

Pegvisomant v léčbě akromegálie

Ivana Ságová^{1,2}, Marián Mokáň², Juraj Payer³, Peter Vaňuga¹

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa

²1. interná klinika UN a JLFUK Martin

³V. interná klinika LFUK a UN Bratislava

Napriek zlepšeniu chirurgických techník, súčasným možnostiam rádioterapie aj vývoju dlhodobo pôsobiacich analógov somatostatínu sa u niektorých pacientov s akromegáliou nepodarí doceliť biochemickú kontrolu ochorenia. Nedosiahnutie optimálnych sérových hodnôt rastového hormónu (RH) a inzulínu podobného rastového faktora-1 (IGF-1) je spojené so zvýšenou morbiditou a mortalitou pacientov s akromegáliou. Antagonista receptora pre RH pegvisomant (PEG) je geneticky upravený analóg RH, ktorý zabraňuje dimerizácii receptora pre RH, t. j. procesu, ktorý je rozhodujúci pre pôsobenie RH na bunkovej úrovni. Efektom liečby je potlačenie produkcie IGF-1. V pilotných štúdiách bola dosiahnutá normalizácia hladín IGF-1 až v 90 % pacientov užívajúcich PEG. Účinnosť PEG v klinickom prostredí je o niečo nižšia, ako sa uvádza v kľúčových štúdiách, napriek tomu PEG normalizuje hladiny IGF-1 v rozsahu 65 až 97 % prípadov. Zriedkavým nežiaducim účinkom liečby môže byť zvýšenie pečenných transamináz. Okrem toho bola v niekoľkých prípadoch opísaná progresia rastu tumoru hypofýzy. V našom prehľadovom článku uvádzame dlhodobé údaje týkajúce sa liečby pegvisomantom, diskutujeme o súvisiacich rizikách a prínosoch liečby.

Kľúčové slová: akromegália, inzulínu podobný rastový faktor 1, pegvisomant, rastový hormón.

Pegvisomant in the treatment of acromegaly

Despite improvements in surgical techniques, current radiotherapy options and development of long-acting somatostatin analogues, biochemical control of acromegaly is not achieved in some patients. The failure to achieve optimal serum growth hormone (RH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels means increased morbidity and mortality of acromegaly patients. The RH receptor antagonist pegvisomant (PEG) is a genetically engineered RH analog that prevents of RH receptor dimerization, i.e. a process that is crucial for the action of RH at the cellular level. The effect of the treatment is suppression of IGF-1 production. In pilot studies, normalization of IGF-1 levels was achieved in up to 90 % of patients receiving PEG. However, PEG efficacy in clinical settings is slightly lower (65 to 97 %) than reported in the key studies. A rare side effect of treatment is elevations of liver transaminases. In addition, pituitary tumor growth progression has been reported in several cases. In this review article, we present long-term data on pegvisomant treatment and discuss its associated risks and benefits.

Key words: acromegaly, insulin-like growth factor 1, pegvisomant, growth hormone.

Úvod

Akromegália je raritné ochorenie charakterizované hypersekreciou rastového hormónu (RH), ktorého najčastejšou príčinou je v 99 % adenóm hypofýzy. Dlhodobá nadprodukcia RH a IGF-1 pri tomto ochorení je spojená so zvýšením morbidity a mortality.

Možnosti liečby akromegálie sú transfenoidálna chirurgia, rádioterapia a medikamentózna liečba. Transsfenoidálna chirurgia je prvotnou terapiou pri liečbe adenómov produkujúcich RH. Kurabilný efekt transfenoidálnej chirurgie je 85 – 90 % pri mikroadenómoch a 65 % pri makroadenómoch hypofýzy (1). Na základe údajov z registra

selárnych tumorov (RESET) sú výsledky úspešnosti chirurgickej liečby na Slovensku a v Českej republike horšie. Normalizácia hladín IGF-1 u pacientov po chirurgickej liečbe po troch mesiacoch bola prítomná v 54,5 % mikroadenómov a 42,4 % makroadenómov (2). Rádioterapia je pre jej oneskorený nástup účinku a riziko hypopituitarizmu indikovaná najmä u pacientov s reziduálnym tumorom hypofýzy pri nedosiahnutí biochemickej kontroly ochorenia počas medikamentózneho liečby.

