

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Trattamento soppressivo dei Recettori della somatostatina in Gastroenterologia

Paola Tomassetti

Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia

Università di Bologna

SAN VITO AL TAGLIAMENTO

30 GENNAIO 2009



USO DELLA SOMATOSTATINA E DEI SUOI ANALOGHI IN GASTROENTEROLOGIA

- Emorragie digestive non da varici esofagee
- Emorragie da varici esofagee
- Sindrome epatorenale
- Dumping syndrome
- Diarree refrattarie e in AIDS
- Pancreatite acuta

EFFETTI DELLA SOMATOSTATINA E SUOI ANALOGHI SUL TRATTO GI

**Somatostatina
e suoi analoghi**



Produzione di muco



Motilità intestinale

Acidità gastrica

Secrezione della pepsina

Flusso ematico splacnico

Secrezione peptidi

EMORRAGIE DIGESTIVE NON DA VARICI

Meccanismi d'azione

↓ DEL FLUSSO EMATICO NEL DISTRETTO SPLACNICO

↓ SECREZIONE GASTRINA E HCl

↑↑ pH gastrico

Neutralizzazione acidità gastrica

Inibizione pepsina

Miglioramento del meccanismo coagulativo

EMORRAGIE DIGESTIVE NON DA VARICI

The Short-Term Medical Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Thomas O.G. Kovacs and Dennis M. Jensen

Somatostatina ed Octreotide sono stati utilizzati, con successo, da soli o in associazione alla terapia endoscopica nel trattamento delle emorragie da ulcere gastroduodenali:

