

Současnost a perspektivy léčby akromegalie

Václav Hána

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Akromegalie je vzácné onemocnění způsobené nadprodukcí růstového hormonu, které zhoršuje kvalitu života a významně zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientů. Moderní specializovaná operační léčba, radiochirurgie, radio-terapie a farmakoterapie zásadně zlepšily terapeutické možnosti a perspektivu pacientů. Současné léčebné modal-ity umožňují individuálně volit optimální postup pro konkrétního pacienta a dosáhnout inaktivity akromegalie. Farmaceutický průmysl připravuje nové formy podání užívaných účinných látek i koncepčně nové formy medika-mentózní léčby (např. oktreotid v kapslích, CAM2029, Somatoprim, ATL1103).

Klíčová slova: akromegalie – analoga somatostatinu – kabergolin/carbegolin – léčba – nové léky – pegvisomant

Current and future therapy of acromegaly

Summary

Acromegaly is a rare disease caused by overproduction of growth hormone, which significantly worsens quality of life and increases morbidity and mortality of patients. Modern specialized surgery, radiosurgery, radiotherapy and pharmacotherapy substantially improved therapeutical possibilities and the perspective of patients. Current thera-peutic modalities enable to create individually tailored therapy for the specific patient and suppress the acromegalic activity. Novel forms of currently used active substances and even conceptually new forms of pharmacotherapy are under preparation and testing (eg. octreotide in capsules, CAM2029, Somatoprim, ATL1103).

Key words: acromegaly – cabergoline – new drugs – pegvisomant – somatostatin analogs – therapy

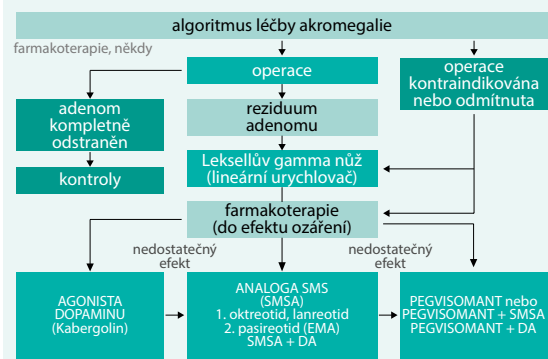
Úvod

Akromegalie je závažné vzácné onemocnění, způsobené nadprodukcí růstového hormonu (GH – growth hormone). Prevalence onemocnění se pohybuje okolo 100 osob na 1 milion obyvatel. Téměř vždy je onemocnění způsobeno adenomem hypofýzy a jen zcela výjimečně má jinou pří-činu (Mc Cuneův-Albrightův syndrom, extrahypofyzární nádor produkující GH nebo GH-RH (growth hormone relea-sing hormone) a karcinom hypofýzy jsou extrémně vzácné). Hypofyzární adenom produkuje autonomně růstový hormon a v přibližně 30 % bývá přítomna kosekrece i dal-šího hypofyzárního hormonu, nejčastěji prolaktinu a výji-mečně i TSH. Adenomy jsou v 95 % případů sporadické a jen v 5 % se vyskytují v rámci některého z familiárních syndromů.

Diagnóza akromegalie bývá u většiny pacientů stano-vena obvykle až po několika letech trvání onemocnění, když má nádor v 75–80 % případů charakter makro-adenomu (> 1 cm alespoň v jednom rozměru) a když bývají příznaky onemocnění již výrazněji rozvinuté [1]. Nadbytek GH a jím stimulovaného inzulínu-podobného faktoru 1 (IGF1), který je významným mediátorem pů-sobení GH (kromě přímého působení GH) na tkáně, má dopad na celou řadu orgánů s odpovídajícími klinickými

projevy. Neléčené onemocnění výrazně zvyšuje morbi-ditu, zhoršuje kvalitu života, zvyšuje mortalitu zejména na kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění a zkracuje délku života přibližně o 10 let [2]. Nádor svou velikostí může též působit lokální příznaky jako poruchy zorného pole při supraselární propagaci s útlakem optic-

Schéma. Současný algoritmus léčby akromegalie v České republice



DA – dopaminergní agonista SMSA – analoga somatostatinu

kých nervů, bolesti hlavy, diplopii při porušení okohybných nervů a výjimečně při mimořádně velkém tumoru i hydrocefalus a epilepsii. Poškození zdravé hypofýzy nádozem vede k rozvoji hypopituitarizmu parciálního nebo úplného (panhypopituitarizmu).