Medikamentózna liečba zahŕňa somatostatínové analógy (SSA), antagonistu receptora pre RH pegvisomant (PEG) a agonistov dopamínu (DA). Oktreotid a lanreotid, hlavne v ich dlhodobom pôsobiacich formách, sú najpoužívanjšie SSA na liečbu akromegálie. Liečba SSA sa odporúča ako prvolíniová u pacientov s kontraindikáciou chirurgického výkonu. Efekt liečby SSA na normalizáciu hladín RH a IGF-1 sa značne líši medzi jednotlivými štúdiami v rozmedzí 20 – 70 % (3). V nedávnej metaanalýze bol publikovaný účinok SSA na normalizáciu hladín RH v 55 % liečených pacientov a na normalizáciu hladín IGF-1 v 56 % liečených pacientov, bez významného rozdielu medzi jednotlivými typmi SSA (4). Pozitívom liečby SSA je ich efekt na redukcii veľkosti tumoru (4). Pasireotid je novším preparátom SSA, ktorý môže u niektorých pacientov nereagujúcich na oktreotid a lanreotid doceliť dostatočnú biochemickú kontrolu ochorenia (5). V dôsledku inhibície sekrécie inzulínu, inhibície inkretínovej odpovede a len miernej supresie glukagónu pri liečbe pasireotidom je nežiaducim účinkom liečby hyperglykémia (6). Hyperglykémia je reverzibilná a pri prerušení liečby dochádza k jej úprave (6). Agonisty dopamínu (kaberogolín) majú iba obmedzenú účinnosť a často sa používajú ako adjuvantná terapia (5). Ciele liečby aktívnej akromegálie sú trojaké: kontrola hypersekrécie RH a IGF-1, kontrola veľkosti nádoru a optimalizácia kvality života; a mali by sa dosiahnuť s minimom nepriaznivých účinkov.

Pegvisomant (somavert)

Pegvisomant je rekombinantný proteín, ktorý sa štrukturálne podobá ľudskému RH. Objavenie tohto lieku nasledovalo po objasnení vzájomných vzťahov medzi štruktúrou a funkciou RH ako aj jeho receptora (7). Hlavná izoforma RH je zložená zo 191 aminokyselín, má molekulovú hmotnosť 22 kDa a pochádza z dlhšieho prekursorového peptidu (pre-RH) 28 kDa, ktorý je tiež vylučovaný, ale nemá fyziologické funkcie (7). Sekundárna štruktúra RH pozostáva zo 4 stabilizovaných alfa helixov s dvoma disulfidovými mostíkmi, ktorých konfigurácia je nevyhnutná pre interakciu hormónu s jeho receptorom (RRH). RH sa syntetizuje v adenohypofýze a jeho hlavným účinkom je regulácia rastu a diferenciácie. RH má dve odlišné domény (väzobné miesta – jeden a dva), ktoré interagujú s vopred vytvoreným dimérom receptora pre RH na plazmatickej membráne, čím dochádza k spusteniu konformačných zmien potrebných na signalizáciu (8). Afinita RH k väzbového miestu jeden na receptore RH je vysoká, zatiaľ čo afinita miesta dva je nižšia. Po úvodnej interakcii RH s receptorom dochádza k spusteniu intracelulárnej signalizácie, čo vedie k aktivácii alebo inaktivácii génov zodpovedných za pôsobenie RH (8). PEG je analógom RH, ktorý má vo svojej štruktúre zmenenú aminokyselinu (AMK) v pozícii 120. Táto zmena vedie k jeho antagonistickému efektu k RH. Ďalšie zmeny zahŕňujú substitúciu AMK vo väzobnom mieste – doméne jeden, ako aj modifikáciu pridaním

polyetylénglykolovej skupiny (8). PEG vďaka nasledovným zmenám v štruktúre nevyvolá správnu a funkčnú dimerizáciu RRH a jeho aktiváciu. V porovnaní s ľudským RH sa PEG viaže na receptor pre RH s väčšou afinitou ako natívny RH, čím blokuje prenos signálu, čo vedie k zníženiu koncentrácií IGF-1.

