

## Pegvisomant tedavisi sonuçlarımız ve literatürün gözden geçirilmesi

### The results of pegvisomant treatment in acromegaly and review of the literature

Elif KILIÇ KAN, Gülçin CENGİZ ECEMİŞ, Çiğdem TURA BAHADIR, Ayşegül ATMACA, Hulusi ATMACA, Ramis ÇOLAK

#### ÖZET

Akromegali, artmış büyüme hormonu (BH) sekresyonu ve artmış insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) seviyeleri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Akromegalide tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavidir. Medikal tedavide somatostatin analogları, dopamin agonistleri ve pegvisomant kullanılmaktadır. Pegvisomant, büyüme hormonu reseptör antagonisti olup etkisini reseptör dimerizasyonunun engellenmesi ile birlikte IGF-1 salınımı için gerekli intraselüler yolları engelleyerek gösterir. Cerrahi ve maksimum doz ve kombinasyonda medikal tedaviye rağmen biyokimyasal yanıt sağlanamayan hastalarda üçüncü basamak tedavide kullanılır. Bu derlemede, akromegali tedavisinde diğer seçeneklere göre nispeten yeni olan pegvisomant tedavisi kliniğimizdeki tedavi sonuçlarımız ile birlikte güncel literatür ışığında tekrar gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Akromegali, Pegvisomant, Büyüme hormonu reseptör antagonisti

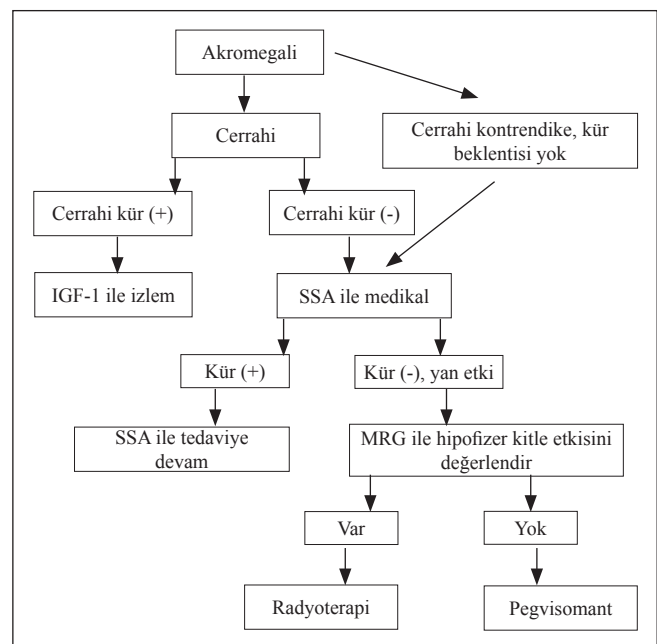
#### ABSTRACT

Acromegaly is a chronic disease characterized by the elevated growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels. Treatment options for acromegaly are surgery, radiotherapy and medical treatments. Somatostatin analogues, dopamine agonists and pegvisomant are the options for medical treatment. Pegvisomant is a GH receptor antagonist that shows its effect by blocking GH receptor dimerization and the intracellular pathways required for the release of IGF-1. Pegvisomant is used as a third line treatment option, if biochemical improvement cannot be achieved despite surgery and maximum doses of other medical treatments. In this review, we will present acromegaly patients who received pegvisomant in our clinic, in light of the current literature.

**Key words:** Acromegaly, Pegvisomant, Growth hormone receptor antagonist

#### Giriş

Akromegali, artmış büyüme hormonu (BH) sekresyonu ve artmış insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) seviyeleri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Somatotrof hücrelerden kaynaklanan adenomlar aşırı BH salgılanmasına neden olur. Büyüme hormonu artışı akromegali kliniğine sebep olan IGF-1'in karaciğerden sekresyonunu uyarır. Hastalığın karakteristik bulguları dekadlar boyunca sinsiçe gelişir ve tanıda 7-10 yıllık bir gecikmeye neden olur [1]. Akromegali insidansı milyonda 3-4, prevalansı ise milyonda 60'tır. Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenmekte olup ortalama 44 yaşında tanı almaktadırlar [2]. Akromegalide mevcut tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavidir. Medikal tedavi seçenekleri dopamin agonistleri, somatostatin analogları ve BH reseptör antagonisti (pegvisomant) olarak sıralanır. Pegvisomant, akromegalide cerrahi ve maksimum doz ve kombinasyonda medikal tedaviye rağmen biyokimyasal yanıt sağlanamayan hastalarda üçüncü basamak tedavide



