

Medicinsk kombinationsbehandling af akromegali med somatostatinanalog og en væksthormonreceptorantagonist – sekundærpublikation

Overlæge Jens Otto Lunde Jørgensen, overlæge Ulla Feldt-Rasmussen, 1. reservelæge Jan Frystyk, klinisk assistent Jian-Wen Chen, overlæge Lars Østergård Kristensen, overlæge Claus Hagen & professor Hans Ørskov

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling M, Rigshospitalet, Endokrinologisk Afdeling, Herlev Hospital, Medicinsk Afdeling, og Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling M

Resume

For at undersøge effekten af kombinationsbehandling med væksthormonantagonist (GHA) og somatostatinanalog (SA) ved akromegali gennemførte 11 patienter: 1) vanlig SA, 2) pause, 3) seks uger med GHA 10 mg pr. dag, 4) seks uger med GHA 15 mg pr. dag og 5) tre måneder med GHA + SA. Serumniveaue for insulinlignende væksthormon (IGF-I) faldt mest under kombinationsbehandlingen. GHA øgede de endogene væksthormonniveauer, hvilket blev modvirket under kombinationsbehandling. Plasmaglukose var højest under SA-behandling og lavest under GHA-behandling. Den anvendte kombinationsbehandling er lovende og bør testes yderligere.

Akromegali er en sjælden lidelse forårsaget af en benign væksthormonproducerende hypofysetumor. Transsfenoidal operation er førstevalgsbehandling og medfører helbredelse hos ca. 60% af patienterne [1]. Medicinsk behandling med en somatostatinanalog (SA) tilbydes sædvanligvis, såfremt kirurgi ikke er mulig eller ikke er tilstrækkelig effektiv. Tilfredsstillende effekt opnås hos 50-60% og kan ledsages af forværrer glukosetolerans. Pegvisomant er en biosyntetisk væksthormonanalog, der virker som en specifik væksthormonreceptorantagonist [2], og som effektivt normaliserer serumniveaue for insulinlignende væksthormon (IGF-I) [3].

IGF-I medierer en stor del af væksthormons effekter og er en pålidelig markør for sygdomsaktiviteten ved akromegali. Pegvisomant har desuden en gunstig effekt på insulinfølsomheden; derimod hæmmer pegvisomant ikke tumoraktiviteten, snarere tværtimod. En kombinationsbehandling med SA og pegvisomant vil teoretisk blokere såvel tumoraktivitet som den perifere virkning af væksthormon. På den baggrund gennemførte de første danske patienter i pegvisomantbehandling et standardiseret forløb, som omfattede kombinationsbehandling med en SA. Resultaterne herfra præsenteres i denne artikel.

Patienter og metoder

I et samarbejde mellem fire danske universitetsafdelinger blev der fundet 11 akromegale patienter (fire kvinder og syv mænd med en gennemsnitsalder på 46 år) med fortsat sygdomsaktivitet efter konventionel behandling. Ni patienter var tidligere opereret, og fem patienter havde modtaget strålebehandling. Ved starten var ti patienter i behandling med SA i maksimal dosis. Patienterne blev undersøgt efter fem forløb i følgende rækkefølge: 1) konventionel SA-behandling, 2) to måneders SA-pause, 3) seks ugers pegvisomantbehandling (10 mg pr. dag), 4) seks ugers pegvisomantbehandling (15 mg pr. dag), 5) tre måneders behandling med både SA og pegvisomant (15 mg pr. dag).