PEG bol schválený v Európe v roku 2002 (9) a v USA v roku 2003 (10) pre pacientov s akromegáliou, u ktorých nebolo možné dosiahnuť adekvátnu kontrolu ochorenia operáciou a/alebo rádioterapiou, a/alebo medikamentóznou liečbou. Neskôr bol PEG v USA schválený ako prvolíniová liečba akromegálie v prípade, ak sa chirurgickou liečbou a/alebo rádioterapiou nedosiahne remisia ochorenia, alebo v prípade kontraindikácie k týmto terapeutickým modalitám (10). PEG sa podáva injekčnou formou s. c. v dávkach 10, 15 a 20 mg. Nevýhodou liečby PEG je okrem s. c. aplikácie aj finančná náročnosť.

Účinnosť liečby pegvisomantom

V pilotných štúdiách bola preukázaná viac ako 90 % účinnosť monoterapie PEG na normalizáciu sérových koncentrácií IGF-1 s priemernou dávkou 130 mg týždenne (11). Rýchla normalizácia IGF-1 pri liečbe PEG vedie spätne-väzobne k vzostupu sérových koncentrácií endogénneho RH (12). Zvýšená spätne-väzobná produkcia RH, ako aj napodobňujúci/koncentračný efekt samotnej liečby PEG, robia vyšetrenie koncentrácií RH počas liečby PEG zbytočným. PEG je mutovaná molekula ľudského RH a väčšina komerčných testov nedokáže rozlíšiť PEG od ľudského RH. Pri hodnotení účinnosti liečby PEG sa riadime klinickými prejavmi ochorenia a sérovými koncentraciami IGF-1.

V ďalších prebehnutých štúdiách bola preukázaná o niečo nižšia účinnosť PEG na normalizáciu sérových koncentrácií IGF-1, a to v rozmedzí od 60 do 90 % v porovnaní s pilotnými štúdiami (13, 14, 15, 16, 17). Avšak štúdie uvádzajúce nižšiu účinnosť PEG boli observačné a neboli navrhnuté na hodnotenie účinnosti, ale na posúdenie vedľajších účinkov a bezpečnostných aspektov liečby PEG (14, 15, 16, 17). Tieto štúdie poskytli doplňujúce informácie k údajom o účinnosti preukázaných v placebom kontrolovaných, randomizovaných klinických štúdiách (18). Problémom pri štúdiách hodnotiacich efektívnosť liečby PEG bolo používanie odlišných testov na stanovenie sérových koncentrácií IGF-1 a niekedy dokonca v rámci jednej štúdie. Ďalšou otázkou bolo použitie rôznych kritérií na hodnotenie normality sérových koncentrácií IGF-1 v rámci štúdií.

Konečné výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti liečby PEG priniesla štúdia ACROSTUDY na súbore 2 221 pacientov zo 14 európskych štátov a USA (13, 14, 15, 16, 19, 20, 21). Táto globálna, multicentrická, neintervenčná štúdia u pacientov s akromegáliou na liečbe PEG vznikla v roku 2004 a bola ukončená v decembri 2017. Na začiatku ACROSTUDY malo 11,4 % pacientov sérové koncentrácie IGF-1 v normálnom referenčnom rozmedzí, pričom 88,4 % malo hodnoty IGF-1 nad hornou hranicou normy (22). Po jednom roku liečby PEG dosiahlo normalizáciu IGF-1 53,7 % a po 5 rokoch 63,3 % pacientov (22). Počas ďalších rokov sledovania sa účinnosť liečby PEG pohybovala medzi 63,3 – 79,3 % (22). 62,7 % pacientov dosiahlo normalizáciu IGF-1 v poslednom roku sledovania, pričom normalizácia bola sprevádzaná zvýšením dávky PEG zo 14 mg v prvom roku trvania štúdie na 18, 2 mg v desiatom roku jej trvania (22).