Şekil 1. Akromegali tedavi algoritması

Elif Kılıç Kan (✉), Gülçin Cengiz Ecemiş, Çiğdem Tura Bahadır, Ayşegül Atmaca, Hulusi Atmaca, Ramis Çolak  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
19 Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye  
e-mail: elifkilickan@yahoo.com

Gönderilme/Submitted: 03.02.2012 - Kabul/Accepted: 28.03.2013

kullanılır [3] (Şekil 1). Pegvisomant, BH reseptörünü bloke etmek amacıyla kullanılan ve IGF-1 salınımını engelleyen BH reseptör antagonistedir. Bu derlemede, akromegali tedavisinde diğer seçeneklere göre nispeten yeni olan pegvisomant tedavisi kliniğimizdeki tedavi sonuçlarımız ile birlikte güncel literatür ışığında tekrar gözden geçirilmiştir.

## Olgular

Kliniğimizde 12 akromegali hastası (6 kadın) ortalama 7.5 aydır pegvisomant tedavisi ile takip edilmektedir. Hastaların ortalama yaşları 46.1 (25 - 60) yıl olup, ortalama akromegali süresi 11.3 (2 - 26) yıldır. Oniki hastanın tümüne cerrahi uygulanmış, yedi hastada ise birden fazla cerrahi öyküsü mevcuttur. Birden fazla cerrahi uygulanan yedi hastanın hepsine cerrahi sonrası konvansiyonel radyoterapi veya gamma-knife tedavisi uygulanmıştır. Hastaların hepsi en az bir yıldır maksimum dozda uzun etkili somatostatin analogu, altı hasta ise ilave olarak dopamin analogu kullanmakta idi. Bu tedavilere rağmen serum IGF-1 düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş referans aralığının üstünde seyreden hastalara pegvisomant tedavisi planlandı. Tedavi öncesinde hastalar relaps veya rezidüel kitleler açısından hipofiz magnetik görüntüleme (MRG) ile değerlendirildi. Üç hastada makroadenom, altı hastada mikroadenom saptandı. Üç hastada lezyon yoktu. Tedavi öncesi ortalama IGF-1 değeri 545 ng/mL (247 - 1003) olan hastalara 40 mg pegvisomant yükleme dozu sonrasında 10 mg/gün idame tedaviye başlandı. Hastaların ortalama tedavi süresi 7.5 ay olup en uzun tedavi süresi 27 aydı. Bir hastada tedavinin ikinci ayında lipodistrofi geliştiği için pegvisomant tedavisi kesildi. Dokuz hastada 10 mg/gün idame tedavi ile IGF-1 normalizasyonu sağlandı, iki hastada ise doz titrasyonu ile

15 ve 20 mg/gün pegvisomant tedavilerine geçildi. 20 mg/gün pegvisomant kullanılan hastada IGF-1 normalizasyonu sağlandı. Tedavi süresi 1 yıla tamamlanan 4 hasta olup hiçbirinin kontrol MRG'sinde kitlede büyüme gözlenmedi. Takiplerde hiçbir hastada karaciğer enzim bozukluğu gözlenmedi. Dört hastada Tip 2 diabetes mellitus mevcut olup 3'ü oral antidiyabetik, 1 tanesi intensif insülin tedavisi kullanmaktaydı. Pegvisomant tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında bakılan ortalama glikohemoglobin (HbA1c) düzeyleri % 8 olarak tespit edildi. Onbir hasta halen uzun etkili somatostatin analogu ve pegvisomant kombinasyonları ile izlenmektedir. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