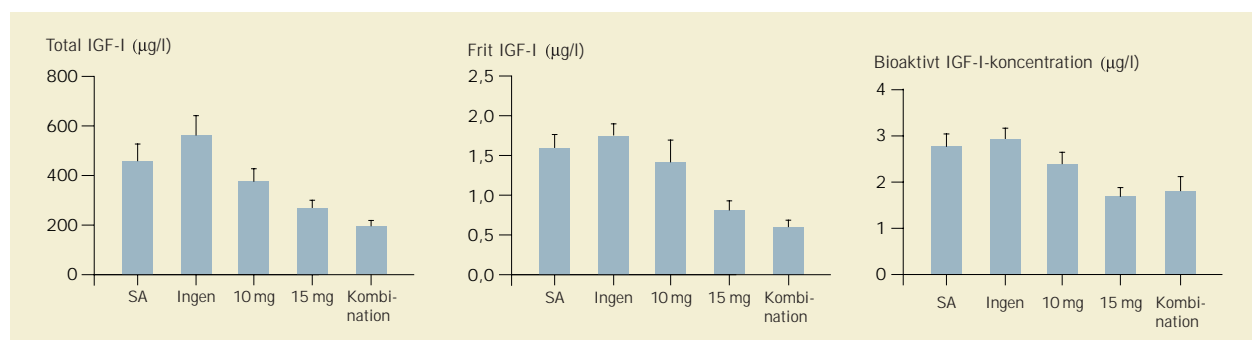
Hver undersøgelse blev gennemført om morgenen efter en nats faste og med patienterne i liggende stilling. Der blev taget blodprøver i en tretimersperiode via et intravenøst kateter. Efter den første time gennemførtes en oral glukosebelastning (75 g glukose). Analyserne i serum omfattede endogent væksthormon (GH), pegvisomant, totalt og frit IGF-I, bioaktivt IGF-I, glukose og insulin. Tillige blev der på hver undersøgelsesdag målt levertal. En magnetisk resonans (MR)-skanning af hypofysen blev udført før og efter det samlede behandlingsforløb.

Sammenligning af data fra de fem undersøgelser blev udført ved hjælp af variansanalyse (ANOVA). Såfremt data ikke var normalfordelte blev der anvendt nonparametrisk ANOVA. I tilfælde af signifikans ved ANOVA blev der suppleret med multiple post hoc-sammenligninger ved hjælp af Student-Newman-Keuls metode. For udvalgte variable blev arealet under individuelle serumkurver (AUC) beregnet. Samtlige resultater angives som middelværdi \pm middelfejl på middelværdien (*mean* \pm SE).

Resultater

Elleve patienter indgik, hvoraf ti ved starten var i SA-behandling (octreotid 30 mg givet intramuskulært hver 2.-4. uge). En patient udgik på grund af påvirkede levertal, som normaliseredes efter ophør med pegvisomant. To patienter var ved behandlingens start i behandling med insulin. Data fra disse patienter indgik ikke i analyserne af insulin og glukose. Serumniveauerne af total IGF-I ændredes signifikant under behandlingen, idet de højeste værdier blev målt i undersøgelse 2 (ingen behandling), og de laveste værdier blev målt under kombinationsbehandling med SA og pegvisomant (undersøgelse 5) (Figur 1).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



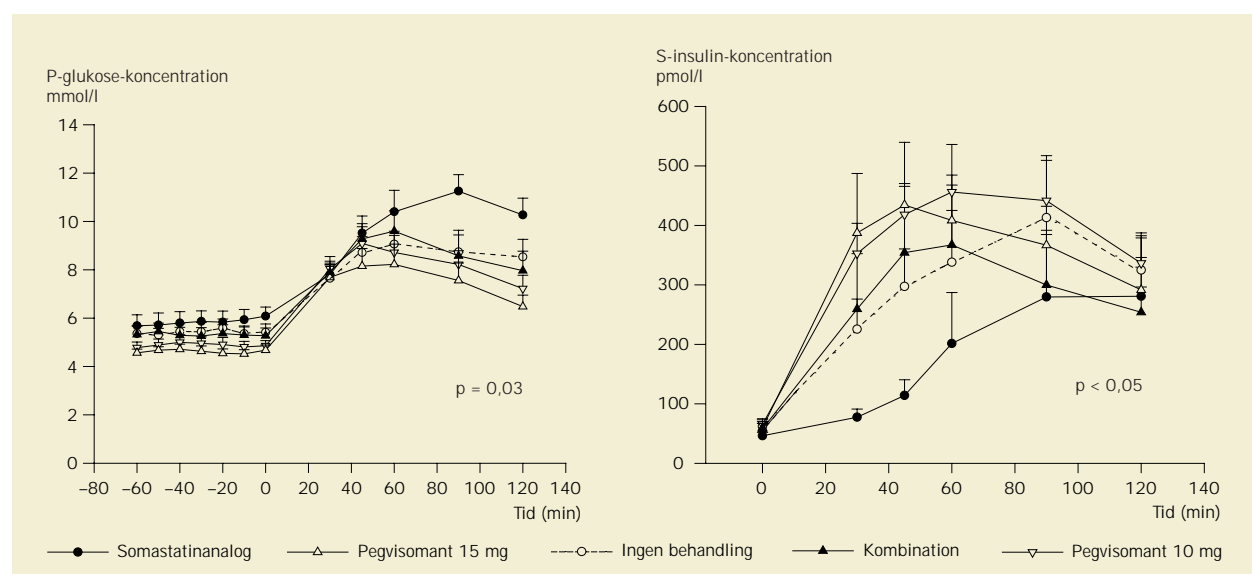
Figur 1. Ændringer i insulinlignende vækstfaktor I (IGF-I)-niveauerne. Middelværdi ± middelfejl på middelværdien ($mean \pm SEM$) hos 11 akromegale patienter under behandling med: 1) somatostatinanalog (SA), 2) behandlingspause (ingenting), 3) 10 mg pegvisomant pr. dag (10 mg), 4) 15 mg pegvisomant pr. dag (15 mg) og 5) kombinationsbehandling med SA og pegvisomant 15 mg pr. dag. Venstre panel: serum-total IGF-I ($p < 0,001$); midterste panel: serumfrit IGF-I ($p < 0,05$); højre panel: bioaktivt serum-IGF-I ($p < 0,01$).