Vplyv PEG na metabolizmus glukózy a lipidov

Pri akromegálii je pomerne často prítomná porucha glukózového metabolizmu, a to porušená glukózová tolerancia, inzulínová rezistencia, hyperinzulinémia, ako aj diabetes mellitus. Medikamentózna liečba akromegálie môže rôznym spôsobom ovplyvňovať metabolizmus glukózy. SSA inhibujú sekréciu inzulínu, zatiaľ čo PEG zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín (23, 24). Niekoľko štúdií preukázalo významné zníženie hladín glukózy nalačno a glykovaného hemoglobínu (HbA1c) pri monoterapii PEG (23, 24, 25). Taktiež štúdie potvrdili pozitívny vplyv PEG na periférnu inzulínovú senzitivitu (26, 27, 28). Do týchto štúdií bola zahrnutá podstatná časť pacientov rezistentných na liečbu SSA, čoho dôsledkom môže zlepšený metabolizmus glukózy pochádzať z lepšej biochemickej kontroly akromegálie a/alebo v dôsledku odstránenia inhibičného účinku SSA na sekréciu inzulínu (28). Pri hodnotení vplyvu PEG na lipidový metabolizmus boli v štúdiách publikované rôzne výsledky. V niekoľkých štúdiách bolo opisované zvýšenie hladín celkového a LDL cholesterolu pri nezmenených sérových koncentráciách triacylglycerolov s poklesom lipoproteínu A (29, 30). Ďalšie štúdie tieto zmeny nepotvrdili (31, 32).

Vplyv PEG na kardiovaskulárny systém

U akromegalikov je častý výskyt artériovej hypertenzie, aterosklerózy, koronárnej choroby srdca, hypertrofie septa, dysfunkcie ľavej komory, valvulopatií aj arytmií. Okrem toho bola pri akromegálii opísaná aj špecifická akromegalicá kardiomyopatia. Liečba PEG vedie k zníženiu krvného tlaku u pacientov s artériovou hypertenziou (33), redukcii arytmií (34) a k zlepšeniu vaskulárnej endotelovej dysfunkcie (35). Dlhodobá monoterapia PEG preukázala zlepšenie akromegalickej kardiomyopatie, a to zmenšením srdcovej hypertrofie, znížením diastolického tlaku zlepšením systolickej funkcie (36). Kuhn s kolektívom vo svojej štúdii potvrdili významne zlepšenie ejekčnej frakcie LK u pacientov, ktorých východisková EF bola $\leq 60\%$ pri dlhodobej liečbe PEG (viac ako 10 rokov) (37). 12-mesačná liečba PEG znižuje podľa nemeckej pozorovacej štúdie Framighamske rizikové skóre (38).

Nežiaduce účinky liečby PEG

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky (NÚ) pri liečbe PEG sú zvyčajne mierne a prechodné. V priebehu ACROSTUDY bolo hlásených 5 567 nežiaducich účinkov u 1 255 pacientov. Iba 613 nežiaducich účinkov sa považovalo za súvisiacich s liečbou. Najčastejšími NÚ súvisiacimi s liečbou PEG ($\geq 1\%$) boli zvýšené hladiny IGF-1 (1,9 %), zvýšenie pečeňových transamináz (1,5 %), lipohypertrofia (1,2 %) a znížené hladiny IGF-1 (1,1 %) (22). Závažné NÚ boli počas štúdie hlásené u 523 pacientov, pričom u 53 pacientov boli považované za súvisiace s liečbou PEG (22). Najčastejšie závažné NÚ súvisiace s liečbou PEG bol recidivujúci (0,4 %; $n = 8$) alebo benígny (0,3 %; $n = 6$) tumor hypofýzy, zvýšené hodnoty pečeňových testov (0,6 %; $n = 14$) a hepatobiliárne ochorenia (0,3 %; $n = 6$). Vysadenie PEG (dočasné, trvalé alebo oneskorené) v dôsledku NÚ súvisiacich s liečbou sa vyskytlo u 1,3 % pacientov a v dôsledku závažných NÚ u 1,3 % pacientov (22). Celkovo bolo hlásených v priebehu celej dĺžky štúdie 87 úmrtí, z ktorých žiadne nesúviselo s liečbou PEG.