Léčba akromegalie

Cílem léčby akromegalie je normalizace koncentrace GH nebo případně zablokování působení GH na cílové tkáni a odstranění nebo zmenšení adenomu. Optimální je situace, při níž se těchto cílů dosáhne bez dalšího poškození zdravé části hypofýzy. Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů je v době diagnózy onemocnění již přítomen makroadenom, který často není možné celý odstranit, je léčba komplikovanější a vyžaduje obvykle multimodální terapeutický přístup (schéma).

Chirurgická léčba

Nejrychlejším a neúčinnějším způsobem léčby je **operační** odstranění celého adenomu hypofýzy a operace je doporučována jako primoterapie [3]. Není-li možný radikální výkon, pak je cílem maximální zmenšení adenomu s podstatným snížením koncentrací GH a IGF1 v cirkulaci. Na specializovaných pracovištích je dosahováno normalizace IGF1 po operaci adenomu hypofýzy, pokud hodnotíme všechny operované pacienty neselektovaně, v 61 % případů (hodnoceno z našeho souboru celkem 105 pacientů; 16 pacientů s mikroadenomy). U mikroadenomů bylo v našem souboru dosaženo radikální resekce v 75 % a u makroadenomů v 58,4 %. V případech, v nichž lze z předoperačního vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) předpokládat radikální resekci (v našem souboru 80 pacientů), je dosaženo pooperačního vyhasnutí aktivity akromegalie v 77,5 % případů. V případech, v nichž lze z MRI nálezu předpokládat, že radikální výkon vzhledem k šíření expanze není možný, je dosaženo radikální resekce zcela výjimečně – v naší sestavě 25 pacientů u 2 (8 %) [4]. Nicméně, i v případech, v nichž není nádor odstraněn celý a je dosaženo významného debulkingu, je operace významným přínosem. Výrazná redukce tumorózní masy vytváří lepší podmínky pro uplatnění následné **radiochirurgie** nebo **radioterapie** a současně farmakoterapie [5,6]. Pokud nebyl hypofyzární adenom odstraněn celý a jsou pro to vhodné podmínky, reziduum tumoru ozáříme gama nožem. Použití gama nože není možné, pokud se jedná o nádor příliš velký (> 2,5 cm), v kontaktu nebo příliš blízko u optiků (< 2 mm) nebo když pacient nemůže podstoupit magnetickou rezonanci, která se užívá k zaměření paprsků záření (např. při zavedeném kardiostimulátoru atd.). Nelze-li aplikovat radiochirurgii gama nožem, pak nádor ozáříme nejčastěji frakcionovaně lineárním urychlovačem případně ve specifických situacích protonovým zářením [7,8]. Efekt ozáření se projeví nejdříve v průběhu následujících měsíců až let. V naší sestavě dosáhla polovina pacientů vyhasnutí aktivity akromegalie přibližně za 5 let [9]. Do uplatnění plného efektu ozáření je nutné potlačit aktivitu akromegalie (GH, IGF1) farmakoterapií.

Farmakoterapie

Ve farmakoterapii máme v současnosti v rutinní praxi k dispozici 3 skupiny léků.

První skupinu tvoří **dopaminergní agonisté** a z nich především kabergolin. Výhodou kabergolinu je perorální podání, velmi dobrá snášenlivost léku s minimem vedlejších účinků a nízká cena. Nevýhodou je jeho malá účinnost. Ve studiích se ukázalo, že nejlepší výsledky je dosaženo u pacientů s nízkou hormonální aktivitou. U pacientů s IGF1 pod 1,5násobek horní hranice normy bylo dosaženo normalizace IGF1 až v 50 % [10]. V rutinní praxi při neselektované populaci pacientů lze očekávat normalizaci parametrů aktivity akromegalie kabergolinem mnohem nižší (odhadem do 10 %). Nicméně i při celkově nízké účinnosti z hlediska celé skupiny pacientů s akromegalií je kabergolin v případě účinnosti u daného pacienta léčbou pro pacienta velmi výhodnou umožňující individualizovanou dobře snášenou léčbu. Je proto vhodné účinnost kabergolinu vyzkoušet dříve, nežli přistoupíme k jiným formám farmakologické léčby, a to zvláště u pacientů s relativně mírnou hormonální aktivitou.

