



## Pegvisomant — antagonist receptoru hormonu wzrostu w leczeniu akromegalii

Pegvisomant — growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly

Wojciech Zgliczyński, Piotr Zdunowski

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

### Streszczenie

**Wstęp:** Pegvisomant, zmodyfikowany genetycznie oraz chemicznie analog hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) jest antagonistą receptora hormonu wzrostu. Stanowi nową alternatywę w farmakologicznym leczeniu akromegalii. Mechanizm jego działania polega na kompetycyjnym blokowaniu wpływu endogennego hormonu wzrostu. W niniejszej pracy przedstawiono pierwsze w Polsce doświadczenia z zastosowania pegvisomantu w leczeniu akromegalii.

Celem pracy była ocena skuteczności pegvisomantu u chorych z czynną akromegalią po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, leczonych nieskutecznie oktreotydem LAR (OCTR-LAR) — analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu.

**Materiał i metody:** Materiał stanowiło 10 chorych (6 mężczyzn i 4 kobiety) w wieku 24–48 lat z czynną akromegalią, wybranych spośród grupy 27 pacjentów po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, u których oktreotydem LAR niedostatecznie kontrolował przebieg choroby.

Do grupy otrzymującej pegvisomant (PEG) zakwalifikowano 5 chorych ze współwystępującymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Do grupy kontrolnej otrzymującej oktreotydem LAR (OCTR-LAR) wybrano 5 pacjentów, odpowiadających pod względem: płci, wieku, dotychczasowego leczenia, stężenia IGF-1 i GH. Pacjenci z grupy PEG przez okres 12 tygodni otrzymywali pegvisomant w dawce 10 mg/d, przez następne 8 tygodni pegvisomant łącznie z oktreotydem LAR 30 mg co 4 tygodnie, a na koniec badania sam oktreotydem LAR w niezmienionej dawce. Pacjenci z grupy OCTR-LAR przez cały ten okres otrzymywali oktreotydem LAR 30 mg co 4 tygodnie. Skuteczność leczenia oceniano w oparciu o badanie kliniczne oraz stężenia IGF-1, glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>).

**Wyniki:** Pegvisomant już w pierwszym tygodniu leczenia spowodował w wszystkich szybki spadek stężenia IGF-1 — o średnio 40,5% (z 1270 ± 229 do 759 ± 223 ng/ml; p = 0,04) już w pierwszym tygodniu leczenia. Dalsze stosowanie pegvisomantu poprawiało jego skuteczność. Po 12 tygodniach stężenia IGF-1 były istotnie niższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak również w stosunku do grupy kontrolnej (604 vs. 1270 p < 0,02 oraz 604 vs. 1330 p < 0,02). W trakcie leczenia pegvisomantem zanotowano znacząco poprawę parametrów wyrównania cukrzycy: spadek glikemii na czczo, spadek stężenia HbA<sub>1c</sub> oraz zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę. Nie zanotowano działań niepożądanych.

**Wnioski:** Pegvisomant — antagonist receptoru GH skutecznie obniża stężenie IGF-1 i prowadzi do poprawy klinicznej u chorych z akromegalią po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, leczonych nieskutecznie analogami somatostatyny. Istotnie poprawia też przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Powinien być szczególnie zalecany u chorych z nieskutecznie dotychczas leczoną akromegalią i z czynną cukrzycą.

(Endokrynol Pol 2007; 58 (5): 408–416)

**Słowa kluczowe:** akromegalia, pegvisomant, cukrzyca



Dr med. Piotr Zdunowski  
Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego  
Kształcenia Podyplomowego  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
faks: (022) 834 31 31  
e-mail: pioz@cmkp.edu.pl

**Abstract**

**Introduction:** Pegvisomant, growth hormone (GH) antagonist is a new perspective in the treatment of acromegaly. Pegvisomant interferes with GH action by competitive binding to receptor and blocking signal transduction. We present first experiences with treatment acromegaly with pegvisomant in Poland.

Aim of the study was to assess pegvisomant efficacy in treatment patients with persistent acromegaly after transsphenoidal surgery and unsatisfactory disease control with somatostatin analogue octreotide (OCTR).

**Material and methods:** Material consisted of 10 patients (6 M, 4 F) aged 24–48 with active acromegaly, after neurosurgery, in which OCTR was ineffective in disease control. Patients with glucose metabolism disturbances were assigned to group receiving PEG. Controls were matched for age, sex, disease history, GH and IGF-1 levels. Patients received pegvisomant throughout 12 weeks, then combined therapy with PEG and OCTR-LAR was started for 8 weeks and then OCTR-LAR alone was given for next 8 weeks. Controls were medicated with OCTR-LAR 30 mg each 4 weeks during study. Clinical symptoms and IGF-1 level, fasting glucose and HbA1c was measured to assess treatment efficacy.

**Results:** Pegvisomant reduced IGF-1 after first week of therapy from  $1270 \pm 229$  to  $759 \pm 223$  (40%,  $p < 0.04$ ). Prolonged therapy led to further IGF-1 decrease. After 12 weeks of treatment IGF-1 was significantly lower in comparison to initial as well as to controls ( $604 \mu\text{g/l}$  vs. 1270 and 1330, respectively,  $p < 0.02$ ). Combined therapy with PEG and OCTR-LAR was not superior to PEG alone.

During treatment with pegvisomant improvement of glucose metabolism was seen, as well as decrease in insulin doses required. No adverse events was recorded.