Sammenlignelige resultater blev opnået med hensyn til frit IGF-I og bioaktivt IGF-I (Figur 1). Serumniveauerne for pegvisomant syntes at være i *steady state*, men gennemsnitsniveauet var 20% højere i undersøgelse 5 (kombinationsbehandling) end i undersøgelse 4, til trods for en identisk pegvisomantdosering (15 mg pr. dag). Serumniveauerne af endogent væksthormon steg signifikant under pegvisomantbehandling, hvilket blev delvis modvirket under kombinationsbehandling. Fasteværdierne af glukose var højest under SA-behandling og lavest ved behandling med 15 mg pegvisomant. $AUC_{glukose}$ under glukosebelastning var ligeledes højest i undersøgelse 1 og lavest i undersøgelse 4 (Figur 2). Omvendt var det tilsvarende $AUC_{insulin}$ lavest i undersøgelse 1 og højest i undersøgelse 4 (Figur 2). Det lave $AUC_{insulin}$ under SA-behandling kunne især tilskrives lave insulinniveauer i de første 60 minutter (Figur 2). Der var også en signifikant forskel mellem glukoseniveauerne til tiden 120 minutter, idet den højeste

værdi blev målt under SA-behandling, mens den laveste værdi blev registreret ved behandling med 15 mg pegvisomant. MR-skanning af hypofysen før og efter behandlingen viste uændrede forhold hos ti patienter, mens vækst blev observeret hos en patient (øgning i den maksimale diameter fra 14 til 16 mm).

Diskussion

Behandlingen blev iværksat for at opnå viden om effekten af pegvisomant alene og i kombination med SA på biokemiske endepunkter hos akromegale patienter, som ikke responderede tilfredsstillende på traditionel behandling. Som ventet medførte pegvisomant en dosisafhængig reduktion af de cirkulerende IGF-I-niveauer, men den største reduktion i IGF-I blev opnået med kombinationsbehandling. Desuden fandt man, at behandling med pegvisomant bedrede glukosetoleransen.



Figur 2. Plasmaglukose (til venstre, $p < 0,0001$) og seruminsulin (til højre, $p < 0,01$). Middelværdi ± middelfejl på middelværdien ($mean \pm SEM$) hos 11 akromegale patienter i de forskellige behandlinger. Umiddelbart efter $t = 0$ er der givet 75 g glukose peroralt.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Behandlingen blev givet til en selekteret patientgruppe på en ikke-randomiseret facon. Seks patienter havde forinden modtaget strålebehandling, hvilket i sig selv kunne have medført en gradvis reduktion af IGF-I-niveauet. En sådan effekt er dog sædvanligvis meget langsomt indsættende, og det faktum, at vores undersøgelse blot strakte sig over sammenlagt otte måneder, hvor der blev registreret modsatrettede ændringer i IGF-I, taler imod en væsentlig indflydelse af tidligere strålebehandling. Behandlingspausen med SA forud for undersøgelse 2 («aktiv sygdom») var på 10-12 uger, hvilket muligvis er for kort til at udelukke en vis fortsat behandlingseffekt. Det er derimod ikke sandsynligt, at forudgående SA-behandling har influeret på de resultater, der blev opnået i forbindelse med undersøgelse 3 og undersøgelse 4 (pegvisomantbehandling).

