



EDITORIAL

Pegvisomant: balance de 10 años

Pegvisomant: Balance after 10 years

Ignacio Bernabeu^{a,*} y Mónica Marazuela^b



^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

El pegvisomant (PEG) fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en noviembre del 2002 para pacientes con acromegalia persistente tras la cirugía y no controlados con análogos de la somatostatina (SSA). En España se comercializó en el año 2004, por lo que transcurridos más de 10 años parece adecuado reflexionar sobre nuestra experiencia con su uso, revisar los últimos datos sobre su eficacia y seguridad, y definir recomendaciones para un uso más eficiente.

El PEG es un análogo de la hormona de crecimiento (GH) humana con 9 cambios de aminoácidos en su molécula. Uno de ellos, la sustitución G120K, le confiere su efecto antagónico. Los restantes cambios de aminoácidos y la posterior combinación con moléculas de polietilenglicol mantienen su afinidad por el receptor de GH (GHR), disminuyen su inmunogenicidad y prolongan su vida media¹. El PEG se une al GHR impidiendo su activación y, por tanto, los efectos del exceso de GH. Se trata de un mecanismo de acción novedoso e independiente de las características moleculares del tumor.

Hasta la llegada del PEG un porcentaje significativo de los pacientes acromegálicos se mantenían con enfermedad activa y en progresión dada su escasa respuesta a los tratamientos disponibles. Con frecuencia se realizaban modificaciones del tratamiento (altas dosis de SSA, posología más frecuente, cambio de SSA, combinaciones con agonistas dopaminérgicos) o se indicaban re-intervenciones o re-irradiaciones de alto riesgo y con bajo porcentaje de éxito. La comercialización del PEG supuso una gran

esperanza para estos pacientes y un reto para los endocrinólogos: trasladar a la asistencia un nuevo fármaco con un mecanismo de acción único, con una alta eficacia en los estudios pre-clínicos, pero también con algunas incertidumbres respecto a su eficacia y seguridad a largo plazo.

Los estudios pre-comercialización^{2,3} demostraron la capacidad del PEG para disminuir de forma dosis-dependiente los niveles de IGF-I, normalizándolos en algún momento hasta en el 97% de los casos. Sin embargo, las incertidumbres no eran menores: el PEG provoca hipersecreción de GH y, en algunos casos, desarrollo de anticuerpos específicos, por ello se temió un posible efecto promotor de crecimiento tumoral y una posible pérdida de eficacia durante el tratamiento crónico. Aunque en los estudios iniciales el perfil de seguridad del PEG fue adecuado, la descripción de 2 casos de crecimiento tumoral³ acrecentó este temor.

Dos estudios observacionales de fármaco-vigilancia pos-comercialización, el Estudio Observacional Alemán y el ACROSTUDY (fusionados en el ACROSTUDY global desde 2009) nos han proporcionado un volumen de información respecto a la eficacia y la seguridad del PEG en práctica clínica real (más de 1.700 pacientes con un seguimiento de hasta 10 años)⁴⁻⁷ muy superior al disponible para cualquier otro tratamiento de la acromegalia.

En estos estudios, el porcentaje de normalización de IGF-I a los 5 años de tratamiento con PEG es de un 63-67% con dosis medias de 17-18 mg/día en los pacientes controlados, y algo superior en los no controlados^{6,7}. La diferente eficacia entre los estudios pre-comercialización y los observacionales podría explicarse porque mientras los primeros³ utilizan como criterio de control la normalización, al menos en una ocasión, de IGF-I durante el tratamiento; los segundos^{6,7} evalúan la normalización de IGF-I en un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignacio.bernabeu.moron@sergas.es
(I. Bernabeu).

momento predefinido (1, 5 años o última observación). Así, en la cohorte española del ACROSTUDY, el porcentaje de normalización de IGF-I fue superior a un 67% a los 5 años y más de un 85% de los pacientes presentó una IGF-I normal en algún momento del tratamiento con una dosis media de 15,2 y de 17,6 mg/día, respectivamente en los casos controlados y los no controlados (Picó A, Venegas E, Lucas T, Álvarez-Escolá C, Arnes JAG, Marazuela M, et al. Long-Term Pegvisomant Treatment Outcomes in Patients with Acromegaly: Spanish Acrostudy Data. 96th International Congress of Endocrinology/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting. 2014: June 21-4, Chicago, Illinois). En todos los estudios la dosis de PEG utilizada en los pacientes no controlados es inferior a la máxima aprobada, lo que sugiere la posibilidad de una mayor eficacia con una titulación de dosis adecuada. Además, el seguimiento debe ser estrecho, y debe promover un mejor cumplimiento, evitando los factores relacionados con la ineffectividad del tratamiento⁸.

Algunas situaciones se han asociado a un requerimiento de dosis superior: es el caso de mujeres, mayor peso corporal, ausencia de radioterapia hipofisaria, mayores niveles basales de GH/IGF-I, diabetes⁹ o presencia del genotipo fl/fl del receptor de GH¹⁰; en estos casos podría ser adecuado utilizar dosis de inicio superiores a 10 mg diarios. Debe evitarse el desarrollo de un «déficit funcional de GH» por sobredosificación de PEG (2,5% de los casos)⁷, y para ello la concentración de IGF-I debe mantenerse en la mitad superior del rango normal.