**Conclusions:** Pegvisomant — GH receptor antagonist — effectively lowers IGF-1 concentration and improves disease control in patients with acromegaly after unsuccessful surgery and with octreotide unresponsiveness. Significantly improves glucose metabolism. Pegvisomant is indicated in patients with active acromegaly after standard treatment failure, especially in cases of coexistent diabetes mellitus.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (5): 408–416)

**Key words:** acromegaly, pegvisomant, diabetes

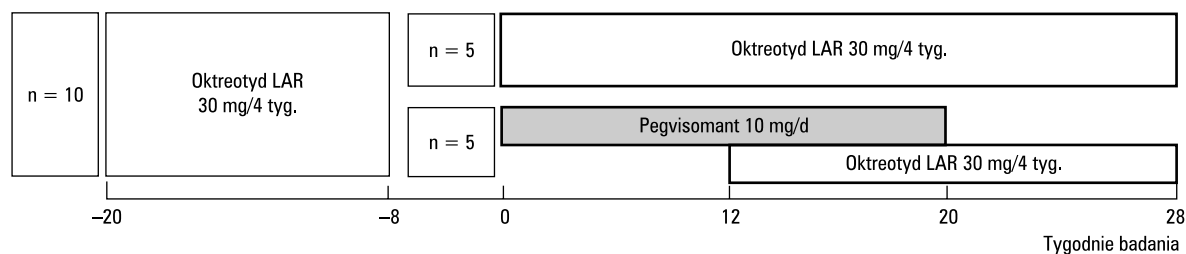
**Wstęp**

Nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), klinicznie ujawniające się jako akromegalia, prowadzi do licznych i ciężkich powikłań ogólnoustrojowych. Najczęstszą przyczyną zwiększonej śmiertelności chorych z akromegalią są powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego [1]. Dodatkowo, pacjenci obciążeni są stale postępującymi zmianami zwyrodnieniowo-wytwórczymi układu kostno-stawowego, zaburzeniami oddychania z zespołem obturacyjnego bezdechu w czasie snu, neuropatiami z zespołem cieśni nadgarstka. Prowadzi to do istotnego pogorszenia jakości życia. Prospektywne obserwacje potwierdzają 2,5-krotnie większą śmiertelność i średnio o 10 lat krótszy okres przeżycia chorych z czynną akromegalią [1, 2].

Wiadomo, że normalizacja GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), bez względu na zastosowaną metodę leczenia, zmniejsza umieralność chorych z akromegalią do poziomu populacji zdrowych oraz zmniejsza częstość występowania innych powikłań, prowadząc do poprawy jakości życia.

Aktualnie zalecany w Polsce algorytm postępowania w akromegalii precyzuje i ujednocza zasady postępowania w przypadku rozpoznania akromegalii [3, 4]. Podstawową metodą leczenia jest przezklinowa, selektywna resekcja guza przysadki — najczęstszej przyczyny akromegalii. Niestety, ze względu na wciąż spóźnioną wykrywalność choroby, pacjenci trafiają do ośro-

ków wyspecjalizowanych w leczeniu akromegalii dopiero po wielu latach trwania procesu chorobowego. Wtedy gruczolak przysadki wykazuje już znaczne rozmiary i ekspansję pozasiodłową, a wieloletni przebieg choroby prowadzi do licznych powikłań pogarszających rokowanie. Pewną nadzieję na poprawę skuteczności leczenia neurochirurgicznego wiąże się z zaleceniem przedoperacyjnego stosowania analogów somatostatyny, które u około połowy chorych zmniejszają guz przysadki, a u około 3/4 leczonych prowadzą do poprawy klinicznej i lepszego rokowania powodzenia operacji [5–7]. Mimo to skuteczność leczenia operacyjnego sięga około 68% [8]. Przetrwaly proces chorobowy w przypadku nieskutecznej operacji prowadzi do dalszego pogłębienia się niekorzystnych zmian związanych z nadmiarem GH, a w efekcie do zwiększonej śmiertelności. Zastosowanie w takich przypadkach analogów somatostatyny pozwala uzyskać u większości chorych poprawę kliniczną, a u 40–60% pacjentów normalizację GH i IGF-1 — biochemicznych wykładników aktywności choroby [9]. Oznacza to, że pozostała grupa chorych w dalszym ciągu narażona jest na rozwój powikłań związanych z nadmiarem GH. W tej sytuacji wartościową alternatywą staje się zastosowanie antagonisty receptora GH — pegvisomantu. Preparat ten, będący pochodną hormonu wzrostu, blokuje receptor GH, prowadząc do zahamowania produkcji białek zależnych od GH [10] i zniesienia biologicznych efektów jego nadmiaru. Efektem zastosowania pegvisomantu jest obniżenie stęże-



Rycina 1. Schemat protokołu badania

Figure 1. Study protocol

nia IGF-1 oraz poprawa w zakresie większości klinicznych objawów akromegalii [11]. Leczenie nie wpływa jednak na rozmiary guza przysadki i wydzielanie GH — przyczynę akromegalii.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności pegvisomantu u chorych z akromegalią po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, leczonych nieskutecznie analogiem somatostatyny.

## Materiał i metody

Materiał stanowiło 10 chorych (6 mężczyzn i 4 kobiety) w wieku 24–48 lat (średnio  $38,1 \pm 8,5$ ) z czynną akromegalią wybranych spośród grupy 27 pacjentów po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, u których analog somatostatyny o przedłużonym działaniu niedostatecznie kontrolował przebieg choroby.

Potwierdzeniem utrzymującego się czynnego procesu akromegalii było wykazanie braku hamowania GH poniżej  $1 \mu\text{g/l}$  po doustnym podaniu 75 g glukozy (OGTT) oraz podwyższonego stężenia IGF-1 względem normy dla płci i wieku. U chorych z potwierdzoną wcześniej cukrzycą nie wykonywano OGTT, a rozpoznanie oparto na wykazaniu podwyższonego średniego stężenia GH powyżej  $2,5 \mu\text{g/l}$  uzyskanego z trzech kolejnych pomiarów. Jako brak skuteczności leczenia analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu przyjęto brak obniżenia stężenia GH poniżej  $2,5 \mu\text{g/l}$  oraz brak normalizacji IGF-1 względem normy dla płci i wieku po co najmniej 3-miesięcznym stosowaniu oktreotydu LAR w dawce 30 mg *i.m.* co 4 tygodnie [11].