## Tartışma ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Pegvisomant büyüme hormonu reseptör (BHR) antagonisti grubunun tek üyesidir. Büyüme hormonu reseptörünü bloke etmek amacıyla geliştirilmiştir. Onbeş yıl önce BH reseptörünün yapısı ve fonksiyonu anlaşıldıktan sonra bulunmuştur. Büyüme hormonu, 191 aminoasit içeren, 22 kDa ağırlığında, 2 disülfid bağı ve 4 alfa heliksten oluşan peptid yapıda bir hormondur. Etkisini BHR'ye bağlanarak gösterir. Metabolik etkilerini IGF-1 üzerinden yapar. Büyüme hormonu; 1. ve 2. bağlanma bölgesi ile BHR üzerinde yer alan 1. ve 2. bağlanma bölgelerine sırayla bağlanır ve BHR'de fonksiyonel olarak dimerizasyon gerçekleşerek ikinci sinyal yolağı ile IGF-1 üretimi ve sekresyonu başlar. Büyüme hormonunun 'bağlanma bölgesi 2' üzerinde yer alan 120. lokalizasyondaki glisin BHR bağlanması ve biyolojik aktivitesi için önemlidir. Glisinin, arjinin (G120R) veya lizin (G120K) ile yer değiştirmesi ile oluşan molekülün nativ BH ile benzer BHR affinitesi gösterdiği ancak serum

**Tablo I.** Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Teşhis yılı	Pegvisomant öncesi IGF-1	Pegvisomant sonrası 6. ay IGF-1	Pegvisomant öncesi ALT	Pegvisomant sonrası 6. ay ALT
1	F	55	1986	343	234	16	18
2	F	47	2003	503	259	11	22
3	F	51	1996	326	179	17	27
4	F	47	1994	610	415	11	14
5	F	60	1992	799	324	12	13
6	F	45	2010	1003	305	9	9
7	M	41	2004	714	416	33	27
8	M	37	1997	288	208	28	30
9	M	32	2008	442	344	19	20
10	M	59	2008	247	208	16	21
11	M	25	2009	550	175	11	8
12*	F	55	2001	719	-	18	-

\*Lipodistrofi nedeni ile 2. ayda pegvisomant tedavisi kesilen hasta.

IGF-1 seviyesini ve büyüme azalttığı gösterilmiştir [4]. Bu keşiften sonra pegvisomant (B2036), genetik mühendisliği ile BH analogu olarak keşfedilmiştir. Wild tip BH'dan 1. bağlanma bölgesindeki 8 aa ve 2. bağlanma bölgesinde yer alan 120. pozisyondaki glisin alanin ile olan değişimi ile ayrılır. İkinci bağlanma bölgesindeki değişikliklerle birlikte ikinci BHR bağlanma bölgesine bağlanma önlenir ve reseptör dimerizasyonu gerçekleşmediğinden IGF-1 salınımı için gerekli intraselüler yolaklar aktifleşemez [5].

Akromegalide artmış IGF-1 seviyelerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [6]. Pegvisomantın IGF-1 üzerine etkisi değişik çalışmalarda incelenmiştir. Yüzoniki aktif akromegali hastasının alındığı 12 haftalık plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada 10, 15, 20 mg pegvisomant kullanan gruplarda çalışma süresince IGF-1 seviyelerinde plasebo grubuna oranla istatistiksel anlamlı azalma sağlanmıştır [7]. IGF-1'deki azalma doza bağımlı olup 20 mg kullanan hasta grubunda %89 oranında IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır. Serum IGF-1 düzeyleri normal seviyeye gelinceye kadar veya maksimum 40 mg/gün dozunda oluncaya kadar titrasyon sağlanmıştır. Çalışmanın sonunda %97 hastada IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır.

Pegvisomant tedavisinin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. 10 ülkenin katılımı ile gerçekleşen ve toplam 792 hastanın alındığı ACROSTUDY çalışmasının 2009'da yayınlanan ilk 5 yıllık sonucunda 1 yıl sonunda %62 hastada IGF-1 normalizasyonu sağlanmış ve tedavi süresince bunun stabil kaldığı gözlenmiştir [8]. Pegvisomantın akromegalide kullanılan diğer tedavi seçenekleri ile direkt karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda diğer medikal, cerrahi ya da radyoterapi seçeneklerinin kullanıldığı fakat kür sağlanamayan hastalarda pegvisomant kullanılmış olup IGF-1 üzerine etkinliği diğer tedavi seçeneklerinden üstün bulunmuştur.