Det er interessant, at kombinationsbehandling medførte en yderligere reduktion i såvel frit som total IGF-I i serum sammenlignet med pegvisomant alene. Det er hidtil blot rapporteret i kasuistisk form [3], men det er nyligt publiceret, at en kombination af SA og ugentlige pegvisomantindsprøjtninger medførte en normalisering af IGF-I hos 18 ud af 19 patienter [4]. Det skal bemærkes, at en adækvat reduktion af serum IGF-I formentlig kan opnås hos denne patientkategori med pegvisomant alene, men i så fald er det nødvendigt med en daglig gennemsnitsdosis på ca. 20 mg, og hos enkelte patienter op til 40 mg [6].

Den observerede stigning i endogent væksthormon (GH) under pegvisomantbehandling er formentlig et resultat af nedsat feedbackinhibition af GH-sekretion via såvel et fald i IGF-I som en blokering af tumorens væksthormonreceptorer. Det er i den forbindelse interessant, at samtidig behandling med en somatostatinanalog medførte en signifikant reduktion af væksthormonsekretionen (Figur 2). Det er velkendt, at behandling med SA medfører tumorskrumpning [6], hvorimod bekymring om det modsatte er blevet rejst i forbindelse med pegvisomantbehandling. Om end denne bekymring ikke hidtil har vist sig at være berettiget [5], anser vi det for en fordel at kombinere pegvisomant med en somatostatinanalog.

Det var uventet, at det gennemsnitlige serumniveau for pegvisomant blev øget signifikant under kombinationsbehandlingen. Mekanismen er ukendt, og det vides heller ikke, om denne tilsyneladende øgning i biotilgængelighed resulterer i en øget effekt af pegvisomant.

Det er tidligere vist, at pegvisomant sænker de fastende serumniveauer for glukose og insulin [6], hvilket afspejler væksthormons insulinantagonistiske effekter. Vi observerede tillige en forbedring af glukosetoleransen, som var ledsaget af en moderat øgning i den stimulerede insulinsekretion. Forklaringen på sidstnævnte er sandsynligvis, at væksthormonblokkade reducerer den kroniske stimulation af β -cellerne, hvilket vides at genoprette insulinresponset på akut glukoseeksposition [7]. Eftersom somatostatin hæmmer sekretionen af både væksthormon og insulin, er effekten af behandling med SA på glukosetoleransen mindre forudsigelig. Hos vores selekterede

patientgruppe syntes sidstnævnte behandling at forværre glukosetoleransen. Under kombinationsbehandlingen blev glukosetoleransen forbedret sammenlignet med ved SA-behandling alene.

Behandling med SA er i sig selv kostbar, og prisen for pegvisomantbehandling er ca. tre gange højere. Kombinationsbehandling forekommer derfor som en dyr løsning, men det skal bemærkes, at vi under kombinationsbehandlingen opnåede kontrol med en relativt beskedne pegvisomantdosis, og det er for ganske nylig publiceret, at en kombinationsbehandling med SA plus 60 mg pegvisomant pr. uge normaliserede IGF-I hos 18 ud af 19 akromegale patienter, som ikke responderede adækvat på SA-behandling alene [4].

Vi konkluderer, at kombinationsbehandling er effektiv med hensyn til normalisering af IGF-I og forbedring af glukosetoleransen hos akromegale patienter, som ikke responderer adækvat på konventionel behandling. Vores resultater viser desuden, at kombinationsbehandlingen er praktisk gennemførlig og sandsynligvis udgiftsneutral.

Korrespondance: *Jens Otto Lunde Jørgensen*, Medicinsk Afdeling M, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: jolj@dadlnet.dk

Antaget: 15. maj 2006

Interessekonflikter: *Claus Hagen* har modtaget støtte til forskning fra Pfizer A/S og Novartis A/S

This article is based on a study first published in the *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:5627-31.

Litteratur

- Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.
- Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et al. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocrine Reviews* 2002;23:623-6.
- Van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:478-81.
- 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.
- Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754-9.
- Bevan JS. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856-63.
- Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-83.