Każdy z zakwalifikowanych do badania pacjentów miał prawidłowe pole widzenia określane za pomocą perymetrii komputerowej.

U wszystkich wykazano również za pomocą badania MR obecność nieprawidłowej tkanki odpowiadającej gruczolakowi przysadki, zlokalizowanej śródsiodłowo, w zatokach: jamistych lub klinowej, w odległości co najmniej 5 mm od skrzyżowania wzrokowego. Wszy-

scy badani z powodu pooperacyjnej niedoczynności przysadki przyjmowali substytucyjne dawki hydrocortisonu, L-tyroksyny, mężczyźni — testosteronu, a kobiety — estrogenów z progestagenami. Sześciu chorych z powodu zaburzeń gospodarki węglowodanowej leczonych było insuliną lub doustnymi preparatami hipoglikemizującymi. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.

Do grupy otrzymującej pegvisomant (PEG) zakwalifikowano 5 chorych ze współwystępującymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Do grupy kontrolnej otrzymującej oktreotyd LAR (Sandostatin LAR<sup>®</sup>, Novartis) — OCTR-LAR wybrano 5 pacjentów, odpowiadających pod względem: płci, wieku, dotychczasowego leczenia, stężenia IGF-1 i GH. Pacjenci z grupy PEG przez okres 12 tygodni otrzymywali pegvisomant w dawce 10 mg/d, przez następne 8 tygodni pegvisomant łącznie z oktreotydem LAR 30 mg co 4 tygodnie i na koniec badania sam oktreotyd w niezminionej dawce. Pacjenci z grupy OCTR-LAR przez cały ten okres otrzymywali oktreotyd LAR 30 mg co 4 tygodnie. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie badania klinicznego oraz stężenia IGF-I, glukozy i hemoglobiny glikowanej ( $\text{HbA}_{1c}$ ).

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12, 20 i 28 tygodniach przeprowadzono badanie kliniczne, określono stężenie IGF-1 oraz glukozy na czczo. Stężenie hemoglobiny glikowanej oceniano przed oraz po 12 tygodniach leczenia. Dodatkowo, u wszystkich po 20 tygodniach leczenia wykonano ponownie badanie pola widzenia.

## Sposób wdrożenie leczenia pegvisomantem i szkolenie pacjentów

Pacjentów zakwalifikowanych do leczenia pegvisomantem przyjmowano do kliniki w celu włączenia leku w warunkach szpitalnych. W pierwszym dniu hospitalizacji, po wykonaniu wymienionych wcześniej badań, pegvisomant podawano w dawce inicjującej 80 mg *s.c.* Lek rozpuszczano w połowie przewidzianej dla przewlekłej terapii objętości rozpuszczalnika (20 mg/ml) i wstrzykiwano podskórnie w okolicę boczną lewą brzucha. W następne dni lek podawano w stałej dawce

10 mg *s.c.* naprzemiennie w obie boczne okolice brzucha. Pacjentów podczas pobytu w klinice przeszkolono z zasad przechowywania, przygotowania i podawania leku. Przed wypisaniem ze szpitala każdy pacjent pod kontrolą lekarza prawidłowo wykonał co najmniej 2 wstrzyknięcia pegvisomantu. W okresie badania nie modyfikowano dawek przyjmowanych wcześniej leków, z wyjątkiem insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących. Leczenie cukrzycy modyfikowano na podstawie wykonywanych przez pacjentów i notowanych w dziennikach domowych pomiarów glikemii.

Każdy z leczonych został poinformowany o celu i sposobie badania oraz wyraził pisemną zgodę.

W obliczeniach statystycznych wykorzystano pakiet oprogramowania Statistica 6.0. Ocenę różnic pomiędzy grupami przeprowadzono z zastosowaniem analizy nieparametrycznej Kolmogorova-Smirnowa, a w obrębie grupy — Wilcoxon. Wyniki przedstawiono jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

## Wyniki

### Przebieg choroby i leczenia

U wszystkich badanych akromegalię rozpoznano na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów [3, 4, 11]. Na podstawie badań obrazowych u wszystkich wykazano obecność makrogruczolaka i po wstępnym leczeniu analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR 20 mg *i.m.* co 4 tyg. przez okres 3–6 mies.) poddano przezklinowej operacji guza. Chorych operował ten sam chirurg w jednym ośrodku (dr med. G. Zieliński, Klinika Neurochirurgii WIM w Warszawie). W jednym przypadku zabieg przeprowadzono 3-krotnie, a w dwóch 2-krotnie. Wszyscy pacjenci z powodu pooperacyjnej, wtórnej niedoczynności tarczycy, nadnerczy i gonad otrzymywali pełną substytucję hormonalną. Po nieskutecznym leczeniu neurochirurgicznym i potwierdzeniu czynnego procesu akromegalii, zgodnie z przyjętym standardem, pacjenci otrzymywali analog somatostatyny o przedłużonym działaniu. Mimo zastosowania maksymalnej dawki leku (30 mg oktreotydu LAR co 4 tyg. *i.m.*) przez co najmniej 3 miesiące, nie uzyskano zadowalającej kontroli choroby. W następnym etapie, przed wdrożeniem leczenia pegvisomantem lub oktreotydem LAR w dużej dawce na okres 8 tygodni odstawiono dotychczasowe leczenie.