Zvýšenie pečeňových transamináz (PT) je najčastejším, prechodným nežiaducim účinkom liečby PEG (12, 14, 22). Zvýšenie pečeňových transamináz (nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy) bolo prítomné počas monoterapie PEG, ako aj pri kombinovanej liečbe SSA + PEG, pričom malo vyššiu incidenciu pri kombinovanej liečbe, a to v rozmedzí od 11 do 15 % (12, 39). V ďalšej štúdii bolo opisované viac ako 3-násobne zvýšenie PT nad hornú hranicu normy (HHN) v 5,2 % pacientov na liečbe PEG (40). Podľa výsledkov z ACROSTUDY malo 3,2 % z 2 221 pacientov hodnotu ALT/AST $> 3 \times$ HHN počas liečby PEG v ktoromkoľvek časovom období (22). Celkovo u 10,1 % pacientov boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace s hepatobiliárnym traktom, pričom v 1,7 % pacientov bola liečba PEG vysadená (22). V celom priebehu ACROSTUDY nebolo prítomné žiadne pečeňové zlyhanie (22). Je však otázne, do akej miery sú relevantné výsledky z ACROSTUDY týkajúce sa zvýšenia pečeňových transamináz na liečbe PEG, pretože pacienti neboli vyšetřovaní ambulantne, systematicky a opakovaným spôsobom, čím mohlo dôjsť k nepovšimnutiu si prechodného zvýšenia PT.

Rozdiely vo výsledkoch v prevalencii zvýšených PT pri liečbe PEG medzi rôznymi štúdiami t. j. 15 %, 5,2 % a 3,2 % možno aspoň čiastočne vysvetliť rôznymi časovými intervalmi v hodnoteniach PT (12, 22, 40). Existujú rôzne rizikové faktory podieľajúce sa na zvýšení PT. Diabetes mellitus 2. typu bol opísaný ako jeden z pridružených rizikových faktorov počas kombinovanej liečby (41). Vo veľkej kohortovej štúdii sa však asociácia nepotvrdila (42). V španielskej štúdii boli preukázané ďalšie rizikové faktory, ako je bežný polymorfizmus (UGT1A1) pri Gilbertovom syndróme a mužské pohlavie (43). Ďalšie štúdie tieto rizikové faktory nepotvrdili (41, 42). Doteraz nebol objasnený mechanizmus vzniku elevácie PT počas liečby PEG, s výnimkou hypotézy, že kombinovaná liečba SSA a PEG zvyšuje množstvo intrahepatálnych lipidov (44).

Zmeny vo veľkosti tumoru hypofýzy

V minulosti boli vznesené obavy týkajúce sa potenciálneho rizika rastu tumoru hypofýzy pri liečbe PEG pri akromegálii. Napriek tomu, že bolo opisované malé množstvo prípadov progresie rastu tumoru hypofýzy v súvislosti s liečbou PEG, doposiaľ neexistuje jasný dôkaz potvrdzujúci priamy vplyv PEG na rast tumoru (15, 39, 41), preto je v súčasnosti možné dospieť k záveru, že PEG neovplyvňuje priebeh rastu nádoru. Keďže PEG je vo väčšine prípadov pridaný ako sekundárna medikamentózna liečba, t. j. u pacientov, u ktorých sa nepodarí dosiahnuť optimálnu kompenzáciu na liečbe SSA, možno týchto pacientov považovať za komplikovanejších v porovnaní s pacientmi na monoterapii SSA. Pri liečbe SSA dochádza k rastu tumoru len v ojedinelých prípadoch, a to pri tumoroch, ktoré neexprimujú somatostatínové receptory (41).

V štúdii Buchfeledera a kol., sa u viac ako 300 pacientov liečených PEG potvrdil malý nárast tumoru hypofýzy iba u 3 z 8 pacientov (15). U ďalších 3 pacientov bol nárast veľkosti tumoru prítomný už pred začatím liečby PEG a u zostávajúcich 2 pacientov došlo k rebound fenoménu po vysadení SSA (15). V španielskej štúdii Marazuela a kol., sa uvádza zväčšenie veľkosti tumoru hypofýzy v 6,7 % (5 z 75) pacientov na liečbe PEG (45). U všetkých pacientov v tejto štúdii bola začatá monoterapia PEG až po vysadení liečby SSA. Hneď po vysadení SSA bola veľkosť nádoru hodnotená pomocou MR. Pacienti, u ktorých došlo

k zvětšení velikosti tumoru, boli liečení analógmi SSA v kratšom období a v minulosti nepodstúpili rádioterapiu (45). Pozorovaný nárast veľkosti tumoru bol vysvetlený rebound fenoménom po prerušení liečby analógom SSA (45). Pokračovanie v liečbe analógmi SSA počas liečby PEG by mohlo byť alternatívou na zabránenie tomuto rebound fenoménu.

