	136,92	0
	Bisocard 5	9,76 / 30	9,76	0,00	118,68	0
	Bisopromerk 5	17,7 / 30	17,70	0	215,23	0
	Bisoratio 5	6,72 / 30	4,65	2,07	56,54	25,17
	Bisoratio 5	6,72 / 30	4,65	2,07	56,54	25,17
	Concor 5	27,19 / 30	27,19	0	330,63	0
	Coronal 5	10,55 / 60	3,22	7,33	19,58	44,57
	Bisocard 10	21,93 / 30	21,93	0	266,67	0
	Bisoratio 10	10,92 / 30	3,59	7,33	43,65	89,13
		Concor Cor 10	34,09 / 28	34,09	0	444,14
	Coronal 10	20,09 / 60	6,40	13,69	38,91	83,24
Karwedilol	Carvedilol 6,25	7,19 / 30	5,96	1,23	72,47	14,96
	Vivacor 6,25	14,86 / 60	12,40	2,46	75,39	14,96
	Avedol 12,5	10,24 / 30	7,78	2,46	94,60	29,91
	Vivacor 12,5	24,68 / 60	19,77	4,91	120,20	29,85
Metoprolol	Beto ZK 100	18,90 / 30	18,90	0	229,82	0
	Metocard ZK 95	27,89 / 28	27,89	0	363,37	0
	Beto ZK 25	17,28 / 30	17,28	0	210,12	0

	Metocard ZK 23,75	13,38 / 28	13,38	0	174,32	0
	Metoprolol ZK 47.25	15,05 / 28	15,05	0	196,08	0
	Beto ZK 50	19,58 / 30	19,58	0	238,09	0
	Metocard 50	5,15 / 30	4,84	0,31	58,85	3,77
Nebivolol	Nebilet 5	16,90 / 28	10,27	6,63	133,80	86,38
Alfa-blokery						
Doxazosinum	Cardura 4	24,47 / 30	24,47	0	297,56	0
	Doxar 4	25,21 / 30	7,96	17,25	96,79	209,76
	Zoxon 4	74,92 / 90	23,18	51,74	93,96	209,72
Leki moczopędne						
Indapamid	Tertensif SR	13,28 / 30	7,88	5,40	95,82	65,66
	Diuresin SR 1,5	14,31 / 60	4,29	10,02	26,08	60,92
	Indapen SR	8,52 / 30	3,12	5,40	37,94	0
	Indix SR	7,84 / 30	2,44	5,40	29,67	65,66
	Indapres 2,5	10,07 / 30	3,02	7,05	36,72	85,73
Furosemid	Furosemidum 40	3,61 / 30	3,32	0,29	40,37	3,53
Torasemid	Trifas Cor 5	15,49 / 30	15,49	0	188,36	0
	Toramide 10	28,98 / 30	28,98	0	352,40	0
Spironolacton	Spironol 25	23,75 / 100	11,37	12,38	41,48	45,16
	Spironol 50	21,67 / 60	6,82	14,85	41,46	90,29
Inhibitor konwertazy angiotensyny						
Enalapryl	Enarenal 20	20,12 / 60	12,80	7,32	77,82	44,51
Lizynopryl	Lisinoratio 5	8,09 / 30	8,09	0	98,37	0
	Lisiprol 20	20,06 / 28	15,53	4,53	202,33	59,02
Ramipryl	Axtil 10	21,59 / 30	12,8	8,79	155,65	106,89
	Piramil 10	19,62 / 28	11,95	7,67	155,69	99,93
	Polpril 10	20,04 / 28	11,95	8,09	155,69	105,40
	Tritace 10	21,37 / 28	12,32	9,05	160,51	117,91
	Vivace 10	15,93 / 28	11,95	3,98	155,69	51,85
Peryndopryl	Prenessa 4	13,79 / 30	11,36	2,43	138,14	29,55
	Prestarium 5	22,83 / 30	19,80	3,03	240,77	36,84
	Prestarium 10	37,59 / 30	31,53	6,06	383,40	73,69
Antagonista receptora AT1 angiotensyny II						
Losartan	Rasoltan 50	11,08 / 28	3,32	7,76	43,25	101,10
	Apo-Lozart 50	14,92 / 28	5,67	9,25	73,87	120,51
	Lorista 50	14,35 / 28	5,10	9,25	66,45	120,51
	Lorista 50	34,40 / 84	10,32	24,08	44,82	104,58
	Lozap 50	17,34 / 30	7,43	9,91	90,35	120,51
	Lozap 50	17,34 / 30	7,43	9,91	90,35	120,51
	Rasoltan 50	11,08 / 28	3,32	7,76	43,25	101,10
	Xartan 50	23,46 / 30	13,55	9,91	164,77	120,51

Telmisartan	Tolura 80	75,04 / 84	22,51	52,53	97,76	228,13
Walsartan	Valsacor 160	79,23 / 90	23,77	55,46	96,35	224,80