Grupa otrzymująca pegvisomant oraz grupa kontrolna (OCTR-LAR) nie różniły się pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, wielkości guza przysadki ani wyjściowego stężenia IGF-1 (średnio  $1270 \pm 229 \mu\text{g/ml}$  vs.  $1382 \pm 175 \mu\text{g/ml}$ ). Podstawowe dane demograficzne poddanych badaniu oraz przebieg leczenia zestawiono w tabeli I.

### Wpływ leczenia na objawy kliniczne akromegalii

U wszystkich 5 pacjentów podanie pegvisomantu prowadziło do poprawy klinicznej wyrażonej w zmniejszeniu dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego, zmniejszeniu bólów głowy oraz zmniejszeniu obrzmienia tkanek miękkich. W porównywalnej grupie 5 leczonych wyłącznie oktreotydem LAR uzyskano jedynie zmniejszenie nasilenia bólów głowy. Trzech pacjentów otrzymujących pegvisomant oceniało swoje samopoczucie w trakcie leczenia jako „zdecydowaną poprawę”, a dwóch jako „poprawę”. Natomiast chorzy otrzymujący wyłącznie oktreotyd LAR określali swoje samopoczucie jako „poprawę” w 2 przypadkach, „bez zmian” w kolejnych 2, a „pogorszenie” w jednym.

W trakcie leczenia pegvisomantem nie zanotowano objawów niepożądanych ani istotnej nietolerancji miejscowej. Jedynie u jednej pacjentki doszło do miejscowego, nieznacznego i przejściowego obrzęku powłok brzucha — co powiązано ze wstrzykiwaniem pegvisomantu.

Zastosowanie OCTR-LAR spowodowało u 3 z 5 pacjentów luźne stolce, które ustąpiły po kolejnych dawkach leku, nie zanotowano poważnych objawów niepożądanych ani nietolerancji miejscowej.

### Wpływ leczenia na stężenie IGF-1

Pegvisomant już po tygodniu u wszystkich leczonych spowodował obniżenie stężenia IGF-1 (ryc. 3). Dalszy spadek stężenia IGF-1, w kolejnych tygodniach stosowania niezmięnionej dawki pegvisomantu, wskazywał na wzrastającą z czasem skuteczność tego leczenia (ryc. 3). Pegvisomant po 12 tygodniach terapii u 5 chorych z oporną na leczenia analogami somatostatyny akromegalią istotnie obniżył średnie stężenie IGF-1 z  $1270 \pm 175 \mu\text{g/l}$  do  $604 \pm 180 \mu\text{g/l}$  ( $p < 0,02$ ). Dodatkowe włączenie pacjentom otrzymującym pegvisomant oktreotydu LAR nie spowodowało dalszego spadku stężenia IGF-1. Utrzymała się jednak istotna różnica w średnim stężeniu IGF-1 pomiędzy grupą otrzymującą leczenie skojarzone a pacjentami leczonymi jedynie oktreotydem LAR ( $608 \pm 133 \mu\text{g/l}$  vs.  $1335 \pm 133 \mu\text{g/l}$ ;  $p < 0,02$ ). Zakończenie leczenia pegvisomantem, mimo stałego stosowania oktreotydu LAR, spowodowało gwałtowny wzrost średniego stężenia IGF-1 (z  $608 \pm 133 \mu\text{g/l}$  do  $1206 \pm 99 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,05$ ), które powróciło do wartości porównywalnych z wyjściowymi (tab. I, ryc. 2 i 3).

### Wpływ leczenia na gospodarkę węglowodanową i przebieg cukrzycy

Zgodnie z założeniami badania, do grupy leczonej pegvisomantem zakwalifikowano głównie chorych z cukrzycą. Trzech z nich otrzymywało insulinę i ewentualnie dodatkowo metforminę, pozostali metforminę

Tabela I

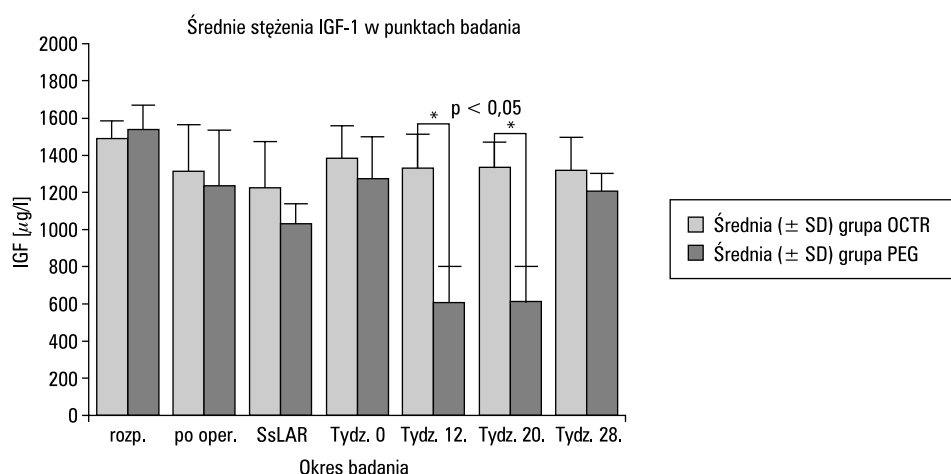
Dane demograficzne chorych z akromegalią i przebieg jej leczenia ze szczegółowymi stężeniami GH ( $\mu\text{g/l}$ ) i IGF-1 ( $\mu\text{g/l}$ ): wyniki oznaczeń hormonalnych przy ustaleniu rozpoznania akromegalii; po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym; w trakcie co najmniej 18-tygodniowego stosowania oktreotydu LAR (tydz. -8), — oraz w kolejnych punktach badania — po okresie 8-tygodni przerwy w leczeniu oktreotydem LAR (tydz. 0); w grupie 5 pacjentów otrzymujących pegvisomant (nr 1–5) — po 12 tygodniach stosowania pegvisomantu (tydz. 12.); następnie po 8 tygodniach leczenia skojarzonego pegvisomant + oktreotydu LAR (tydz. 20.); oraz po 8 tygodniach leczenia wyłącznie analogiem somatostatyny (tydz. 28.). Stężenia GH i IGF-1 u pozostałych 5 pacjentów (nr 6–10) otrzymujących wyłącznie oktreotydu LAR w odpowiadających przedziałach czasowych

