

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 najpoužívanejšie SSA na liečbu akromegálie. Liečba SSA sa odporúča ako prvotná u pacientov s kontraindikáciou chirurgického výkonu. Efekt liečby SSA na normalizáciu hladín RH a IGF-1sa 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 prekurzorového peptidu (pre-RH) 28 kDa, ktorý je tiež vylučovaný, ale nemá fyziologickú funkciu (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 väzobnému 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 zahrňujú substitúciu AMK vo väzobnom mieste – doméne jeden, ako aj modifikáciu pridaním

polyetylén glykolovej 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 prvotná 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 2221 pacientov zo 14 európskych štátov a USA (13, 14, 15, 16, 19, 20, 21). Táto globálna, multicentrická, neintervennčná 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).