Pegvisomant ile BH büyük oranda homoloji gösterdiğinden takiplerde BH'da ölçüm hatasına bağlı artışlar olabilir. Pegvisomant ile yapılan çalışmalarda etkinliğin gösterilmesinde IGF-1 ölçümleri kullanılmıştır. Trainer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 10, 15 ve 20 mg pegvisomant kullanan gruplarda plaseboya göre 12 haftalık tedavi sonunda BH'nunda istatistiksel anlamlı yükseklik bulunmuştur [7]. Bu sonuçla birlikte uzun süreli tedavide artışın devam edip etmeyeceği ve tümör boyutu üzerine etkisi merak konusu olmuştur. Van der Lely ve ark. tarafından yapılan 18 aylık bir çalışmada ortalama BH'deki artışın IGF-1'deki azalmanın ayna görüntüsü şeklinde olduğu ve artışın ilk 6 aylık dönemde olup, sonrasında tedavi süresince plato çizdiği gözlenmiştir [9]. Aynı çalışmada pegvisomant tedavisi alan 131 akromegali hastasında tedavi öncesi ve sonrası aynı radyolog tarafından yapılan değerlendirmede özellikle daha önce radyoterapi almamış olan 53 hastada tümör boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir artış saptanmıştır. İki hastada tümör boyutunda anlamlı büyüme olduğu ancak bu hastaların cerrahi öncesinde optik kiazmaya bası yapan makroadenomları olduğu ve sonrasında

radyoterapi almadıkları gözlenmiştir. Büyüme hormonu artışı ile tümör büyümesi ilişkisiz bulunmuştur [9]. Yapılan 304 hastalık başka bir çalışmada pegvisomant tedavisi öncesinde radyoterapi almamış 9 hastada tümör büyümesi gözlenmiştir [10]. Altı hastada pegvisomant tedavisi öncesinde de tümör boyutunda artış olduğu saptanmış olup iki hastada ise tümör büyümesi kullanılan somatostatin analoglarının kesilmesine rebound etki olarak yorumlanmıştır. 2010'da yapılan 61 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada standardize MRG kullanılarak bazal, 6, 12 ve 24. aylardaki tümör volümleri incelendiğinde 3 hastada istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır [11]. Hepsinin ilk yılda büyüdüğü ve bu sonucun tedavi değişikliği ve somatostatinin bırakılmasının rebounduna bağlı olduğu yorumlanmıştır. Pegvisomant tedavisinin uzun dönem güvenilirliği ile ilgili yapılan 1288 vakanın alındığı geniş ölçekli bir çalışmada 936 vaka MRG ile volüm değişikliği açısından değerlendirilmiş, 2 yıllık takipte sadece %3,2 vakada önemli volüm artışı tespit edilmiş ve pegvisomant tedavisinin tümör büyümesi üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı gözlenmiştir [12]. Ancak çalışmanın lokal MR görüntülerinin santralde okunması, sekans ve makinelerin rezolüsyon değişiklikleri yorum farklılığına neden olabileceğinden tümör volümü üzerine olan etkisinin net söylenebilmesi için daha standardize edilmiş değerlendirmelerin gerektiği belirtilmiştir. Dolayısıyla pegvisomant tedavisi altında tümör boyutlarının periyodik olarak kontrolü önerilmektedir. Bizim vakalarımız içerisinde de toplam 4 hastada tedavi süresi 1 yıla tamamlanmış olup hiçbir vakada tümör boyutlarında değişiklik izlenmemiştir.