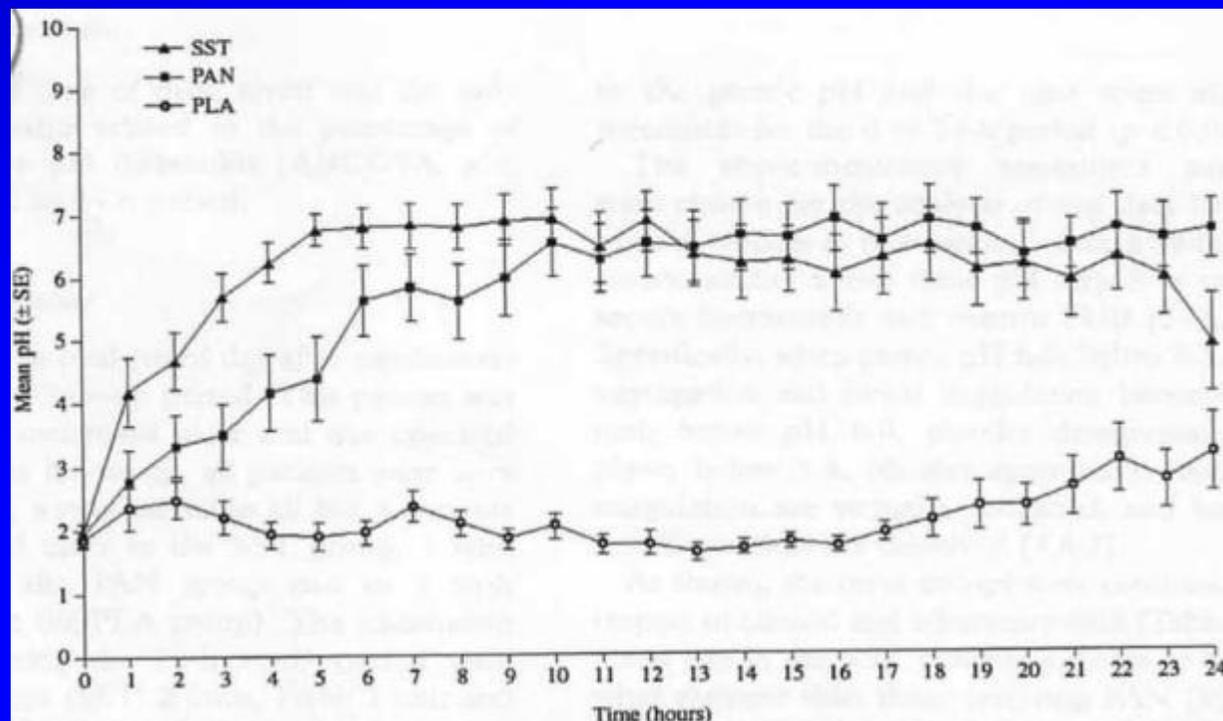


- 500 $\mu\text{g}/\text{h}$ di somatostatina in infusione continua fino a tre giorni
- Un bolo di 50-100 μg di Octreotide seguito da infusione continua di 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ fino a 3 giorni

EMORRAGIE DIGESTIVE NON DA VARICI

Somatostatin inhibits gastric acid secretion more effectively than pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding: A prospective, randomized, placebo-controlled trial

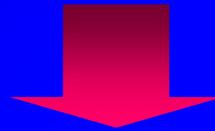
ALEC AVGERINOS^{1,2}, SPIROS SGOUROS¹, NIKOS VIAZIS¹, JOHN VLACHOGIANNAKOS¹, KOSTIS PAPAXOINIS¹, CHRISTINA BERGELE¹, PANTELIS SKLAVOS¹ & SOTIRIS A. RAPTIS²



EMORRAGIE DIGESTIVE NON DA VARICI

The Short-Term Medical Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Thomas O.G. Kovacs and Dennis M. Jensen



**C'è un teorico vantaggio, ma non evidenza,
dell'uso della somatostatina ed analoghi**

Drugs 2008; 68 (15): 2105-2111

EMORRAGIE DA VARICI ESOFAGEE

[Intervention review]

Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices

Peter C Gøtzsche¹, Asbjørn Hróbjartsson²

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2008 (Status in this issue: Unchanged)

- Valutati nello studio 21 trials
- Circa 100 pazienti per trial (range 60 – 383)



Gli analoghi della somatostatina non riducono la mortalità, ma riducono in modo significativo il numero di trasfusioni

SINDROME EPATORENALE

	No (type 1)	Alcoholic	Response	Recurrence	Median survival
<i>Pre-vasoconstrictor therapy</i>					
Gines et al., 1993, 2003 ^a	56 (56)	68%	n/a	n/a	14 days
<i>Ornipressin (prolonged therapy)</i>					
Guevara et al., 1998a	8 (8)	38%	100% ^b	50%	60 days
Gulberg et al., 1999	7 (7)	57%	57%	50%	90 days
<i>Terlipressin</i>					
Uriz et al., 2005	9 (6)	67% ^c	77%	0%	39 days
Mulkay et al., 2001	12	75%	92%	55%	42 days
Moreau et al., 2005	91	89%	58%		43 days
Colle et al., 2002	18	70%	61%	64%	24 days
Halimi et al., 2002	18	100%	72%		
Ortega et al., 2002	16 ^d	43%	50%	12%	40 days
Solanki et al., 2003	12	33%	42%		8.5 days
<i>Alpha-agonists</i>					
Duvoux et al., 2002	12	67%	83%	0%	60 days
Angeli et al., 1999	5	40%	100%	0%	
Esraïlian et al., 2007	60	45%	40%	n/a	71% (30 days)
<i>Octreotide</i>					
Pomier-Layrargues et al., 2003	14	70%	10%		
Kiser et al., 2005	8	n/a	12.5%	n/a	13 days approx. ^e

SINDROME EPATORENALE

Octreotide/Midodrine Therapy Significantly Improves Renal Function and 30-Day Survival in Patients with Type 1 Hepatorenal Syndrome

Eric Esrailian • Eugene R. Pantangeo •
Namgyal L. Kyulo • Ke-Qin Hu • Bruce A. Runyon

