

DIECI ANNI DI ESPERIENZA NELLA TERAPIA DELL'ACROMEGALIA CON PEGVISOMANT

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il pegvisomant (PEG) è un antagonista del recettore del GH, utilizzato come terapia di seconda/terza linea nella cura dei pazienti con acromegalia.

Gli studi *pre-marketing* avevano dimostrato un'efficacia del farmaco nel normalizzare l'IGF-1 nel 97% dei pazienti (1-2); quelli successivi (osservazionali, tra i quali l'*Acrostudy*, 3), hanno mostrato risultati meno entusiasmanti (normalizzazione di IGF-1 nel 74% dei casi).

Recentemente (4) sono stati analizzati retrospettivamente i risultati di 57 pazienti afferenti a 6 ospedali spagnoli di terzo livello, trattati con PEG e già inclusi in precedenti pubblicazioni, per:

- rivalutare efficacia e sicurezza dopo 10 anni di *follow-up* (2004-2014);
- identificare eventuali cause di "escape" farmacologico.

Prima di iniziare la terapia con PEG, i pazienti erano stati sottoposti a chirurgia (87.5%), radioterapia (RT, 48.4%), terapia con analoghi della somatostatina (SSA) (100%), terapia con dopamino-agonisti (DA) (54.7%).

Gli autori sottolineano la **normalizzazione dell'IGF-1** in 51 pazienti (89.5% dei casi).

Questo risultato merita però qualche considerazione:

- questo dato è ottenuto sulla base del valore di IGF-1 determinato all'ultima visita di *follow-up*, eseguita in un periodo tra 4.1 e 10.4 anni dall'inizio della terapia con PEG;
- escludendo dai 51 pazienti i 9 che non eseguivano alcun trattamento e quelli che nel *follow-up* avevano associato altre terapie (SSA, DA, RT), solo 28 pazienti, cioè il **49.1%**, erano **trattati in mono-terapia con PEG** al momento dell'ultima visita di *follow-up*.

Il miglior **controllo di malattia** nella totalità dei pazienti, rispetto ai precedenti studi con *follow-up* più breve, può essere in definitiva attribuito, secondo gli autori, a:

- aumento della dose media di PEG nel corso del *follow-up* (20 ± 9 mg/die);
- effetto della terapia radiante (controllo di malattia ottenuto in tutti i pazienti sottoposti a RT durante la terapia con PEG e in 24/28 pazienti precedentemente irradiati);
- utilizzo del PEG in associazione con SSA o DA.

In effetti, le dosi utilizzate sono leggermente più alte di quelle degli altri studi osservazionali, mentre l'uso della terapia combinata è stato del 27.4%, nella media rispetto agli studi precedenti (compreso tra il 20 e il 50% tra i diversi paesi, 50.4% in *Acrostudy* Italia). Il numero dei pazienti sottoposti a RT è sovrapponibile a quello degli studi *pre-marketing* (56%).

L'altro aspetto analizzato è il fenomeno di **escape** dall'efficacia del PEG, definito come perdita del controllo biochimico (cioè, livelli di IGF-1 > 1.2 x il limite di normalità per età del valore di riferimento dell'IGF-1) dopo 6 mesi di terapia con una dose stabile di PEG. Sono stati osservati 16 episodi di *escape* in 10 pazienti. In 9 episodi vengono ipotizzate queste possibili cause: ricrescita tumorale, lipo-ipertrofia, precedente riduzione o sospensione di cabergolina, precedente riduzione della dose di PEG per *overdose* dello stesso e livelli di IGF-1 troppo bassi, coincidenza con la menopausa, cambiamenti nella formulazione di terapia con testosterone (da iniettiva a trans-dermica), somministrazione di alte dosi di corticosteroidi. Tra i rimanenti 7 casi di *escape* senza spiegazione, il dato comune riportato è che nessuno dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a RT. In tutti i casi tranne uno, comunque, si è in seguito potuto raggiungere il controllo biochimico titolando la posologia del farmaco.

Per quanto riguarda la **sicurezza**, l'aumento di volume tumorale è stato accertato in 6 pazienti (9.4%), cioè solo un caso in più rispetto a quanto osservato nella prima pubblicazione di dati di questa casistica. Nessuno tra questi pazienti era stato sottoposto a RT.

Infine, lo studio conferma l'effetto favorevole di PEG sul metabolismo glucidico.

In **conclusione**, nella gestione cronica degli acromegalici in terapia con PEG per ottenere il controllo della malattia è importante titolare le dosi del farmaco; i pazienti non sottoposti in precedenza a RT sono a maggior rischio di *escape* farmacologico.



Bibliografia

1. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* [2000, 342: 1171-7](#).
2. van der Lely AJ, et al. Longterm treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* [2001, 358: 1754-9](#).
3. van der Lely AJ, 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](#).
4. Ramos-Leví AM, et al. Long-term treatment with pegvisomant for acromegaly: a 10-year experience. *Clin Endocrinol* [2016, 84: 540-50](#).
5. Cozzi R, Attanasio R. Acromegalia e gigantismo. [Endowiki](#).