Büyüme hormonu glukoz üretimini artırmaktadır. Bunu lipolizi stimüle ederek glukoz üretimi için gerekli serbest yağ asitleri ve gliserol metabolitlerini sağlayarak ve insülinin hepatik glukoneogenetik etkisini bloke ederek yapmaktadır [13]. Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus akromegali hastalarında %50 oranında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada oktreotid LAR kullanan hastaların tedavileri pegvisomant ile değiştirildiğinde 32 hafta sonunda hem açlık plazma glukozu hem de HbA1c düzeylerinde istatistiksel anlamlı düzelme saptanmıştır [14]. 229 hastalık bir çalışmada pegvisomant kullanan 56 diyabetli hastada açlık plazma glukozu, HbA1c düzeyi ve ilaç ihtiyacında zamanla doğru orantılı olarak istatistiksel azalma saptanmıştır [15]. Oktreotid yiyecek alımı ile gerçekleşen gastrin, insülin, kolesistokin ve pankreatik polipeptidin fizyolojik salınımını inhibe eder. Dolayısıyla oktreotid kullanan hastalarda artmış açlık kan şekeri, azalmış açlık plazma insülini ve bozulmuş glukoz toleransı gözlenir. Somatostatin analogları, BH ve insülin sekresyonunu inhibe ederek glukoz homeostazını değiştirir. Pegvisomant ise direkt BH reseptör antagonisti olduğundan insülin sekresyonu üzerine direkt bir etkisi yoktur.

Klinik araştırmalardan çıkan sonuçlara göre pegvisomant tolere edilebilirliği ve güvenilirliği yüksektir. 1288 hastalık çok merkezli pegvisomantın uzun dönem güvenilirliği ile ilgili ACROSTUDY çalışmasında hastalar ortalama 2.1 yıl izlenmiştir [12]. Yüzyirmidört (%9,6) hastada gelişen 192

yan etki pegvisomantla ilişkili bulunmuştur. Gözlenen yan etkiler; tümör volümünde artış, karaciğer enzim yüksekliği ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyon olarak sıralanabilir. Yirmi sekiz (%2,2) hastada enjeksiyon bölgesi ile ilgili lipodistrofi, lipohipertrofi, kaşıntı, enjeksiyon bölgesi distrofisi ve hemorajisi gibi yan etkiler saptanmıştır. Bizim de bir vakamızda tedavinin ikinci ayında lipodistrofi nedeni ile tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. Sıklık süreleri net olmamakla birlikte enjeksiyon yerlerinin sık rotasyonu ile lipodistrofi riskinin azaltılabileceği söylenmektedir [16]. Pegvisomant tedavisinde gözlenen diğer bir yan etki karaciğer enzim yüksekliğidir. Bir çalışmada, tedavi başlangıcında karaciğer enzimleri normal olan 1178 hastanın 30'unda (%2,5) tedavi başladıktan sonra AST ve ALT düzeyleri üç kat artmıştır [12]. Ancak 19 hastada pegvisomant ile birlikte somatostatin analogu kullanımı olduğu tespit edilmiş, 23 hastada pegvisomant dozunun azaltılması veya kesilmesi ile aspartat transaminaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin başlangıç değerlerine döndüğü gözlenmiştir. Pegvisomant ve somatostatin analoglarının kombine kullanımının karaciğer enzimlerini bilinmeyen mekanizmalarla artırdığını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır [17]. Bernabue ve ark. pegvisomantın indüklediği karaciğer hasarının Gilbert sendromunun UGT1A1\*28 polimorfizmi ile ilişkili olduğunu raporlamışlardır [18]. Ancak bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim vakalarımızın hepsi pegvisomant tedavisi ile birlikte uzun etkili somatostatin analogu kullanmakta olup hiçbir hastanın takibinde karaciğer enzim yüksekliği saptanmamıştır. Pegvisomant tedavisi öncesinde karaciğer enzimleri mutlaka değerlendirilmelidir. Tedavi altında karaciğer enzimlerinde ılımlı yükseklik olan hastalarda (<3 kat) ortak bir öneri olmamakla birlikte 2-4 hafta aralıklarla karaciğer enzimlerinin takip edilmesi önerilmektedir [12]. Tedavi başlangıcında ve tedavi süresince karaciğer enzim takipleri Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo II.** Pegvisomant tedavi başlangıcında ve sürecinde karaciğer enzim takibi

KCFT	Kolelitiazis dışlanır	İlk 6 ay	Sonraki 6 ay	Sonraki yıl
Normal		Aylık takip	3 ayda bir	Yılda 2 kere
↑<3 kat		Ayda bir takip		Yılda 2 kere
↑>3 kat		İlaça başlama Nedeni araştır İlaça başlanmışsa yakın takip		
3 - <5 kat ve Bilürubinler normal		Hepatit belirti/bulgusu yoksa ve diğer nedenleri ekarte ederek haftalık takiple tedaviye devam		
≥5 kat veya >3 kat+Bilürubin↑		İlacı kes, nedeni araştır KCFT normalleşirse ilaca başla ve yakın takip		

Pegvisomant akromegalide geçerli diğer medikal tedaviler ile kombine kullanılabilir.

