

OCTREOTIDE ORALE PER L'ACROMEGALIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Gli analoghi della somatostatina (SA) disponibili in commercio (octreotide e lanreotide) e in protocolli sperimentali di fase III o ad uso compassionevole (pasireotide) sono somministrati per via iniettiva.

Di recente è stata proposta una formulazione orale dell'octreotide, in capsule contenenti 20 mg di octreotide acetato non modificato. Questa nuova formulazione di octreotide è una sospensione oleosa, che permette l'assorbimento intestinale e il trasporto para-cellulare tramite le proteine ZO-1 e claudina-3 delle *tight-junction* degli enterociti (1).

Melmed et al (2) hanno pubblicato i dati di efficacia e sicurezza ottenuti in uno studio multicentrico di fase III, in 155 acromegalici responsivi almeno parzialmente alla terapia con SA *long-acting* (IGF-I < 1.3 rispetto al limite superiore di normalità –ULN– e GH medio < 2.5 ng/mL, dopo almeno 3 mesi di terapia). La terapia con octreotide orale è stata iniziata in aperto al dosaggio di 20 mg x 2/die lontano dai pasti: se i valori di IGF-I non erano controllati (in 2 successivi controlli a intervalli quindicinali), il dosaggio veniva aumentato fino alla dose massima di 40 mg x 2/die. Dopo aver raggiunto la dose terapeutica (valori di IGF-I normalizzati), i pazienti iniziavano il periodo dello studio a dose fissa, della durata di 7 mesi (con possibile estensione volontaria di altri 6 mesi).

End-point primario dello studio è stato la percentuale di pazienti controllati al termine della fase iniziale e della fase di estensione, raggiunto rispettivamente dal 65% e dal 62% dei soggetti arruolati.

La percentuale di pazienti con IGF-I < 1.3 ULN e GH < 2.5 ng/mL alla fine del periodo di trattamento con octreotide orale è risultata inferiore rispetto alla terapia con SA *long-acting* (62% vs 89%), mentre è stata maggiore la percentuale di pazienti con GH medio < 1.0 ng/mL dopo octreotide orale (77% vs 66%).

I pazienti considerati *responder* all'octreotide orale sono stati l'85% nel periodo a dose fissa e l'89% durante la fase di estensione.

Durante la terapia con octreotide orale si è associato anche un progressivo miglioramento della sintomatologia dell'acromegalia.

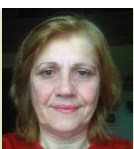
In termini di **sicurezza**, i dati di octreotide orale sono risultati sovrapponibili agli effetti collaterali degli SA *long-acting*. Tra gli eventi avversi più frequenti vi sono stati sintomi gastrointestinali (nausea, diarrea, dispepsia, dolore addominale, meteorismo e litiasi biliare), neurologici (cefalea) e muscolo-scheletrici (osteo-artralgia e lombalgia). La maggior parte degli effetti avversi è stata riportata nei primi tre mesi di terapia e si è progressivamente ridotta al raggiungimento della dose terapeutica.

L'octreotide orale viene proposto in monoterapia come farmaco sicuro nella gestione terapeutica del paziente acromegalico in precedenza ben controllato dalla terapia iniettiva con SA a dosaggio medio-basso.

L'octreotide orale in condizioni di digiuno sopprime la secrezione di GH in un'alta percentuale di pazienti (1), anche se l'inibizione della secrezione dell'IGF-I sembra essere minore. Questo dato, noto anche per gli SA iniettivi, può essere giustificato dal tipico andamento pulsatile della secrezione del GH e dall'andamento log-lineare della produzione epatica di IGF-I rispetto alla secrezione di GH, nonché da meccanismi recettoriali, come l'espressione dell'isoforma d3-GHR (3).

La maggiore permeabilità della mucosa intestinale potrebbe aumentare il rischio di assorbimento anche di agenti patogeni. Tuttavia, studi su topi transgenici hanno dimostrato che l'incremento transitorio della permeabilità dell'epitelio intestinale, indotto dalla modulazione delle *tight-junction*, non è patogeno nell'ospite sano, in particolare per i patogeni intestinali che hanno tipicamente un peso molecolare > 70 kDa. Tuttavia, i dati sulla sicurezza della variazione della permeabilità mucosa intestinale sono per ora disponibili solo su modelli animali (1).

Per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'octreotide orale saranno necessari studi con un *follow-up* più prolungato e mirati anche a pazienti resistenti, in terapia farmacologica combinata.



Non da ultimo, è necessaria una rivalutazione delle interazioni farmacologiche e farmacocinetiche di octreotide orale, in considerazione sia della sindrome da malassorbimento, assai frequente nel paziente acromegalico, sia delle interazioni con i farmaci più di frequente assunti da questi pazienti (terapie ormonali sostitutive, anti-ipertensivi, cardio-attivi, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti). L'assunzione di cibo e degli inibitori di pompa protonica prima della somministrazione per os dell'octreotide acetato ne riduce l'assorbimento, per aumento del pH gastrico e conseguente dissoluzione delle capsule all'interno dello stomaco e non dell'intestino tenue (4).

In **conclusione**, sebbene l'octreotide orale possa rappresentare una formulazione farmacologica maneggevole ed efficace in pazienti acromegalici ben responsivi agli SA a basso dosaggio, sono necessari ulteriori dati sulla sicurezza del farmaco, anche considerando i rischi delle variazioni della permeabilità farmaco-indotta della mucosa intestinale sia nell'uomo sano in generale che nel paziente acromegalico.

Bibliografia

1. Tuvia S, Pelled D, Marom K, et al. A novel suspension formulation enhances intestinal absorption of macromolecules via transient and reversible transport mechanisms. *Pharm Res* [2014, 31: 2010-21](#).
2. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicentric phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1699-708](#).
3. Bianchi A, Giustina A, Cimino V, et al. Influence of growth hormone receptor d3 and full-length isoforms in biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 2015-22](#).
4. Tuvia S, Atsmon J, Teichman L, et al. Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2362-8](#).
5. Cozzi R, Attanasio R. terapia farmacologica dell'acromegalia. [Endowiki](#).