Suplement 4. Lista leków stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych u pacjentów z akromegalią w badanej grupie.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Cena hurtowa za opakowanie/liczba tabletek w opakowaniu [zł/szt.]	Cena po refundacji	Koszt płatnika publicznego	Roczny koszt dla pacjenta	Roczny koszt dla płatnika publicznego
Leki hipolipemiczne						
Atorwastatyna	Atoris 10	28,44 / 90	19,85	8,59	80,46	34,82
	Atorvasterol 10	9,69 / 30	6,83	2,86	83,05	34,78
	Atorvox 10	9,01 / 30	6,15	2,86	74,78	34,78
	Atrox 10	9,16 / 60	3,43	5,73	20,85	34,84
	Torvacard 10	9,55 / 30	6,69	2,86	81,35	34,78
	Atoris 20	39,77 / 90	22,59	17,18	91,56	69,64
	Atorvasterol 20	19,24 / 30	13,51	5,73	164,28	69,68
	Atorvox 20	15,50 / 30	9,77	5,73	118,80	69,68
	Tulip 20	41,14 / 90	23,96	17,18	97,12	69,64
	Atoris 40	79,82 / 90	45,46	34,36	184,26	139,27
	Atorvasterol 40	37,68 / 30	26,23	11,45	318,96	139,23
Atorvox 40	28,49 / 30	17,04	11,45	207,21	139,23	
Simwastatyna	Simvacard 10	6,96 / 28	5,18	1,78	67,49	23,19
	Simvasterol 10	7,16 / 28	5,38	1,78	70,09	23,19
	Simorion 20	23,62 / 98	11,15	12,47	41,51	46,42
	Simvacard 20	12,96 / 28	9,40	3,56	122,47	46,38
	Simvacor 20	13,08 / 30	9,27	3,81	112,72	46,33
	Simvasterol 20	14,33 / 28	10,77	3,56	140,32	46,38
	Ximve 20	13,76 / 30	9,95	3,81	120,99	46,33
	Zocor 20	17,92 / 28	14,36	3,56	187,09	46,38
	Ximve 40	23,07 / 30	15,43	7,64	187,63	92,90
Rosuwastatyna	Roswera 5	9,56 / 28	6,89	2,67	89,77	34,79
	Roswera 20	24,35 / 28	13,66	10,69	177,97	139,28
	Zahron 20	29,97 / 56	8,99	20,98	58,56	136,67
Fenofibrat	Lipanthyl 200 M	25,70 / 30	12,17	13,53	147,99	164,52
	Lipanthyl Supra 215	33,81 / 30	15,74	18,07	191,40	219,73
	Lipanthyl 267	33,82 / 30	15,75	18,07	191,52	219,73

Suplement 5. Lista leków stosowanych w leczeniu cukrzycy i zaburzeń węglowodanowych w pacjentów z akromegalią w badanej grupie.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Cena hurtowa za opakowanie/ilość tabletek w opakowaniu [zł/szt.]	Cena po refundacji	Koszt płatnika publicznego	Roczny koszt dla pacjenta	Roczny koszt dla płatnika publicznego
Doustne leki przeciwcukrzycowe						
Metformina	Formetic 500	12,16 / 90	4,09	8,07	16,58	32,71
	Glucophage 500	5,37 / 30	4,81	0,56	58,49	6,81
	Metformax 500	8,27 / 60	3,96	4,31	24,08	26,20
	Siofor 500	15,65 / 120	3,82	11,83	11,61	35,96
	Glucophage 850	13,53 / 60	3,95	9,58	24,02	58,25
	Metformax 850	13,70 / 60	4,12	9,58	25,05	58,25
	Siofor 850	25,55 / 120	5,44	20,11	16,54	61,13
	Glucophage 1000	8,27 / 30	3,96	4,31	48,15	52,41
	Metformax 1000	29,29 / 120	6,40	22,89	19,46	69,59
	Siofor 1000	29,62 / 120	6,40	23,22	19,46	70,59
	Glucophage XR 500	18,82 / 60	14,51	4,31	88,22	26,20
	Metformax SR 500	27,70 / 90	19,63	8,07	79,57	32,71
	Glucophage XR 750	27,97 / 60	19,90	8,07	120,99	49,07
	Glucophage XR 1000	36,97 / 60	25,14	11,83	152,85	71,93
Akarboza	Glucobay 50	39,29 / 90	24,28	15,01	98,41	60,84
Pioglitazon	Pioglitazone 30	51,41 / 28	51,41	0	669,80	0
Gliclazidum	Diaprel MR 30	25,00 / 60	19,97	5,03	121,42	30,58
	Gliclada 30	31,20 / 120	21,14	10,06	64,27	30,58
	Diaprel MR 60	24,82 / 30	19,79	5,03	240,65	61,16
	Gliclada 60	34,27 / 60	24,21	10,06	147,20	61,16
Glimepirid	Glibetic 4	18,51 / 30	8,45	10,06	102,75	122,33
Insuliny						
Insulina aspart	NovoMix 30	136,41 / 1500	42,75	93,66	249,52 ^A	546,67 ^A
	NovoRapid	136,41 / 1500	42,75	93,66	133,08 ^A	291,56 ^A
Insulina glargine	Abasaglar	357,72 / 3000	107,32	250,4	469,80 ^A	1096,15 ^A
	Lantus	198,15 / 1500	72,95	125,2	243,31 ^A	417,58 ^A
	Toujeo	530,33 / 4500	159,10	371,23	180,57 ^A	421,32 ^A
Insulina glulizynowa	Apidra	126,31 / 1500	32,65	93,66	79,40 ^A	227,78 ^A
Insulina ludzka	Gensulin M30	97,66 / 1500	4,00	93,66	36,32 ^A	850,38 ^A
	Gensulin M50	97,66 / 1500	4,00	93,66	22,37 ^A	523,90 ^A

	Gensulin R	97,66 / 1500	4,00	93,66	35,99 ^A	842,79 ^A
	Humulin N	99,67 / 1500	6,01	93,66	36,18 ^A	563,76 ^A
	Humulin R	99,67 / 1500	6,01	93,66	54,08 ^A	842,79 ^A
Insulina ludzka izofanowa	Insulatard	102,92 / 1500	9,26	93,66	2,25 ^A	22,78 ^A
Insulina lizpro	Humalog	133,87 / 1500	40,21	93,66	9,78 ^A	22,78 ^A

A – Do obliczeń wykorzystano średnie dawki stosowane przez pacjentów