Kombinasyon tedavisi ile optimal kontrolün sağlandığı pegvisomant dozu belirgin azalmaktadır. Uzun etkili somatostatin analogu ile kombine kullanılması ile birlikte gereken pegvisomant dozu haftalık 77 mg'a düşmektedir [19]. Monoterapide kullanılan ortalama pegvisomant dozu ise 130 mg/haftadır [20]. Bir çalışmada yüksek doz pegvisomant monoterapisi ile iyi kontrollü 2 akromegali hastasında tedavi, haftalık pegvisomant ve aylık 120 mg uzun etkili lanreotid kombinasyonuna dönüştürülmüş ve pegvisomant dozunda; IGF-1 seviyelerinde değişiklik olmadan 80 ve 150 mg azalma sağlanmıştır [21]. Çalışmalar önemli miktarda doz azaltımının özellikle monoterapide yüksek doz pegvisomant kullanan hasta grubunda sağlandığını göstermiştir. Özellikle pegvisomant tedavisinin maliyeti düşünüldüğünde kombinasyonla sağlanan doz azaltımının maliyet-etkinlik açısından önemli olduğu söylenebilir.

Uzun etkili somatostatin analogu kullanımı ile birlikte portal insülin ve karaciğerde BH reseptörleri azalmaktadır. Somatostatin analogları aynı zamanda direkt olarak hepatositlerden IGF-1 salınımını da azaltabilirler [22]. Bu mekanizmalarla uzun etkili somatostatin analoglarının kullanımı ile birlikte karaciğer, rölatif bir BH direnci oluştururken diğer organ ve dokularda BH aktivasyonu devam edebilmektedir. Yapılan bir çalışmada sadece cerrahi ile IGF-1 normalizasyonu sağlanan hasta grubu ile kıyaslandığında uzun etkili somatostatin analogu kullanan hasta grubunda normal IGF-1 düzeylerine rağmen BH yüksek bulunmuştur [23]. Ekstra hepatik akromegali denen bu kavramla birlikte tedaviye düşük doz haftalık pegvisomant eklenmesi BH ilişkili belirti ve bulguların ve hayat kalitesinin düzelmesini sağlayabilir [24]. Somatostatin analoglarının glukoz metabolizmasına olan negatif yan etkileri bilinmektedir. Karbonhidrat metabolizması üzerine olumlu etkileri açısından tedavi protokolleri; pegvisomant monoterapisi, kombinasyon tedavisi ve uzun etkili somatostatin analogları olarak sıralanabilir [21]. Pegvisomant monoterapisi tümör büyümesini engellemede yetersizdir. Seksen altı hastanın alındığı bir çalışmada pegvisomant ve uzun etkili somatostatin kombinasyon tedavisi ile 14 hastada tümör boyutlarında istatistiksel anlamlı oranda (≥%20) küçülme sağlandığı gösterilmiş ve hiçbir hastada tümör volümünde artış saptanmamıştır [25]. Kombinasyon tedavisi uzun etkili somatostatin analoglarında olduğu gibi tümör volümünde küçülme sağlarken pegvisomant monoterapisinde olduğu gibi etkinliği de yüksek bir tedavi modalitesidir. Gerek monoterapide gerekse kombinasyon tedavisinde pegvisomantın beklenen yan etkisi karaciğer enzim yüksekliğidir. Somatostatin analogları ile oluşan enzim yükseklikleri kolestatik olup pegvisomant ile gözlenen ise genellikle geçici ve hepatoselüler tipte karşımıza çıkar. Karaciğer enzim yüksekliklerinde bazal transaminaz ya da kolestatik enzimlerin dağılımına dikkat etmek önemlidir. Yine de tüm vakalar için kolelitiazis olmadığının gösterilmesi de

önem arzeder. Üst limitten 3 kat fazla yükselen transaminaz yüksekliği prevalansı kombinasyon tedavilerinde daha yüksek bulunmuştur [19]. On kat ve üzeri transaminaz yüksekliklerinde pegvisomant tedavisi kesilmelidir.