Table I

Demographic data of patients with acromegaly, GH and IGF-1 concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) on diagnosis, after unsuccessful surgery, on octreotide treatment and during presented study: after 8 weeks cessation of octreotide, after 12 weeks of pegvisomant treatment (1–5), during combined therapy with pegvisomant and octreotide LAR (week 20), after 8 weeks of octreotide LAR alone (week 28); and in group receiving octreotide — on parallel time points

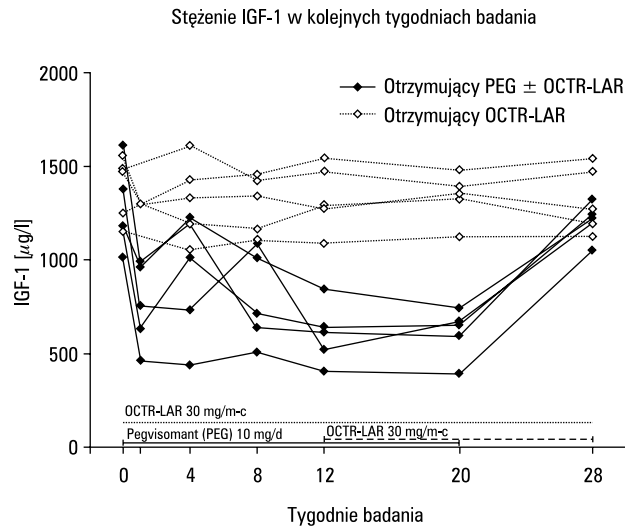
Nr	NN	Wiek, płeć	Przed operacją		Leczenie operacyjne	Po operacji		Tydz. -8		Tydz. 0		Tydz. 12		Tydz. 20		Tydz. 28	
			GH	IGF		GH	IGF-1	W trakcie OCTR-LAR		Przerwa w OCTR-LAR		PEG		PEG + OCTR-LAR		OCTR-LAR	
			GH	IGF	GH	IGF-1	GH	IGF-1	GH	IGF-1	IGF-1	IGF-1	GH	IGF-1	GH	IGF-1	
1	MG	27 ♀	64	1432	OPR × 2	50	1104	47,0	968	64	1180	840	738	50	1220		
2	RF	48 ♀	54	1480	OPR × 2	9,9	1143	8,6	980	8,4	1015	406	390	7,7	1050		
3	AJ	38 ♂	50	1770	OPR	50	1740	15,0	1210	6,3	1610	615	590	7,1	1320		
4	SW	24 ♂	64	1530	OPR × 2	19,5	1224	13,4	1048	12,1	1375	520	670	9,2	1200		
5	MM	36 ♂	52	1460	OPR × 3	35	945	33,0	927	37,2	1170	640	652	29	1240		
																OCTR-LAR	
6	BB	31 ♀	64	1447	OPR	50	1324	41,0	1130	42	1245	1540	1480	37	1540		
7	LG	45 ♀	32	1375	OPR × 2	6,0	960	5,4	885	8,5	1150	1085	1120	6,4	1120		
8	WP	42 ♂	160*	1630	OPR	160*	1660	160*	1570	160*	1560	1287	1325	100	1190		
9	WS	42 ♂	160	1450	OPR	31	1270	16,5	1210	21	1470	1270	1360	15,2	1270		
10	CS	48 ♂	64	1540	OPR	21	1348	10,1	1324	12,9	1485	1470	1390	10,3	1470		

\*Wartość przybliżona — powyżej krzywej kalibracji



**Rycina 2.** Średnie stężenia IGF-1 w grupie 5 chorych z akromegalią zakwalifikowanych do leczenia pegvisomantem — PEG oraz u 5 pacjentów z grupy kontrolnej — leczonych jedynie oktreotydem LAR — OCTR. Przedstawiono wyniki z okresu rozpoznania choroby (rozpoz.), po nieskutecznej operacji guza przysadki (po oper.), w trakcie co najmniej 3-miesięcznego leczenia oktreotydem LAR (SsLAR), po 8 tygodniach od odstawienia oktreotydu LAR (tydz. 0); po 12 tygodniach leczenia PEG vs. OCTR-LAR (tydz. 12.); po 8 tygodniach leczenia PEG łącznie z OCTR-LAR vs. wyłącznie OCTR-LAR (tydz. 20.); oraz po 8 tygodniach zastosowania OCTR-LAR w obu grupach (tydz. 28.)

