

LA TERAPIA COMBINATA (PEGVISOMANT + ANALOGHI DELLA SOMASTOSTATINA) NELL'ACROMEGALIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La terapia combinata pegvisomant (PEGV) e analoghi della somatostatina (SSA) rappresenta da qualche anno una possibile opzione terapeutica per l'acromegalia (1). Il gruppo olandese di Van Der Lely è l'unico che ha pubblicato numerose osservazioni (2-3) su questo tipo di trattamento. Di recente ha pubblicato anche i dati di efficacia e sicurezza della terapia combinata cronica (4).

Protocollo

I risultati di questo **studio prospettico** derivano da un gruppo di 141 pazienti acromegalici, arruolati consecutivamente dal 2004 al 2013, e trattati stabilmente da almeno 6 mesi con SSA a lunga durata d'azione a dosi pieni (octreotide LAR 30 mg o lanreotide autogel 120 mg, ogni 28 giorni).

I pazienti sono stati suddivisi in:

- **gruppo 1 (non controllato):** 112 pazienti, con livelli di IGF-1 > 1.2 ULN (limite superiore del valore di riferimento);
- **gruppo 2 (valutato per QoL):** 29 pazienti, con IGF-1 normale per sesso ed età.

A entrambi i gruppi è stato aggiunto PEGV con le seguenti dosi in mono-somministrazione settimanale:

- gruppo 1: 27 pazienti hanno iniziato con 25 mg, 18 con 40 mg, i restanti 67 con una dose variabile in base ai valori di IGF-1 (3);
- gruppo 2: 20 mg (2).

Nel gruppo 1 la dose di PEGV è stata modificata fino al raggiungimento di valori normali di IGF-1, con la seguente temporizzazione:

- mono-somministrazione settimanale se la dose totale era fino a 80 mg;
- 2 volte alla settimana per dosi tra 80 e 200 mg;
- somministrato per 5 volte alla settimana o quotidianamente per dosi > 200 mg.

Nel gruppo 2 la dose di PEGV è stata titolata sulla base dei valori di IGF-1 e/o del peggioramento della qualità della vita valutato con apposito questionario (2).

Ogni anno è stata eseguita RMN per valutare l'eventuale riduzione della massa tumorale (considerata solo se > 20% del diametro massimo rispetto alla mono-terapia con SSA).

È stato eseguito anche lo *screening* genetico per identificare i pazienti portatori del polimorfismo del gene UGT1A1 della sindrome di Gilbert, la cui presenza è stata correlata con aumento delle transaminasi durante il trattamento con PEGV (5).

Risultati

La durata del trattamento con PEGV è stata di 4.9 anni (*range* 0.5-9.2) e la dose mediana di PEGV è stata 80 mg/settimana.

IGF-1 è stata normalizzata in un'alta percentuale di pazienti, senza differenza tra operati (97.5%) o no (98.5%) e senza differenze nella dose di PEGV. La radioterapia non ha modificato i risultati. Sesso, dimensioni dell'adenoma e presenza di diabete mellito non hanno influenzato il tasso di normalizzazione di IGF-1 e la dose di PEGV.

Nel 15.6% dei pazienti in terapia combinata è stato osservato un **aumento** consistente delle **transaminasi** (> 3 volte il valore massimo di riferimento). In tutti i casi l'aumento è stato **transitorio** e non ha richiesto sospensione o modifiche della dose del PEGV. L'aumento è stato osservato dopo 5.2 (3.2-13.3) mesi di terapia combinata, con successiva normalizzazione dopo 5.5 mesi (3-14). In questo studio non è stata confermata la correlazione tra polimorfismo UGT1A1 e aumento delle transaminasi.

Nel 16.9% dei pazienti è stata osservata una riduzione delle dimensioni tumorali.

Nel 2.8% dei pazienti si sono verificate reazioni nel sito d'iniezione (lipo-ipertrofia), tutte risoltesi variando più frequentemente la sede di somministrazione.



Durante i 9 anni di *follow-up* sono deceduti 9 pazienti (5.6%, età media 71 anni), con comorbilità cardio- e cerebro-vascolari, neoplasie e patologie polmonari.

Conclusioni

1. Il trattamento combinato prolungato PEGV + SSA è più efficace della mono-terapia con SSA.
2. La dose mediana di PEGV, in associazione agli SSA, necessaria per ottenere la normalizzazione di IGF-1, è di gran lunga inferiore (80 mg/settimana) a quella utilizzata in studi precedenti, consentendo così una notevole riduzione dei costi.
3. La possibilità di aumento delle transaminasi è più frequente durante la terapia combinata rispetto alla mono-terapia e impone un attento monitoraggio dei pazienti con l'esclusione dell'eventuale presenza di colelitiasi.

Questi risultati di efficacia della terapia combinata differiscono in parte da quelli dell'ACROSTUDY (6-7), in cui la percentuale di pazienti che ottenevano la normalizzazione dei livelli di IGF-1 dopo 5 anni di terapia era solo del 63.2%. Questa differenza potrebbe essere riconducibile al fatto che questo studio è stato condotto in un unico centro e con controlli rigorosi effettuati da endocrinologi esperti nella gestione e nel trattamento dell'acromegalia.

Bibliografia

1. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* [2005, 365: 1644-6](#).
2. Neggers SJ, de Herder WW, Janssen JA, et al. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogues and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur J Endocrinol* [2009, 160: 529-33](#).
3. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, et al. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 4598-601](#).
4. Neggers SJCMM, Franck SE, de Rooij FWM, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3644-52](#).
5. 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: 2147-54](#).
6. van der Lely AJ, Biller BMK, 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: 1589-97](#).
7. Brue T, Castinetti F, Lundgren F, et al, on behalf of all ACROSTUDY investigators. Which patients with acromegaly are treated with pegvisomant? An overview of methodology and baseline data in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol* [2009, 161: S11-7](#).
8. Cozzi R, Attanasio R. La terapia farmacologica dell'acromegalia. [Endowiki](#).