

META-ANALISI SULL'EFFICACIA BIOCHIMICA DEGLI ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Gli analoghi della somatostatina (SA) rappresentano un caposaldo nell'ambito della terapia medica dell'acromegalia. La loro efficacia biochimica è stata valutata negli ultimi 30 anni in numerosi studi clinici, il cui confronto è difficile perché nel corso del tempo sono cambiate metodologie di studio, dimensioni delle coorti studiate, durata del trattamento, tipo di formulazione, metodiche di dosaggio di GH e IGF-1 e relativi *cut-off* utilizzati per definire il controllo di malattia (1-2).

Un'ampia meta-analisi ha recentemente valutato l'impatto dell'uso di differenti metodologie di studio sull'efficacia biochimica della terapia con SA (3). Dei 577 studi clinici su pazienti acromegalici in terapia medica con SA a lunga e breve durata d'azione pubblicati tra gennaio 1974 e dicembre 2012, ne sono stati selezionati 79, sia retrospettivi che prospettici, che rispondevano ai seguenti **criteri di inclusione**:

- numero di pazienti > 10;
- durata minima del trattamento = 3 mesi;
- valutazione dell'efficacia biochimica con determinazione dei livelli sierici di GH o IGF-1;
- valutazione della percentuale di pazienti con normalizzazione di GH e/o IGF-1;
- negli studi di pazienti con terapie combinate, doveva essere possibile individuare i risultati dei pazienti in monoterapia.

Sono stati registrati e analizzati separatamente i diversi *cut-off* di GH e IGF-1 riportati da ogni singolo studio. Le caratteristiche degli studi selezionati sono riassunte nella tabella.

Numero di pazienti	Arruolati: 4464 Trattati: 4125 Studio completato: 3787	
Tipo di studio, n (%)	Retrospettivi: 22 (24.4%) Prospettivi: 68 (75.6%)	Monocentrici: 49 (54.4%) Multicentrici: 41 (45.6%)
Molecola, n (%)	Lanreotide: 33 (36.7%) Octreotide: 53 (58.9%) Entrambi: 4 (4.4%)	
Durata del trattamento (mesi)	Media (SD): 15.1 (12.6) Mediana (IQR): 12 (6-18)	
Schema di dosaggio, n (%)	Titolazione: 51 (56.7%) Fisso: 12 (13.3%) Fisso/titolazione: 27 (30%)	
Pazienti naive (%)	Senza alcun precedente trattamento: <ul style="list-style-type: none"> • media (SD) 38 (39) • mediana (IQR) 24 (0-70) Senza pregressa terapia con SA: <ul style="list-style-type: none"> • media (SD) 58 (43) • mediana (IQR) 68 (8-100) 	
Pazienti con precedente terapia chirurgica (%)	Media (SD): 45 (32) Mediana (IQR): 52 (0-63)	
Pazienti con precedente terapia radiante (%)	Media (SD): 20 (20) Mediana (IQR): 18 (0-33)	
Pazienti con precedente terapia con SA, n (%)	Sì: 54 (60) No: 33 (37) Indeterminato: 3 (3)	
Preselezione dei pazienti per risposta al trattamento, n (%)	Sì: 29 (32) No: 59 (66) Indeterminato: 2 (2)	



Risultati

Gli studi sono risultati eterogenei nella definizione di controllo biochimico di malattia.

1. Il **controllo dell'ipersecrezione ormonale** di GH è stato ottenuto **nel 55%** dei pazienti e di IGF-1 nel 56%.
2. **Nessuna differenza significativa tra octreotide e lanreotide** (a breve e a lunga durata d'azione).
3. La **più lunga durata del trattamento si associa a un maggior controllo**, sia dei valori di GH ($P < 0.001$) che di IGF-1 ($p = 0.02$).
4. Il **precedente trattamento con SA** ($p = 0.01$) e il più recente anno di pubblicazione ($p = 0.03$) si associano a un **maggior controllo dei valori di GH**, ma non di quelli di IGF-1. Non è chiaro il motivo per cui studi più recenti siano associati a un maggior controllo biochimico rispetto a quelli condotti in passato, poiché con il passare degli anni la definizione di "controllo biochimico di malattia" è diventata sempre più "rigorosa".
5. Il tasso di risposta biochimica è risultato più alto (64%) in pazienti già in trattamento con SA che non in quelli "naïve" alla terapia (52%).
6. L'efficacia degli SA non è risultata influenzata da schema di dosaggio usato (fisso, titolato, misto), tipo di studio condotto (retrospettivo, prospettico, multicentrico, monocentrico), preselezione o meno dei pazienti inclusi e formulazione degli SA usata (breve e lunga durata d'azione).

Bibliografia

1. Freda PU, et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab [2005, 90: 4465-73](#).
2. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [2008, 93: 2957-68](#).
3. Carmichael JD. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 1825-33](#).
4. Cozzi R, Attanasio R. Acromegalia e gigantismo. [Endowiki](#).