**Figure 2.** Mean IGF-1 concentrations in group of 5 patients receiving pegvisomant (full boxes) and in controls (dashed). Results at diagnosis, after unsuccessful surgery, during OCTR-LAR therapy, after OCTR-LAR cessation for 8 weeks and after 12 weeks of pegvisomant alone, after 8 weeks of combined therapy and after OCTR-LAR alone vs. controls receiving OCTR-LAR throughout entire study



**Rycina 3.** Stężenia IGF-1 u 5 chorych z akromegalią leczonych przez pierwsze 12 tygodni pegvisomantem; następnie między 12. a 20. tygodniem pegvisomantem łącznie z oktreotydem LAR i między 20. a 28. tygodniem samym oktreotydem LAR (grupa PEG — linie ciągłe); oraz u 5 chorych leczonych wyłącznie oktreotydem LAR (grupa OCTR-LAR — linia przerywana)

**Figure 3.** IGF-1 concentrations in group of 5 patients receiving pegvisomant for 12 weeks and then combined therapy for 8 weeks and octreotide alone for 8 weeks (full lines) and receiving OCTR-LAR (dashed) in parallel time points

#### Tabela II

Obniżenie stężenia IGF-1 wyrażone w procentach w 12. tygodniu badania oraz parametry gospodarki węglowodanowej, stosowane leki hipoglikemizujące i ich dawki (met — metformina, ins — insulina, akarb — akarboza) u chorych z akromegalią: przypadki 1–5 — grupa PEG — leczeni pegvisomantem (12. tydz.), pegvisomantem łącznie z oktreotydem — LAR (20. tydz.) i samym oktreotydem LAR (28. tydz.) oraz u pacjentów leczonych wyłącznie oktreotydem LAR (przypadki 6–10) — grupa OCTR-LAR w odpowiadających punktach badania

Table II

Decrease of IGF-1 level in % at 12 week of the study and parameters of glucose metabolism (fasting glucose and HbA<sub>1c</sub>) and hypoglycaemic medication initially and after 12 weeks in group receiving pegvisomant (1–5) and controls

Nr	Procentowy spadek stężenia IGF-1 w 12. tyg.	Glikemia na czczo [mg/dl]				Hemoglobina glikowana (%)		Stosowane leki hipoglikemizujące	
		Tydz. 0	Tydz. 12.	Tydz. 20.	Tydz. 28.	Tydz. 0	Tydz. 12.	Tydz. 0	Tydz. 12.
1	18%	104,5	100	124	123	14,2	8,9	ins 90 j/d	ins 74 j/d
2	55%	118	83	95	125	6,3	5,9	ins 46 j/d	ins 32 j/d
3	38%	126,3	97	92	113	8,6	7,2	ins 30 j/d met 1,0 g/d	ins 26 j/d met 1,0 g/d
4	45%	90	93	85	86	4,9	4,8	met 0,75 g/d	met 0,75 g/d
5	46%	168	103	84	116	9,8	8,1	met 1,5 g/d akarb 300 mg/d	met 1,5 g/d akarb 150 mg/d
6	-24%	96	—	91	102	5,8	5,9	—	—
7	13%	82	97	80	104	5,4	5,8	—	—
8	18%	112	104	97	108	5,6	5,7	—	—
9	14%	101	96	106	76	5,9	5,5	—	—
10	1%	98	112	83	88	6,2	6,4	met 1,5 g/d	met 1,5 g/d

i akarbozę lub samą metforminę. W grupie otrzymujących sam OCTR-LAR tylko w jednym przypadku stosowano metforminę (tab. II).

W ciągu 12 tygodni leczenia pegvisomantem sumaryczną dobową dawkę insuliny zmniejszono średnio o 30%. Istotną poprawę kontroli cukrzycy zaobserwowano w odniesieniu do glikemii na czczo (tab. II). Poprawie uległy stężenia hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub>, zmniejszając się ze średnio 8,8 ± 3,6% do 7,0 ± 1,6%. Mimo wyraźnej tendencji do obniżenia, spadek ten nie osiągnął jednak założonego poziomu istotności statystycznej (tab. II).

## Dyskusja

Prezentowane wyniki są pierwszą w Polsce analizą skuteczności leczenia pegvisomantem — antagonistą hormonu wzrostu, w przypadkach akromegalii odpornej na analogi somatostatyny. Dane dotyczące zastosowania pegvisomantu pojawiały się w literaturze światowej od kilku lat [10, 11, 14, 15]. Propozycje zastosowania tego leczenia uwzględniono już w 2002 roku w międzynarodowym konsensusie dotyczącym wytycznych postępowania w akromegalii [13]. Do tej pory pegvisomant nie był stosowany w Polsce i nie znalazł się w krajowych zaleceniach oraz standardach leczenia akromegalii [3, 4].

Pegvisomant, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi i wskazaniami rejestracyjnymi, zaleca się jako lek drugiego rzutu w przypadku nieskuteczności leczenia operacyjnego gruczolaka przysadki wydzielającego GH, przy braku dostatecznej kontroli przebiegu akromegalii podczas stosowania analogów somatostatyny [13, 15]. Tak więc, wskazania do zastosowania pegvisomantu oraz jego dostępność są znacznie ograniczone. W większości ośrodków zdarzają się pojedyncze przypadki chorych z akromegalią, po kilkakrotnej niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, u których konwencjonalne, przewlekłe leczenie analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu niedostatecznie kontroluje przebieg choroby. Są to pacjenci zagrożeni przedwczesnym zgonem, głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, a jakość ich życia jest znacznie upośledzona. W ośrodku aktualnie znajduje się 27 podobnych chorych. Są to pacjenci z reguły z akromegalią rozpoznaną późno, z dużymi guzami przysadki, z licznymi już powikłaniami choroby. Zgodnie z wypracowanym wcześniej algorytmem [3, 4, 13], wszystkich przygotowywano do leczenia neurochirurgicznego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu. Po niedoszczętej, czasami kilkakrotnej operacji leczenie oktreotydem LAR było niezadowolające w zakresie normalizacji stężeń GH i IGF-1 oraz poprawy klinicznej.