Druhou skupinou léků, které také působí přímo na buňky hypofyzárního adenomu, jsou **analogy somatostatinu** (SMSA). Kromě dominantního centrálního účinku je známo, že SMSA inhibují i tvorbu IGF1 na úrovni hepatocytu [11]. V této skupině jsou rutinně v ČR používány v současnosti oktreotid a lanreotid ve formě preparátů s pomalým uvolňováním (Sandostatin LAR Novartis a Somatuline Autogel Ipsen). Oktreotid a lanreotid působí především na somatostatinové receptory (SMSR) 2., a méně 3. a 5. typu. Injekce jsou aplikovány převážně v 4týdenním intervalu, ale podle odpovědi laboratorních parametrů aktivity onemocnění na léčbu (IGF1, GH) je někdy nutné interval zkrátit, a jindy je naopak možné interval prodloužit na 6–8 týdnů. Účinnost obou těchto preparátů v léčbě akromegalie je srovnatelná [12]. Plné normalizace parametrů aktivity akromegalie (GH, IGF-1) podle přísných kritérií je při léčbě SMSA dosaženo v přibližně 25 % neselektované populace pacientů s akromegalií [13]. V jiném hodnocení účinnosti se uvádí zhruba u třetiny úplné potlačení aktivity akromegalie, u třetiny parciální a u třetiny nedostatečný efekt. Oba tyto preparáty působí kromě potlačení aktivity akromegalie i zmenšení rezidua adenomu – o více než 20 % u 75 % [14].

Nově je v této skupině registrován pasireotid (Signifor LAR Novartis), který prokázal ve studiích větší účinnost ve srovnání s oktreotidem. Bylo dosaženo normalizace IGF1 u 38,6 % pacientů léčených pasireotidem LAR proti 23,6 % léčených oktreotidem LAR [15]. Pokles GH byl podobný po pasireotidu i oktreotidu. Přesný mechanismus, který by vysvětlil výraznější supresi IGF1 při pasireotidu, není zcela jasný. Mohl by se podílet výraznější inhibiční vliv pasireotidu na sekreci inzulinu. Pasireotid má jiné spektrum afinity k somatostatinovým receptorům než oba výše zmíněné analogy. Má 40krát vyšší afinitu k SMSR5, 30krát k SMSR1 a 5krát k SMSR3, ale nižší afinitu k SMSR2. Jeho nevýhodou jsou vedlejší účinky, především výrazně vyšší výskyt hyperglykemie –

při pasireotidu v 57 % proti 22 % při oktreotidu LAR [15]. To je způsobeno výraznější supresí sekrece inzulinu, jen mírnou supresí glukagonu a sníženou odpovědí inkretinů (GLP1 a GIP) při léčbě pasireotidem. V léčbě hyperglykemie při pasireotidu se proto doporučuje podání gliptinů nebo DPP4 inhibitorů [16,17]. Ke kompenzaci hyperglykemie přispívá i léčba metforminem.

Třetí skupinu farmak v léčbě akromegalie představuje **blokátor receptorů pro GH** – pegvisomant (Somavert Pfizer). Na rozdíl od prvních 2 skupin léků, které ovlivňují buňky adenomu, působí pegvisomant v cílových tkáních. Blokuje účinek růstového hormonu na úrovni receptoru GH. Pegvisomant je modifikovaná molekula růstového hormonu, která se v jednom místě pevně váže na receptor GH a blokuje účinnou dimerizaci receptorů GH, která je nezbytná pro aktivaci další kaskády dějů nutných k účinku GH v cílových tkáních. Účinnost pegvisomantu je vysoká (ve studiích přes 90 %) a závisí na výši podané dávky [18]. V každodenní praxi se ukázalo, že dávkování není vždy adekvátně zvýšeno a plně kontrolovaná aktivita akromegalie byla jen u 63 % pacientů [19]. Při léčbě pegvisomantem je výhodné podání v kombinaci s SMSA, kdy se využije synergistického potlačení aktivity akromegalie působením obou preparátů na různých úrovních [20]. U pegvisomantu se setkáváme s těmito vedlejšími účinky – elevace v jaterním souboru (ve velké observační studii ACROSTUDY do 3 %), lipodystrofie, lipohypertrofie, při velmi nízkých koncentracích IGF1 mohou být až známky deficitu GH. Pokud byl pozorován růst rezidua adenomu hypofýzy, jednalo se ve většině případů o rebound fenomen po vysazení SMSA při jeho nedostatečném efektu.

