

. 垂体肿瘤专题 .

培维索孟治疗肢端肥大症疗效的系统评价

罗 谦 姜 曙 周培志 蔡博文

【摘要】目的 评价培维索孟治疗肢端肥大症的疗效和安全性。**方法** 系统性检索 Cochrane Library、Medline、Embase、中国知网、维普等数据库,对培维索孟治疗肢端肥大症的疗效和安全性进行描述性的系统评价。**结果** ①培维索孟能缓解患者部分症状;②培维索孟能使患者血清胰岛素生长因子-1(IGF-1)明显降低,同时生长激素可能升高;③培维索孟不影响肿瘤大小;④培维索孟短期不良反应较少。**结论** 培维索孟能改善肢端肥大症患者的症状,有效降低血清 IGF-1 水平,短期使用有较好的安全性。

【关键词】 垂体生长激素腺瘤;肢端肥大症;培维索孟;疗效;系统评价

【文章编号】 1009-153X(2015)10-0591-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Curative effect of pegvisomant on acromegaly: a systematic review

LUO Qian, JIANG Shu, ZHOU Pei-zhi, CAI Bo-wen. Department of Neurosurgery, Huaxi Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of treatment of acromegaly with pegvisomant. **Methods** The databases including Cochrane Library, Medline, EMBase, CNKI and VIP were searched to collect randomized controlled trials of treatment of acromegaly with pegvisomant. The effectiveness and safety of pegvisomant for acromegaly were reviewed by narrative synthesis. **Results** ① The signs and symptoms could be improved by pegvisomant in the patients with acromegaly. ② The serum level of insulin-like growth factor (IGF-1) could be significantly reduced and the serum level of growth hormone could be significantly increased by pegvisomant. ③ The pituitary growth hormone-secreting adenomas volume were unchanged after treatment with pegvisomant in the patients with acromegaly. **Conclusion** Pegvisomant may effectively reduce serum IGF-1 levels and improve the signs and symptoms in the patients with acromegaly. The short-term use of pegvisomant is safe in the patients with acromegaly.

【Key words】 Pegvisomant; Acromegaly; Randomized controlled trial; Systematic review

肢端肥大症是生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)分泌增多引起的慢性内分泌疾病,最常见病因是垂体GH腺瘤,其治疗目标是降低GH和IGF-1水平。肢端肥大症的传统治疗方法包括手术、放疗和生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)治疗。GH受体拮抗剂目前主要有培维索孟,通过和内源性的GH竞争结合GH受体,阻断GH的循环通路,从而降低IGF-1水平^[1,2]。培维索孟主要应用于对手术或放疗不敏感,或应用SSA,但体内IGF-1水平不能恢复正常的肢端肥大症患者,或对SSA无法耐受的患者。目前,培维索孟治疗肢端肥大症的文献较多,但疗效尚无定论。本研究对现有

文献进行描述性系统评价,为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 以培维索孟、肢端肥大症、随机对照试验等检索词计算机检索 Cochrane Library、Medline、Embase、中国知网、维普等数据库。

1.2 纳入标准 ①研究对象为垂体GH腺瘤引起的肢端肥大症患者;②干预措施为培维索孟与安慰剂或SSA对照的随机试验;③结局包括症状、IGF-1、GH、肿瘤体积、不良反应及其它指标。对于不满足上述标准、信息不完整者均予以排除,对研究对象重复的仅纳入数据最全面的文献。

1.3 文献质量评价 由两位评价员按 Cochrane 质量评价标准对文献进行独立评价。评价指标:①随机分配方法;②分配隐藏;③盲法;④基线一致性;⑤失访;⑥选择性结果报道。上述标准均采用是、否和不清楚进行评价。按上述标准将文献质量分为低、中、高三个级别:①满足标准为A级;②部分满足标准为B级;③不满足标准为C级。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.10.005

基金项目:四川省科技厅科技支撑计划(2014SZ0019-9; 2015SZ0120)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经外科(罗 谦、姜曙、周培志、蔡博文)

通讯作者:蔡博文, E-mail: 746077865@qq.com

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特点 共检索 242 篇文章,经筛选后最终纳入 5 篇随机对照研究^[3-7],样本量 323 例,试验组 203 例,对照组 120 例,纳入文献基本信息见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价 4 篇文献为 B 级证据,1 篇文献为 C 级证据。