Dotychczasowy algorytm zalecał w takich przypadkach jako leczenie ostatniego rzutu — radioterapię. Jednak liczne doświadczenia dotyczące niskiej skuteczności radioterapii [17], duże ryzyko związanych z nią powikłań, do śmiertelnych włącznie [18], jak również powszechne uznanie radioterapii za czynnik zwiększający śmiertelność w akromegalii [17] przemawiają za ograniczeniem tej formy terapii. W tej sytuacji zastosowanie antagonisty receptora hormonu wzrostu wydaje się być postępowaniem z wyboru. Wyniki licznych badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność tego leczenia w zakresie obniżenia stężenia IGF-1 oraz zmniejszenia klinicznych objawów akromegalii [15]. Prezentowana praca potwierdza możliwość uzyskania szybkiego obniżenia stężenia IGF-1 i zmniejszenia objawów klinicznych przy zastosowaniu już wstępnych dawek pegvisomantu. Dobry efekt leczenia, również u pacjentów z opornością na standardowo stosowane analogi somatostatyny, wiąże się z całkowicie odrębnym mechanizmem działania pegvisomantu. W omawianym badaniu skuteczność pegvisomantu potwierdzono na podstawie analizy objawów klinicznych oraz stężeń IGF-1 w porównaniu z równoległe obserwowaną grupą kontrolną z analogicznym przebiegiem choroby i podobną opornością na oktreotyd LAR.

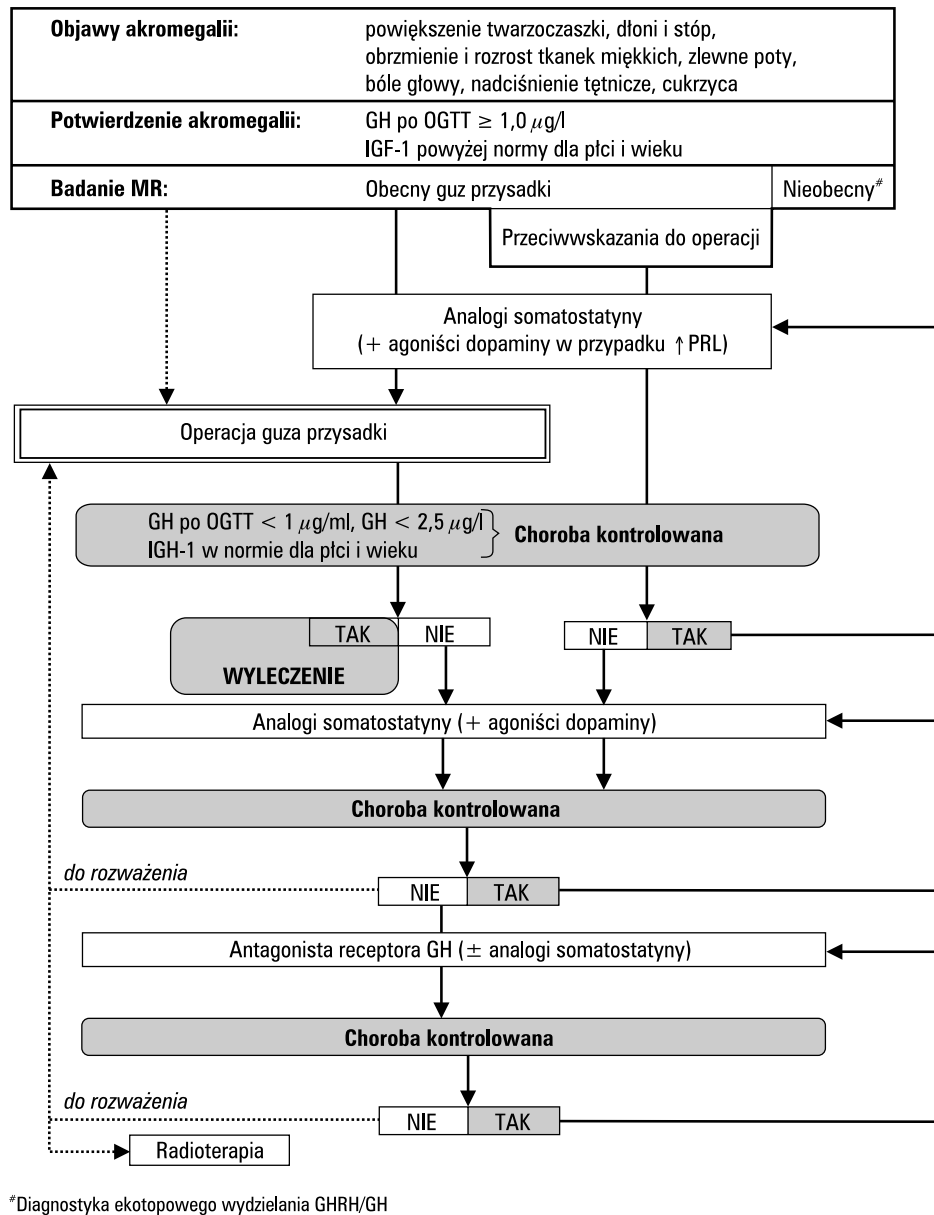
Dodatковым elementem przemawiającym za włączeniem na odpowiednim etapie pegvisomantu do al-

gorytmu postępowania terapeutycznego w akromegalii jest jego korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową. Mechanizm pozytywnego wpływu pegvisomantu na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej w akromegalii wpływa nie tylko z właściwości leku do antagonizowania działania endogennego hormonu wzrostu, ale również wiąże się z obniżeniem stężenia IGF-1, co sprzyja zwiększeniu insulinowrażliwości. Zahamowane jest również diabetogenne działanie hormonu wzrostu i jego bezpośredni wpływ na glukoneogenezę [19]. Dodatkowo, zastosowanie pegvisomantu wiąże się zazwyczaj z odstawieniem analogu somatostatyny, która zmniejsza wydzielanie insuliny. Na stan gospodarki węglowodanowej w omawianej grupie ma wpływ z jednej strony prodiabetogenne działanie niezahamowanego wydzielania GH i IGF-1, a z drugiej — hamowanie wydzielania insuliny przez analogi somatostatyny.