Při nedostatečném efektu léčby jedním preparátem bývá farmakologická léčba kombinována s preparátem z druhé skupiny (D2 agonista + SMSA; D2 agonista + pegvisomant; SMSA + pegvisomant).

Perspektivy léčby akromegalie

Současný farmakologický výzkum vyvíjí nová farmaka k léčbě akromegalie. Jednou cestou je vývoj nových aplikačních forem stávajících účinných látek – oktreotidu a lanreotidu a druhou cestou vývoj nových účinných látek [21,22].

Nové aplikační formy současných analogů somatostatinu

Subkutánní aplikace oktreotidu – CAM2029

Vyvíjený preparát pod označením CAM2029 obsahuje oktreotid, který se postupně uvolňuje z tekutých krytalů, a má tedy depotní charakter. Účinná látka je uložena v nanostrukturách. Aplikuje se injekčně v podobě subkutánních předplněných injekcí. Jeho výhodou se jeví lepší biologická dostupnost s kontinuálním uvolňováním oktreotidu, rychlejší nástup a příjemnější aplikace malého objemu tenkou jehlou ve srovnání s dosud nutnými silnými jehlami. Umožnil by i vlastní aplikaci a uchovávání v pokojové teplotě.

Klinická zkoušení fáze 1 již proběhla a nyní probíhá fáze 2, ve které je porovnávána subkutánní aplikace CAM2029

à 2 nebo 4 týdny u pacientů s akromegalií a neuroendokrinními tumory proti Sandostatin® LAR, Novartis.

Subkutánně implantované kapsle oktreotidu

Jako další aplikační forma SMSA je vyvíjena kapsle s pomalým uvolňováním oktreotidu k subkutánní implantaci. Výhodou by mohla být aplikace kapsle à 6 měsíců. Proběhly studie fáze 2 a 3, během nichž byl srovnáván biochemický efekt a bezpečnostní profil během 24 týdnů v porovnání s léčbou měsíčně aplikovaného oktreotidu LAR. Efektivita i bezpečnostní profil byly obdobné [23]. Program vývoje byl dle dostupných informací pozastaven (Endo Pharmaceuticals, Philadelphia, U. S.), ale další vývoj se předpokládá.

Perorálně podávaný oktreotid v kapslích – Octreolin

Za fyziologických okolností je oktreotid po požití vstřebáván do cirkulace v jejunu, ale bariéra gastrointestinálního traktu brání jeho resorpci, takže se vstřebá jen minimální množství. Při podání oktreotidu ve speciálních kapslích označovaných TPE (transient permeability enhancer; obsahují sůl mastné kyseliny o střední délce sodium kaprylát a inertní excipienty spolu s oktreotidem v olejové suspenzi) dochází k přechodnému otevření těsných mezibuněčných spojení (tight junctions) a většímu přechodu oktreotidu do cirkulace, čímž je dosaženo účinných koncentrací. Zvýšená mezibuněčná permeabilita je limitována časem (1–2 hod) a velikostí molekul. Výrazně lepší efekt byl pozorován při podání nalačno, bez inhibitorů protonové pumpy.

Proběhly již zkoušky fáze 3. Ve studii byl posuzován efekt oktreolinu (Octreolin cps), proti injekčnímu oktreotidu. U 85 % byla zachována kontrola aktivity akromegalie ve srovnání s injekčním oktreotidem podávaným v předchozí fázi zkoušení [24]. Výhodou této formy aplikace je vyloučení injekčního podání a dále by mohlo jeho podání zmírnit průlomové potíže ke konci efektu injekčního podání SMSA. Profil vedlejších účinků je obdobný jako u i. m. podání oktreotidu s výjimkou obtíží v místě vpichu.

Octreolin zatím nemohl být uveden do praxe, protože FDA v dubnu roku 2016 preparát neschválila a vyžádala provedení další studie (nová aplikační forma již byla ve FDA schválena v roce 2015). V Evropské unii je zkoušení preparátu ve fázi 3 klinických studií.