2.3 疗效及安全性分析

2.3.1 症状 Trainer 等^[3]研究表明 20 mg 培维索孟治疗 12 周后软组织增生和排汗增多等改善效果优于安慰剂组,但是疲乏、头痛和关节痛等改善效果与安慰剂组无统计学差异。Ghigo 等^[6]研究表明试验组症状改善也优于安慰剂组。

2.3.2 IGF-1 水平 Trainer 等^[3]研究表明 10、15、20 mg 培维索孟治疗后 IGF-1 下降程度均明显高于安慰剂组,试验组 IGF-1 正常化比例呈剂量依赖性,依次为 38%、75%和 82%。Sesnilo 等^[4]研究表明 20 mg 试验组 83%的患者 IGF-1 正常化,明显高于安慰剂组。Fairfield 等^[5]研究表明试验组患者 IGF-1 降低程度明显高于安慰剂组。Ghigo 等^[6]研究表明试验组和 SSA 组 IGF-1 正常化的比例分别是 39%和 29%。

2.3.3 GH 水平 Trainer 等^[3]研究表明 12 周后 15 mg 和 20 mg 试验组 GH 水平均明显超过安慰剂组,10 mg 试验组和安慰剂组无统计学差异。Sesnilo 等^[4]研究表明 12 周后试验组 GH 水平升高,明显高于对照组。Ghigo 等^[6]研究表明 52 周后试验组 GH 增加 32.5

ng/ml,而 SSA 组 GH 降低 6.0 ng/ml。

2.3.4 肿瘤大小 Trainer 等^[3]和 Ghigo 等^[6]研究均表明试验组和安慰剂组肿瘤大小的变化无统计学差异。

2.3.5 其它临床结局 Sesnilo 等^[4]研究报道培维索孟治疗前后心血管危险因子的统计学分析,试验组和对照组相比只有 C 反应蛋白的水平增加有统计学差异,其余指标均无统计学差异。Fairfield 等^[5]研究报道试验组骨钙素、胶原 C 端肽、胶原 N 末端肽的浓度均降低,和安慰剂组相比有统计学差异。还有研究报道试验组空腹血糖下降,SSA 组空腹血糖上升,两组的胰岛素均下降^[6,7]。Sesnilo 等^[4]研究报道两组血糖变化的平均值无统计学差异,两组的胰岛素变化的平均值无统计学差异。

2.3.6 不良反应 Trainer 等^[3]研究报道培维索孟的耐受性较好,20 mg 组发生不良反应比例高于安慰剂组,10 mg 组和 15 mg 组和安慰剂组之间无明显差异,常见不良反应见表 2。Ghigo 等^[6]研究报道培维索孟组不良反应的发生率为 21%。

3 讨论

大量研究表明培维索孟能降低 IGF-1 水平,IGF-1 水平正常化的比例较高^[3-6,8,9],同时 3 项研究均报道 GH 升高,在 IGF-1 降低的同时 GH 仍保持在原来两倍的水平并没有再上升,可能因为培维索孟并不改变内源性分泌的 GH 的血清除动力学,即使相应的抑制 IGF-1 也不抑制 GH 的释放^[10]。

研究报道使用培维索孟治疗的患者肿瘤体积无

表 1 纳入文献基本信息

研究	年份	样本量 (例)	疾病特征	干预措施	试验时间	药物剂量	症状	IGF-1 水平	GH 水平	肿瘤大小	其它结局	不良反应	失访(例)
Trainer 等 ^[3]	2000	112	IGF-1 正常范围上限的 1.3 倍	培维索孟 vs 安慰剂	12 周	10 mg 15 mg 20 mg	有	有	有	有	无	有	4
Fairfield 等 ^[5]	2002	27	IGF-1 在正常范围	培维索孟 vs 安慰剂	12 周	10 mg 15 mg 20 mg	无	有	无	无	骨代谢	无	未报道
Sesnilo 等 ^[4]	2002	48	IGF-1 正常范围上限的 1.3 倍	培维索孟 vs 安慰剂	12 周	10 mg 15 mg 20 mg	无	有	有	无	心血管	无	未报道
Ghigo 等 ^[6]	2009	118	IGF-1 超过正常范围上限 1.3 倍	培维索孟 vs SSA	52 周	不确定	有	有	有	有	糖代谢	有	23
Madsen 等 ^[7]	2011	18	IGF-1 在正常范围	培维索孟+ SSA vs SSA	24 周	不确定	有	有	有	无	糖代谢	有	未报道