Table 5 Multivariate analysis of effect of treatment with octreotide (Oct) and midodrine (Mido) on (A) reduction of serum creatinine and (B) patient survival when controlling for other factors

Factor	OR	95% CI	P value
A			
Age	0.954	0.895–1.018	0.15
Gender	1.973	0.501–7.771	0.33
Ethnicity	1.537	0.792–2.985	0.20
Liver diagnosis	0.995	0.872–1.136	0.94
Alcohol history	1.168	0.157–8.673	0.88
History of SBP	0.805	0.226–2.867	0.74
Recent diuretic use	1.529	0.460–5.076	0.49
Oct/Mido treatment	0.198	0.037–1.065	0.06
B			
Age	0.964	0.911–1.020	0.20
Gender	0.442	0.117–1.673	0.23
Ethnicity	0.886	0.498–1.576	0.68
Liver diagnosis	0.973	0.877–1.080	0.61
Alcohol history	0.425	0.073–2.463	0.34
History of SBP	2.062	0.619–6.865	0.24
Recent diuretic use	0.824	0.268–2.537	0.74
Oct/Mido treatment	4.405	1.269–15.292	0.02

Dig Dis Sci (2007) 52:742–748
DOI 10.1007/s10620-006-9312-0

DUMPING SYNDROME

Razionale d'uso

DUMPING PRECOCE

- Rallenta lo svuotamento gastrico
- Rallenta il transito intestinale
- Previene le variazioni emodinamiche indotte dal cibo
- Inibisce il rilascio dei peptidi del tratto GI

DUMPING TARDIVA

- Riduce l'ipoglicemia reattiva

DUMPING SYNDROME

Efficacy of depot long-acting release octreotide therapy in severe dumping syndrome

C. PENNING*, I. VECHT† & A. A. M. MASCLEE*

Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 963–969.

In 12 pazienti con Dumping syndrome severa, la somministrazione di Sandostastina long acting, rispetto all'octreotide, ha dimostrato:

- **Miglioramento della qualità di vita**
- **Riduzione dei disturbi gastrointestinali**
- **Aumento del peso corporeo**

DIARRHEE REFRATTARIE

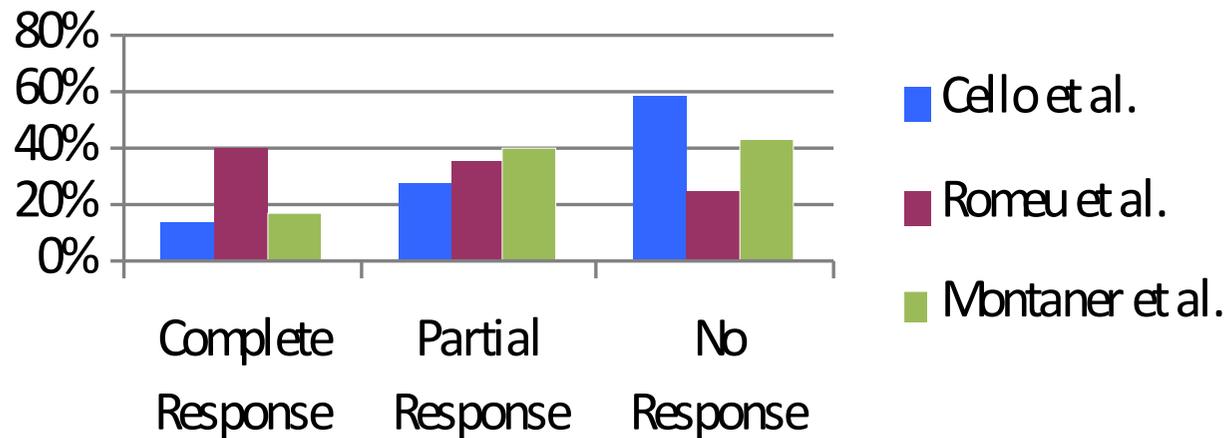
Systematic review: the use of somatostatin or octreotide in refractory diarrhoea