Bütün bu verilere bakıldığında uzun etkili somatostatin analogu ve pegvisomant kombinasyonu etki açısından tamamlayıcı olduklarından akromegali tedavisinde dikkat çekmektedir. Kombine tedavinin etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilir bir tedavi olduğu söylenebilir.

Pegvisomant tedavisi için diğer bir avantaj yarılanma ömrünün 70 saat olmasıdır. Uzun yarılanma ömrü haftalık kullanımı gündeme getirmiştir. Kombinasyon tedavisinde haftalık 40 mg pegvisomant ile başlanıp 6 haftada bir IGF-1 normalizasyonu sağlanana kadar 20 mg artırılır. Gereken doz 80-100 mg'ı aşarsa uygulama haftada eşit 2 doza bölünür. IGF-1 normalizasyonu sonrasında 3-4 aylık periodlarla IGF-1 takibi yeterli olmaktadır [26].

Sonuç olarak; pegvisomant tedavisi IGF-1 normalizasyonu sağlanmasında önemli bir ajan olup uzun dönem güvenilirlik çalışmaları ile etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ajandır.

## Kaynaklar

- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41:95-102. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x
- Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: An update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509-17. doi: 10.1210/jc.2008-2421
- Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002;23:623-46. doi: 10.1210/Fer.2001-0022
- Higham CE, Trainer PJ. Growth hormone excess and the development of growth hormone receptor antagonists. *Exp Physiol* 2008;93:1157-69. doi: 10.1113/expphysiol.2008.042515
- Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: Predictive value of serial insuline growth factor 1 measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2789-96.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L. Treatment of acromegaly with the growth hormone reseptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171-7. doi: 10.1056/NEJM200004203421604
- Trainer PJ. ACROSTUDY: the first five years. *Eur J Endocrinol* 2009;161:19-24.
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06844-1
- Jimenez C, Burman P, Abs R, et al. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:517-23. doi: 10.1530/EJE-08-0205
- Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, et al. Tumor volume of growth-hormone secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:552-8. doi: 10.1210/jc.2009-1239
- Van der Lely AJ, Biller BM, 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. doi: 10.1210/jc.2011-2508
- Clemmons DR. The relatives roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insülin sensitivity. *J Clin Invest* 2004;113:25-7. doi: 10.1172/JCI20660
- Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5684-91. doi: 10.1210/jc.2005-0331
- Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: Safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75-82. doi: 10.1530/eje.1.02312
- Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S, Barkan A, Carmichael J, Melmed S. Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3515-8. doi: 10.1210/jc.2008-0833
- Neggess SJ, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2011;21:129-33. doi: 10.1016/j.ghir.2011.03.004
- 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. doi: 10.1210/jc.2009-2547
- Neggess SJ, Van der Lely AJ. Somatostatin analog and pegvisomant combination therapy for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:546-52. doi: 10.1038/nrendo.2009.175
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06844-1
- Neggess SJ, de Herder WW, Feelders RA, Van der Lely AJ. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. *Pituitary* 2011;14:253-8. doi: 10.1007/s11102-010-0289-5
- Murray RD, Kim K, Ren SG, Chelly M, Umehara Y, Melmed S. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J Clin Invest* 2004;114:349-56. doi: 10.1172/JCI200419933
- Rubeck KZ, Madsen M, Andreasson CM, Fisker S, Frystyk J, Jorgansen JO. Conventional and novel biomarkers of treatment outcome in patients with acromegaly: discordant results after somatostatin analog treatment compared with surgery. *Eur J Endocrinol* 2010;163:717-26. doi: 10.1530/EJE-10-0640
- Neggess SJ, van Aken MO, de Herder WW, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3853-9. doi: 10.1210/jc.2008-0669
- Neggess SJ, de Herder WW, Janssen JA, Feelders RA, Van der Lely AJ. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs 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. doi: 10.1530/EJE-08-0843
- Neggess SJ, Van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, Van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4598-601.