注:IGF-1:胰岛素样生长因子-1;GH:生长激素

表 2 培维索孟治疗垂体生长激素腺瘤导致的肢端肥大症常见不良反应(例)

分组	不良反应						
	上呼吸道感染	头痛	注射处皮肤反应	疼痛	腹泻	恶心	感冒样症状
安慰剂组(n=32)	5(15.6%)	4(12.5%)	0	2(6.3%)	1(3.1%)	1(3.1%)	0
培维索孟 10 mg 组(n=26)	5(19.2%)	3(11.5%)	2(7.7%)	2(7.7%)	1(3.8)	0	0
培维索孟 15 mg 组(n=26)	4(15.4%)	2(7.7%)	1(3.8%)	1(3.8%)	0	2(7.7%)	1(3.8%)
培维索孟 20 mg 组(n=28)	5(17.9%)	3(10.7%)	3(10.7%)	4(14.3%)	4(14.3%)	4(14.3%)	3(10.7%)

明显改变,但少数患者出现肿瘤体积增大的现象,因此鞍区 MRI 检查是必要的。

心血管疾病是肢端肥大症患者主要死因,甘油三酯、总胆固醇和 C 反应蛋白是心血管疾病的危险因素,但死于心血管疾病的主要原因却是高血压有关的心肌病和心律失常,而非高血脂和血管炎症引起的冠状动脉疾病^[11]。培维索孟能增加 C 反应蛋白的水平^[4],但不能证明能改善心血管疾病的危险因素。一项小样本的研究报道培维索孟能改善心脏结构和功能^[12]。肢端肥大症患者 GH 过度分泌与骨转换指标和骨密度异常有关,一项随机对照试验报道培维索孟能降低骨转换指标^[3]。Parkinson 等^[13]研究发现培维索孟对骨转换加速起逆转的作用,但培维索孟对骨代谢的长期效果有待更多研究证实。

培维索孟的短期副作用较少^[3,4,7],长期副作用仍不清楚,但少数患者因肝酶异常而退出试验,其对肝功能的损害有待进一步证实,故检查肝酶是必要的。

总之,培维索孟能改善肢端肥大症患者症状,有效降低 IGF-1 水平,短期使用有较好的安全性。

【参考文献】

- [1] Chen WY, Wight DC, Wagner TE, *et al.* Expression of a mutated bovine growth hormone gene suppresses growth of transgenic mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87: 5061-5065.
- [2] Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, *et al.* Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor [J]. Science, 1992, 256: 1677-1680.
- [3] Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, *et al.* Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant [J]. N Engl J Med, 2000, 342(16): 1171-1177.
- [4] Sesmilo G, Fairfield WP, Katznelson L, *et al.* Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1692-1699.
- [5] Fairfield WP, Sesmilo G, Katznelson L, *et al.* Effects of a

growth hormone receptor antagonist on bone markers in acromegaly [J]. Clin Endocrinol, 2002, 57(3): 387-390.

- [6] Ghigo E, Biller BM, Colao A, *et al.* Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy [J]. J Endocrinol Invest, 2009, 32(11): 924-933.
- [7] Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, *et al.* Cotreatment with pegvisomant and a Somatostatin Analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8): 2405-2413.
- [8] VanderLely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, *et al.* Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist [J]. Lancet, 2001, 358: 1754-1759.
- [9] Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, *et al.* Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance [J]. Eur J endocrinol, 2006, 154: 467-477.
- [10] Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, *et al.* Impact of experimental blockade of peripheral growth hormone(GH) receptors on the kinetics of endogenous and exogenous GH removal in healthy women and men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(12): 5737-5745.
- [11] Parkinson C, Trainer PJ. The place of pegvisomant in the management of acromegaly [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2001, 10(9): 1725-1735.
- [12] Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, *et al.* Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92: 476-482.
- [13] Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, *et al.* Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor- I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 5650-5655.