Podľa výsledkov z ACROSTUDY malo $\geq 1\times$ realizované MR hypofýzy 1 795 pacientov po začatí liečby PEG a z nich 1 276 (71,1%) nemalo potvrdenú MR vyšetrením žiadnu zmenu veľkosti nádoru hypofýzy (22). Zmeny veľkosti nádoru hypofýzy v porovnaní s východiskovým stavom respektíve posledným MR vyšetrením boli hlásené u 519 pacientov, z toho u 128 (7,1 %) bol popisovaný nárast veľkosti tumoru hypofýzy, u 310 pacientov (17,3 %) redukcia veľkosti a u 81 pacientov (4,5 %) nárast s následnou redukciou veľkosti tumoru hypofýzy (zmeny boli pozorované v rôznych časových intervaloch) (22). Následne boli MR vyšetrenia hypofýzy poslané na základe protokolu štúdie na centrálnu analýzu, aby miestni rádiológovia určili významné zmeny vo veľkosti tumoru. Prehodnotených bolo 264 z 519 pacientov, kde centrálné čítanie, ukázalo nárast veľkosti tumoru hypofýzy u 54 (3 %) pacientov, redukciou veľkosti tumoru hypofýzy u 84 (4,7 %) pacientov, nárast s následnou redukciou veľkosti tumoru hypofýzy u 12 pacientov (0,7 %) pacientov, bez zmeny u 74 (4,1 %) pacientov a nedostatočné údaje u 40 (2,2 %) pacientov.

pacientov. V dôsledku zmien vo veľkosti tumoru hypofýzy bola liečba PEG ukončená v priebehu štúdie v 1,4 % pacientov.