Zastosowanie pegvisomantu w grupie chorych z akromegalią i cukrzycą spowodowało u nich zmniejszenie zapotrzebowania na egzogenną insulinę — w ciągu 12 tygodni o około 30%. Stanowi to istotną przesłankę do sformułowania dodatkowego zalecenia stosowania pegvisomantu w akromegalii przebiegającej z cukrzycą. Chociaż obserwowane w grupie leczonych pegvisomantem obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej ze względu na małą grupę pacjentów i relatywnie krótki okres obserwacji — było jednak efektem korzystnym tej formy terapii.

## Podsumowanie

Prezentowane pierwsze w Polsce doświadczenia ze stosowaniem pegvisomantu — antagonisty receptora GH — w akromegalii jednoznacznie potwierdzają jego miejsce w algorytmie postępowania terapeutycznego w tej chorobie. Zgodnie z proponowanym schematem (ryc. 4) zastosowanie u chorych z akromegalią nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny pegvisomantu w najmniejszej zalecanej dawce (10 mg/d) już po tygodniu doprowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia IGF-1 oraz poprawy klinicznej. Korzyści z zastosowania leku utrzymywały się przez cały okres leczenia. Nie zanotowano efektu tachyfilaksji, niekiedy ograniczającego skuteczność analogów somatostatyny. W trakcie terapii pegvisomantem stężenie IGF-1 stopniowo ulegało obniżeniu. Jednak u żadnego z leczonych nie zanotowano całkowitej jego normalizacji. Wiązało się to prawdopodobnie zarówno ze zbyt krótkim okresem leczenia, jak również z zastosowaniem względnie niskich dawek leku. Należy podkreślić, że pegvisomant spowodował istotną statystycznie redukcję stężenia IGF-1 w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak również w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą wyłącznie oktreotyd LAR.



**Rycina 4.** Algorytm postępowania w akromegalii z uwzględnieniem zastosowania pegvisomantu  
**Figure 4.** Acromegaly treatment guidelines with indications for pegvisomant use

Antagonista hormonu wzrostu okazał się lekiem wyjątkowo skutecznie zmniejszającym nasilenie klinicznych objawów akromegalii: bólów głowy, bólów stawów, obrzmienia tkanek miękkich. Objawy te ustąpiły już w pierwszym tygodniu zastosowania pegvisomantu, a pozytywny efekt utrzymywał się przez cały okres terapii.

Zastosowanie pegvisomantu u chorych z akromegalią i współistniejącą cukrzycą zmniejszyło zapotrzebowanie na egzogenną insulinę i poprawiło znacznie parametry jej wyrównania: stężenie hemoglobiny glikowanej oraz glikemię na czczo. Nie zanotowano zmian gospodarki węglowodanowej w grupie kontrolnej, otrzymującej wyłącznie analog somatostatyny.

Opierając się na powyższych danych, autorzy niniejszej pracy proponują włączenie pegvisomantu do algorytmu postępowania w akromegalii z zaznaczeniem jego szczególnego miejsca. Pegvisomant jest wskazany do stosowania u pacjentów po nieskutecznej operacji gruczołka przysadki, przy braku skutecznej kontroli aktywności choroby analogami somatostatyny (ryc. 4).

## Wnioski

Antagonista receptora dla GH — pegvisomant:

1. Skutecznie obniża stężenie IGF-1, prowadząc do poprawy klinicznej u chorych z czynną akromegalią



- po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, leczonych nieskutecznie analogami somatostatyny.
- Istotnie zmniejsza zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych z czynną akromegalią.
  - Powinien być szczególnie zalecany u chorych z akromegalią i współistniejącą cukrzycą po nieskutecznej operacji gruczolaka przysadki, nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny.

### Piśmiennictwo

- Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 211–217.
- Colao A, Pivonello R, Marzullo P i wsp. Severe systemic complications of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 65–77.
- Zgliczyński W. Akromegalia. W: Zgliczyński S (red.), Zgliczyński W. *Standardy Endokrynologii*. Endokrynol Pol 2003; 54: 127–129.
- Zgliczyński W. Guzy przysadki. W: Szczeklik A (red.). *Choroby wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1021–1030.
- Cozzi R, Montini M, Attanasio R i wsp. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1397–1403.
- Losa M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg* 2006; 104: 899–906.
- Zgliczyński W, Zgliczyński S, Jeske W, Bonicki W, Podgórski J, Królicki L. The somatostatin analog (SR-Lanreotide) pretreatment improves surgical outcome in acromegalic patients harbouring pituitary tumours with somatostatin receptors. *J Endocrinol Invest* 1997; 20 (7): 45–47.
- Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 230–239.
- Caron P, Beckers A, Cullen DR i wsp. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 99–104.
- van der Lely AJ, Kopchick JJ. Growth hormone receptor antagonists. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 264–268.
- Stewart PM. Pegvisomant: an advance in clinical efficacy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 27–32.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF i wsp. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526–529.
- Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F i wsp. Consensus: Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054–4058.
- Jørgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J i wsp. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 90: 5627–5631.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L i wsp. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171–1177.
- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ i wsp. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1743–1744.
- Plowman PN. Pituitary adenoma radiotherapy-when, who and how? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 265–271.
- Zgliczyński W, Zdunowski P, Królicki L. Uszkodzenie mózgu po radioterapii guzów przysadki. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 536–544.
- Lindberg-Larsen R, Møller N, Schmitz O i wsp. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1724–1728.