A. SZILAGYI* & I. SHRIER†

Indication	Reference	No. of patients	Dose/route (O or S)	Duration	Response (%)		
					CR	PR	NR
AIDS	Manfredi <i>et al.</i> ¹¹	6	50–100 O sc 2–3 d	3–33 wk	6 (100)	—†	0 (0)
	Moroni <i>et al.</i> ¹²	13	50–100 O sc q 8 h	2 wk	1 (8)	7 (54)	5 (38)
	Liberti <i>et al.</i> ¹³	11	50–100 O sc 2–3 d	3 wk	6 (55)	5 (45)	0 (0)
	Fanning <i>et al.</i> ¹⁴	11	50–250 O sc q 8 h	1 wk	5 (45)	1 (10)	5 (45)
	Cello <i>et al.</i> ¹⁵	51	150–5000 O sc q 8 h	4 wk	7 (14)	14 (27)	30 (59)
	Romeu <i>et al.</i> ¹⁶	25	150–1500 O sc q 8 h	4 wk	10 (40)	9 (36)	6 (24)
	Montaner <i>et al.</i> ¹⁷	30	100–250 O sc q 8 h	2 wk	5 (17)	12 (40)	13 (43)
Post-chemo Rx	Wasserman <i>et al.</i> ¹⁸	14	100 O sc q 8 h	72 h	12 (86)	—†	2 (14)
	Meropol <i>et al.</i> ^{19*}	10	150 O sc q 12 h	43 d	0 (0)	4 (40)	6 (60)
	Wadler <i>et al.</i> ²⁰	35 (49Rx)	50–250 O sc q 8 h	5 d	28 (57)	8 (16)	13 (27)
	Petrelli <i>et al.</i> ²¹	16	50–100 µg O iv/h	96 h	15 (94)	—†	1 (6)
	Cascinu <i>et al.</i> ²²	27	50–100 O µg q 12 h	72 h	26 (96)	—†	1 (4)
Graft vs. host disease	Ippoliti <i>et al.</i> ²³	21	500 O iv q 8 h	168 h	15 (72)	3 (14)	3 (14)
	Crouch <i>et al.</i> ²⁴	24 (28Rx)	50–250 µg O sc 2–3 d	72 h	23 (82)	0 (0)	5 (8)
	Ely <i>et al.</i> ²⁵	6	50–250 µg O sc q 8 h	72 h	3 (50)	0 (0)	3 (50)
Post-gastrectomy	Mackie <i>et al.</i> ²⁶	8/14 with diarrhoea	50 O sc q 12 h	12 wk	3 (38)	0 (0)	5 (62)
Short bowel syndrome	Nightingale <i>et al.</i> ²⁷	6	50–100 µg iv b.d.	2 d	100%‡		
	O'Keefe <i>et al.</i> ²⁸	10	100 µg sc t.d.s.	10 d	100%§		