Zhrnutie odporúčaní liečby pri akromegálii

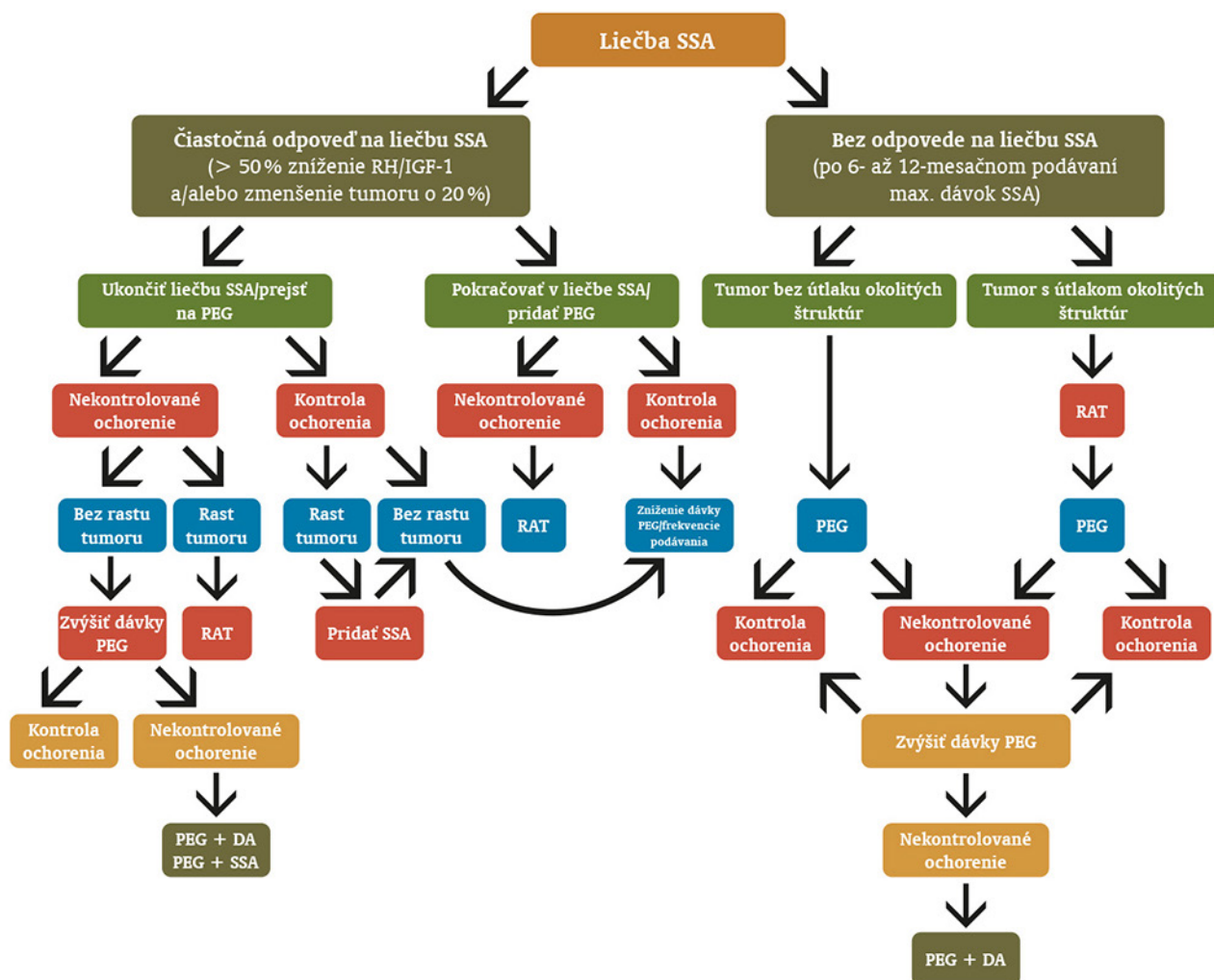
Primárna liečba

Pri liečbe adenómov produkujúcich RH je prvotníovou terapiou transsfenoidálna chirurgia (ideálne vykonaná skúseným chirurgom). Z medikamentózne liečby sú pre pacientov s akromegáliou prvou líniou liečby SSA. Liečba SSA sa odporúča ako primárna u pacientov so zdravotnou kontraindikáciou chirurgického výkonu, pri nesúlase s operačnou liečbou, ako aj v prípade nízkej pravdepodobnosti úspešnosti chirurgickej liečby. PEG nemožno všeobecne odporučiť ako prvotníovú terapiu pri akromegálii. PEG by sa mohol zvážiť ako primárna liečba v prípadoch, keď nie je možná chirurgická liečba a/alebo rádioterapia a liečba SSA pravdepodobne nebude účinná, ako napríklad u pacientov s akromegáliou a McCune Albrightovým syndrómom/empty sellae (46).

Farmakologická liečba prvej línie pooperačne

Prvotníovou liečbou pooperačne sú SSA. Ako prvotníová liečba dopamínovými agonistami (kabergolín) môže byť zvážená u pacientov

Obr. 1. Farmakologická liečba SSA



s miernou akromegáliou (47). Existujú tri okolnosti za ktorých by mohla byť liečba PEG zväžená ako prvolíniová pooperačne:

1. pacienti, ktorí podstúpili predoperačne dostatočne dlhú liečbu SSA (> 3 – 6 mesiacov), ktorá nebola dostatočne účinná pri kontrole RH a IGF-1 a nemajú veľký reziduálny tumor s útlakom okolitých štruktúr (pri debulkingu viac ako 75 % tumoru) (47, 48)

2. pacienti s reziduálnym nádorom, u ktorých sa plánuje podať rádioterapia ako ďalšia terapia (po ožiarení môžu pretrvávajúť zvýšené hladiny IGF-1 dlhší čas do nástupu účinku liečby, ale pravdepodobnosť opätovného rastu nádoru je malá) (48)

3. pacienti s nedostatočne kontrolovaným DM, u ktorých liečba SSA môže potenciálne zhoršiť metabolizmus glukózy (26, 27, 28)

Farmakologická liečba druhej línie

Pacienti bez odpovede na liečbu SSA po dostatočne dlhom (6 až 12-mesačnom) období liečby maximálnymi dávkami SSA by mali prejsť

na monoterapiu PEG (48). Ak sa nedosiahne biochemická kontrola akromegálie, dávka PEG sa má zvýšiť a/alebo sa má podať kombinovaná liečba s DA (obrázok 1). U pacientov, ktorí nedosahujú biochemickú kontrolu ochorenia (48), ale majú zdokumentovanú čiastočnú odpoveď na SSA (50 % zníženie RH a IGF-1 oproti východiskovej hodnote a/alebo zmenšenie nádoru o 20 %), môžu prejsť na monoterapiu PEG alebo kombinovanú liečbu PEG + SSA. Ak kombinácia PEG a SSA nie je účinná, možnou alternatívou môže byť kombinovaná liečba PEG a DA (Obr. 1).