El efecto del tratamiento con PEG sobre el volumen tumoral ha sido exhaustivamente investigado^{6,11,12} sin que se haya demostrado una tasa de crecimiento tumoral superior a la observada con otras modalidades de tratamiento. En las últimas publicaciones del ACROSTUDY el porcentaje de crecimiento tumoral fue de un 3,2% en la serie completa (que incluía un 35% de tratamientos combinados)⁶ y de un 2,2% entre aquellos pacientes tratados con PEG en monoterapia⁷. Se trata de cifras muy similares a las descritas clásicamente para los SSA (<1-2,2%)¹³. Diversos estudios han intentado identificar factores predisponentes o promotores de crecimiento tumoral durante el tratamiento con PEG con resultados no concluyentes: los pacientes con crecimiento tumoral presentan un mayor incremento de la concentración de GH en el curso del tratamiento¹¹ y una mayor expresión de GH y de receptor de insulina en el tumor¹². Por el contrario, no se han identificado diferencias en marcadores de angiogénesis, de proliferación o en marcadores moleculares específicos¹². En la actualidad, el crecimiento tumoral durante el tratamiento con PEG solo puede interpretarse como una consecuencia del potencial intrínseco de crecimiento del tumor y/o la ausencia de efecto antiproliferativo del PEG. En este sentido, las recientes guías de la Endocrine Society¹⁴ sugieren utilizar tratamientos con efecto antitumoral en enfermedad persistente con grandes restos tumorales en contacto con el quiasma o con estructuras centrales vitales.

Un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con PEG (2,5%)⁶ desarrollan disfunción hepática reversible. Su incidencia es mayor durante el tratamiento combinado con SSA (13,5%)¹⁵, en presencia de disfunción hepática previa, uso de fármacos hepatotóxicos o en pacientes diabéticos. Suele tratarse de alteraciones leves o moderadas, siendo recomendable valorar la suspensión del tratamiento si la

concentración de AST/ALT es superior a 3 veces el límite normal¹⁴. El desarrollo de lipohipertrofia es poco frecuente (2,2%)⁶, suele resolverse con la rotación de zonas de inyección y no suele obligar a la suspensión del tratamiento.

El PEG no suprime la secreción de insulina y con frecuencia mejora, respecto a otras modalidades de tratamiento, el control metabólico en los diabéticos permitiendo la reducción del tratamiento hipoglucemiante. Este efecto positivo sobre el metabolismo de la glucosa se pierde durante el tratamiento combinado con SSA⁹.

La combinación de PEG con SSA es utilizada cada vez con mayor frecuencia, representando casi el 50% de los tratamientos con PEG en España⁷. El tratamiento combinado está indicado si se desarrolla cefalea severa tras la retirada de los SSA o en presencia de restos tumorales grandes con efecto masa o con localización especialmente problemática o con comportamiento previo agresivo. Sin embargo, estas situaciones no son las más habituales en clínica, lo que sugiere que, en algunos casos, el tratamiento combinado se utiliza como preventivo ante un hipotético crecimiento tumoral, o con objeto de disminuir la dosis o alargar el intervalo de administración de PEG. La combinación de ambos fármacos no consigue una mayor eficacia bioquímica, y aunque ahorra 0,6 mg de PEG diario (Strasburger CJ, Hey-Hadavi J, Akerblad AC, Mattsson AF, Koltowska-Haggstrom M, Wilton P, et al. Use of Combination Medical Therapy Is Common in Acromegaly. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting. March 5-8, San Diego, California) el significado económico es dudoso¹⁶ y, por el contrario, se asocia a mayor riesgo de disfunción hepática y peor control metabólico en los pacientes diabéticos.

En resumen, tras más de 10 años de uso clínico, el PEG ha demostrado ser un fármaco seguro y muy eficaz, aunque algo menos efectivo. Es nuestra responsabilidad su uso eficiente y para ello debemos mejorar en la titulación de dosis, en el seguimiento y en la promoción del cumplimiento.

Conflicto de intereses

IB ha recibido honorarios por conferencias, asesoría y becas de investigación de Pfizer, y honorarios por conferencias de Novartis e Ipsen. MM ha recibido honorarios por conferencias, asesoría y becas de investigación de Pfizer, y honorarios por conferencias de Novartis e Ipsen.

Bibliografía

1. 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.
2. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342:1171-7.
3. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet.* 2001;358:1754-9.
4. Trainer PJ. ACROSTUDY: The first 5 years. *Eur J Endocrinol.* 2009;161 Suppl 1:S19-24.
5. Brue T. ACROSTUDY: Status update on 469 patients. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:S34-8.

6. Van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gómez R, 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. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, van der Lely AJ. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: Experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract.* 2015;21:264–74.
8. Schofl C, Grussendorf M, Honegger J, Tonjes A, Thyroke-Gronostay D, Mayr B, et al. Failure to achieve disease control in acromegaly: Cause analysis by a registry-based survey. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:351–6.
9. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, Mann K, Schwanke A, Stalla G, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:59–68.
10. Bernabéu I, Álvarez-Escola C, Quinteiro C, Lucas T, Puig-Domingo M, Luque-Ramírez M, et al. The exon 3-deleted growth hormone receptor is associated with better response to pegvisomant therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:222–9.
11. Buchfelder M, Weigel D, Droste M, Mann K, Saller B, Brubach K, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: Experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:27–35.
12. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Álvarez-Escola C, Manzanares R, et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: A clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E251–9.
13. Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:187–93.
14. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3933–51.
15. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poubon RM, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3644–52.
16. Bernabéu I, Rodríguez-Gómez IA, Ramos-Levi AMM. Profile of pegvisomant in the management of acromegaly: An evidence based review of its place in therapy. *Res Rep Endocr Disord.* 2015;4:7–58.