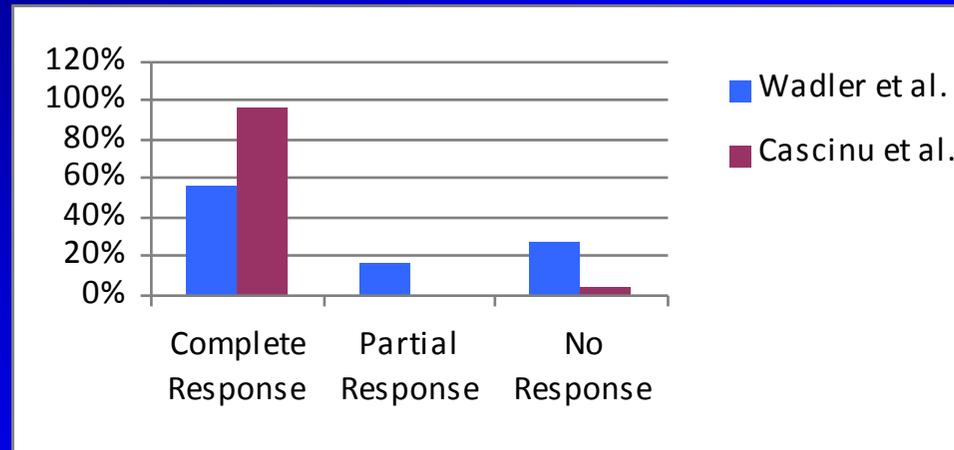
DIARREE REFRATTARIE

AIDS

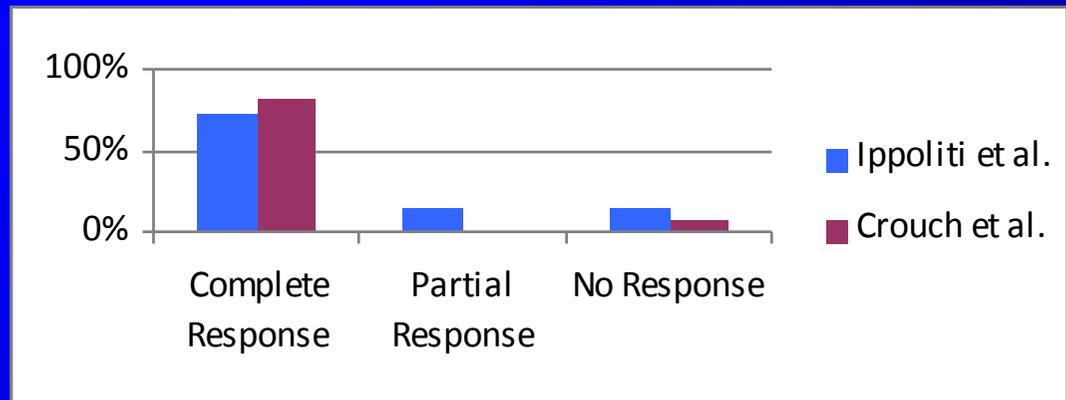


DIARREE REFRATTARIE

Post – chemio terapia



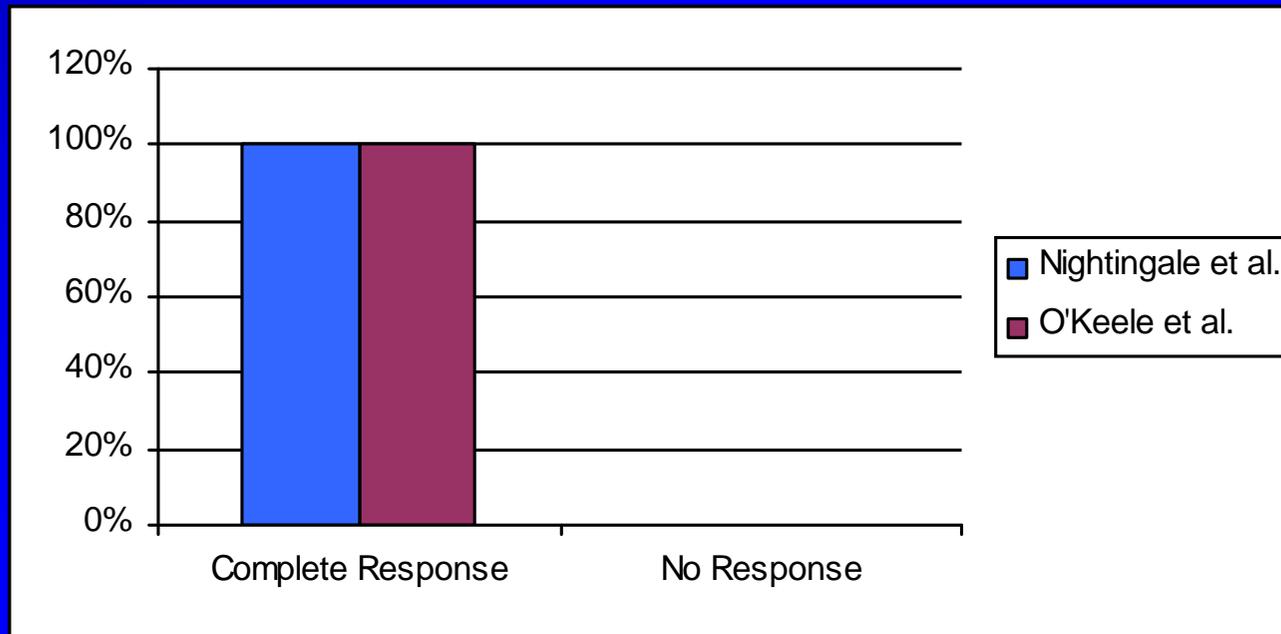
Graft vs. host disease



Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1889–1897.

DIARREE REFRATTARIE

Sindrome dell'intestino corto



PANCREATITE ACUTA

- La somministrazione endovenosa della somatostatina nativa alla dose di 250 ug/h stimola la motilità dello sfintere di Oddi mentre la dose di 500 µg /h la inibisce

Wu SD et al. Hepatobil Pancreat Dis Int 2005;4:302-5

- La somministrazione endovenosa dell'Octreotide può indurre la "tachiocardia"

Di Francesco et al. Dig Dis Sci 1996;41:2392-6

PANCREATITE ACUTA

Reference	Mortality		P
	Control	Somatostatin	
Usadel <i>et al.</i> (1985) ³²	7/41	4/36	N.S.
Schondube <i>et al.</i> (1987) ³¹	8/23	3/20	N.S.
Zuniga <i>et al.</i> (1987) ³⁰	1/5	2/7	N.S.
Sanchez <i>et al.</i> (1988) ³¹	4/20	1/27	N.S.
Choi <i>et al.</i> (1989) ²⁴	2/36	1/35	N.S.
D'Amico <i>et al.</i> (1990) ²³	7/82	2/82	N.S.
Total	29/207	13/207	< 0.01

N.S. = not significant.

Carballo I. et al., Digestion 1991

	SS	Publ. bias assessment	NnT	OCT
	OR (95% CI)			OR (95% CI)
Overall mortality	A 0.36	14	11	0.57
	(0.20-0.64)			(0.35-0.88)