Záver

V posledných rokoch sa menili indikácie, dávkovanie, pokyny na sledovanie pacientov s akromegáliou a boli vyvinuté nové stratégie kombinovaných terapií na zlepšenie ich kompenzácie. PEG je efektívna a bezpečná možnosť liečby pre mnohých pacientov s akromegáliou, ktorí nedosiahnu adekvátnu kontrolu pri liečbe SSA.

LITERATÚRA

- John A Jane Jr., Edward R Laws. Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/>.
- Hána V, Švancara J, Bandúrová L, Brabec P et al. Acromegaly With Cardiomyopathy, Cardiac Thrombus and Hemorrhagic Cerebral Infarct: A Case Report of Therapeutic Dilemma With Review of Literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2015; 13(2): 1-4. RESET: Diagnostic and therapy of acromegaly in Czech and Slovak republics in the 21st century. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa*. 2013;16:219-224.
- Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *European Endocrinology*. 2018;10:57-61.
- Carmichael JD et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1825-1833.
- Gadella MR, Bronstein MD, Brue T et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology*. 2014;2:875-884.
- Kumar N, Shah NL. Pasireotide-induced hyperglycemia. *MOJ Clin Med Case Rep*. 2017;6(2):45-46.
- Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES, Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386:34-45.
- Ross RJM, Leung KC, Maamra M, Bennett W, et al. Binding and functional studies with the growth hormone receptor antagonist B2036-PEG (Pegvisomant), reveal effects of pegylation and evidence that it binds to a receptor dimer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1716-1723.
- Somavert. Summary of product characteristics. Pfizer 1
- Somavert (Pegvisomant) for Injection, for Subcutaneous Use Prescribing Information. New York, NY: Pfizer, 2013.
- Brue T. ACROSTUDY: status update on 469 patients. *Hormone Research* 2009;71: (Supplement 1) 34-38.
- Neggers SJ, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21:129-133.
- Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *European Journal of Endocrinology* 2009;161: (Supplement 1) S19-S24.
- van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97:1589-1597.
- Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179:419-427.
- Brue T. ACROSTUDY: status update on 469 patients. *Hormone Research* 2009;71: (Supplement 1) 34-38.
- Sesmi G, Resmini E, Bernabeu I et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:883-890.
- Gutierrez LP, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson PJ et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *Pharmaco epidemiol Drug Saf*. 2008;17:90-102.
- Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocrine Practice*. 2015;21:264-274.
- Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P et al. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *European Journal of Endocrinology*. 2018;178:321-329.
- Chanson P, Brue T, Delemer B, Caron P et al. Médecins de l'Étude ACROSTUDY. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: the French ACROSTUDY. *Annales d'Endocrinologie*. 2015;76:664-670.
- Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525-538.
- Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to Pegvisomant. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:521-527.
- Urbani C, Sardella C, Calevro A, Rossi G et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2013;169:99-108.
- Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajcic N et al. Comparison of Pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:924-933.
- Lindberg-Larsen R, Møller N, Schmitz O, Nielsen S et al. The impact of Pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1724-1728.
- Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D et al. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2459-2463.
- Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12:418-424.
- Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP et al. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol*. 2002;56:303-311.
- Sesmi G, Fairfield WP, Katznelson L et al. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1692-1699.
- Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL et al. Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3648-3656.
- Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:713-721.
- Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(3):467-477.

34. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *Eur J Endocrinol*. 2012;168(1):15-22.
35. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G et al. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(9):663-670.
36. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):476-482.
37. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):693-702.
38. Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M, Galderisi M et al. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine*. 2016;55:872-884.
39. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:325-333.
40. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75-82.
41. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA et al. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4598-4601.
42. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW et al. Long term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3644-3652.
43. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1 *28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2147-2154.
44. Madsen M, Krusenstjerna-Hafstrom T, Moller L et al. Fat content in liver and skeletal muscle changes in a reciprocal manner in patients with acromegaly during combination therapy with a somatostatin analog and a GH receptor antagonist: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1227-1235.
45. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E251-E259.
46. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A et al. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5471-5477.
47. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1325-1335.
48. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509-1517.
49. Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz P et al. Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(10):1017-30.