Nové preparáty

Analog somatostatinu označený DG3173, Somatoprím (Aspireo Pharm)

Tento nově vyvíjený analog somatostatinu je heptapeptid, který má vysokou afinitu k SMSR-2, SMSR-4 a SMSR-5 a farmakokinetický profil podobný oktreotidu. Je vysoce selektivní v supresi sekrece GH a vykazuje minimální inhibiční efekt na inzulin [25]. Studie in vitro ukazují na větší účinnost než oktreotid. Lepší odpověď byla pozorována in vitro u tumorů s řídkými granulacemi. Studie fáze 1 ukázala menší účinek DG3173 na sekreci inzulinu a glukagonu a na koncentrace glukózy ve srovnání

Tab. Přehled aktuálně užívaných i vyvíjených preparátů k léčbě akromegalie

látka	charakteristika a způsob aplikace	dostupnost
látky blokující sekreci GH		
kabergolin	afinita k D2 receptorům p. o.	v klinické praxi
lanreotid depot	afinita k SMSR2 a SMSR3, SMSR5 s. c.	v klinické praxi
oktreotid LAR	afinita k SMSR2 a SMSR3, SMSR5 i. m.	v klinické praxi
pasireotid LAR	afinita k SMSR 5, SMSR1, SMSR3, SMSR2 i. m.	v klinické praxi
oktreotid kapsle	oktreotid + TPE afinita k SMSR 2 a SMSR 3, SMSR 5 p. o. 2krát denně	studie fáze 3
CAM2029	oktreotid v tek. krystalech s. c. injekce v rozmezí asi 4 týdnů	studie fáze 2
DG3173 (Somatoprim)	afinita k SMSR2, SMSR4, SMSR5, selektivní GH suprese s. c. injekce v rozmezí asi 4 týdnů	studie fáze 2
látky blokující účinek GH		
pegvisomant	blokáda receptoru GH s. c. injekce 1krát denně	v klinické praxi
ATL1103	antisens oligonukleotid receptoru GH s. c. injekce asi 2krát týdně	studie fáze 2

SMSR – receptor somatostatinu

s oktreotidem i při užití vyšších dávek [26]. V současnosti probíhá klinické zkoušení fáze 2 u dosud neléčených pacientů s akromegalií. V listopadu roku 2015 získal Somatoprim statut Orphan Drug pro akromegalii v Evropské unii.

Inhibitor sekrece odvozený od botulotoxinu – SXN101959

Je to rekombinantní protein tvořený chimérou domény vázící se na receptor releasing hormonu GH (GHRH) a endopeptidázové domény botulotoxinu. Váže se na GHRH receptor na somatotropních buňkách hypofýzy, je internalizován a následně štěpí proteiny, které jsou důležité pro exocytózu GH z granul buněk. In vivo u potkanů inhibuje syntézu, skladování a sekreci GH a tím snižuje i IGF-1 [27].

Antisens oligonukleotid RNA – ATL1103 (COR-004)

Antisens oligonukleotidy jsou navrženy tak, aby se specificky vázaly na komplementární mRNA a snižovaly tvorbu jejího peptidového produktu. Oligonukleotid 2. generace ATL1103 obsahuje 20 nukleotidů, je namířený proti mRNA receptoru pro GH a aktivuje ribonukleázu H, která vzniklý komplex štěpí. Tím klesá tvorba receptorů pro GH v játrech a následně se snižuje tvorba IGF-1 v játrech a tím se oslabí působení ve tkáních. Účinnost potvrzuje i pozorovaný pokles vazebného proteinu GH, který tvoří extracelulární část receptoru GH.

Ve studii fáze 2 u pacientů s akromegalií při aplikaci injekcí 2krát týdně došlo k poklesu IGF-1 o 26 % (byla

potvrzena závislost poklesu na dávce). Současně byl pozorován vzestup GH během studie. U více než 85 % pacientů byla pozorována mírná až střední reakce v místě vpichu. Reakce typu „flu-like“ se nevyskytly. Současné výsledky je možné brát jako potvrzení konceptu účinnosti antisens nukleotidů namířených proti receptoru GH u pacientů s akromegalií, i když zatím nelze říci, zda tato cesta představuje nějakou výhodu oproti pegvisomantu. V plánu je provedení studie s vyšším dávkováním, která by měla ukázat, zda podání vyšších dávek přinese lepší účinnost, aniž by se zhoršil bezpečnostní profil [28].