Early mortality	B 0.39	1	14	0.64
	(0.18-0.86)			(0.38-1.09)
Patients with complications	A 0.61	—	—	0.97
	(0.33-1.14)			(0.63-1.48)
Complication rate	B 0.57	—	—	0.97
	(0.26-1.23)			(0.63-1.48)
Need for surgery	—	—	—	—

A = all available trials.

B = only randomized trials.

Significant results are shown in bold characters.

Andriulli A. et al., Aliment Pharmacol Ther 1998

NOTA 40

Analoghi della somatostatina:

- lanreotide
- octreotide

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- acromegalia;
- sindrome associata a tumori neuroendocrini.

La legge 648/96: farmaci a carico del SSN per patologie prive di valida alternativa terapeutica

Octreotide acetato	Diarrea secretoria refrattaria da sindrome dell'intestino corto e da pregressi interventi chirurgici sullo stomaco.	G.U. 14/06/99 n. 137 G.U.15/07/05 n.163 (modifica)
Octreotide (Longastatina –Sandostatina - Samilstin)	Ipotensione ortostatica grave in disfunzioni generalizzate del Sistema Nervoso Vegetativo.	G.U. 15/06/00 n. 138
Octreotide acetato	Fistole pancreatiche	G.U. 08/05/01 n. 105 G.U.15/07/05 n.163 (modifica)
Octreotide nella formulazione a rilascio prolungato	Angiomatosi non suscettibile di altri trattamenti farmacologici e/o di asportazione chirurgica	G.U. 24/03/01 n. 70