Přehled zmíněných preparátů užívaných v současnosti k léčbě akromegalie je uveden v tab.

Závěr

Akromegalie je vzácné onemocnění, které neléčené významně zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientů. Moderní specializovaná operační léčba, radiochirurgie, radio-terapie a farmakoterapie zásadně zlepšily osud pacientů s akromegalií. Současné léčebné možnosti umožňují individuálně volit optimální postupy pro konkrétního pacienta. I když se zatím volba terapie opírá především o klinickou zkušenost, je možné předpokládat, že časem bude naše rozhodování podloženo novými molekulárně biologickými objevy. Farmaceutický průmysl připravuje nové formy podání stávajících účinných látek i koncepčně nové formy léčby.

Literatura

- Hána V, Švancara J, Bandúrová L et al. Registr selárních tumorů – RESET: diagnostika a léčba akromegalie v České a Slovenské republice v 21. století. DMEV2013; 16(4): 219–224. Dostupné z WWW: <http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2013/04/04_hana.pdf>.
- Rajasooriya C, Holdaway IM, Wrightson P et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41(1): 95–102.
- Katznelson L, Laws jr. ER, Melmed S et al. Acromegaly: an Endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(11): 3933–3951. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2700>>.
- Netuka D, Májovský M, Masopust V et al. Intraoperative MRI during endoscopic transsphenoidal surgery of growth hormone-secreting pituitary adenomas. World Neurosurg 2016; 91: 490–496. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.094>>.
- Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. Eur J Endocrinol 2005; 152(1): 61–66.
- Colao A, Attanasio R, Pivonello R et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(1): 85–92.
- Rowland NC, Aghi MK. Radiation treatment strategies for acromegaly. Neurosurg Focus 2010; 29(4): E12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3171/2010.7.FOCUS10124>>.
- Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 90(3): 532–539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.068>>.
- Ježková J, Marek J, Hána V et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64(5): 588–595.

10. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2443>>.
11. Pokrajac A, Frystyk J, Flyvbjerg A et al. Pituitary-independent effect of octreotide on IGF1 generation. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(4): 543–548. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0822>>.
12. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2957–2968. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0027>>.
13. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nature Rev Endocrinol* 2014; 10(4): 243–248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>>.
14. Mercado M, Borges F, Bouterfa H et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2007; 66(6): 859–868.
15. Colao A, Bronstein MD, Freda P et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 791–799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2480>>.
16. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K et al. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(3): 458–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.011>>.
17. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3446–3453. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1771>>.
18. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358(9295): 1754–1759.
19. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1589–1597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2508>>.
20. Neggers SJ, Kopchick JJ, Jørgensen JO et al. Hypothesis: Extra-hepatic acromegaly: a new paradigm? *Eur J Endocrinol* 2011; 164(1): 11–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0969>>.
21. Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(2): 90–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.196>>.
22. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 227–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S77999>>.
23. Chieffo C, Cook D, Xiang Q et al. Efficacy and safety of an octreotide implant in the treatment of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10): 4047–4054. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2262>>.
24. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4): 1699–1708. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4113>>.
25. Afargan M1, Janson ET, Gelerman G et al. Novel long-acting somatostatin analog with endocrine selectivity: potent suppression of growth hormone but not of insulin. *Endocrinology* 2001; 142(1): 477–486.
26. Plöckinger U, Hoffmann U, Geese M et al. DG3173 (somatoprim), a unique somatostatin receptor subtypes 2-, 4- and 5-selective analogue, effectively reduces GH secretion in human GH-secreting pituitary adenomas even in Octreotide non-responsive tumours. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2): 223–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0737>>.
27. Somm E, Bonnet N, Zizzari P et al. Comparative inhibition of the GH/IGF-I axis obtained with either the targeted secretion inhibitor SXN101959 or the somatostatin analog octreotide in growing male rats. *Endocrinology* 2013; 154(11): 4237–4248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1427>>.
28. Trainer PJ, Newell-Price J, Ayuk J et al. A Phase 2 study of antisense oligonucleotide therapy directed at the GH receptor demonstrates lowering of serum IGF-I in patients with acromegaly. [abstract OR09-1]. Presented at the Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Exposition (2015). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.GP.19.10>>.

prof. MUDr. Václav Hána, CSc.

✉ vhana@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 15. 8. 2016

Přijato po recenzi 1. 9. 2016