

Attitudini prescrittive nella terapia di nausea e vomito da chemioterapia L'esperienza italiana

Pastorelli D, Locatelli MA, Melotti B et al
The Pan European Emesis Registry (PEER): a critical appraisal of the Italian Experience
 J Chemother 2013; 25: 309-317

Prendersi cura in maniera globale del paziente oncologico significa non solo curare la malattia con terapie antineoplastiche efficaci, ma anche limitare o prevenire una serie di effetti collaterali, talora così debilitanti da incidere negativamente sulla prognosi del trattamento o, addirittura, da impedirne la prosecuzione. Qualunque intervento di supporto in questo campo ha non solo lo scopo di fornire la possibilità di rispondere in modo ottimale alle strategie terapeutiche disponibili ma anche quello, non meno importante, di migliorare la qualità di vita del paziente.

La nausea e il vomito indotti dai chemioterapici (CINV) oggi possono essere affrontati in modo efficace grazie a farmaci antiemetici di nuova generazione. Tuttavia, disporre di farmaci antiemetici efficaci non basta, perché per controllare in modo ottimale i sintomi è necessario scegliere i principi attivi da utilizzare e pianificare tempi e modalità di somministrazione tenendo conto delle indicazioni fornite dalle linee guida internazionali. In questo modo è possibile assicurare alla maggior parte dei pazienti una risposta completa al trattamento profilattico, sia in caso di schemi chemioterapici ad elevato effetto emetico (HEC) sia di regimi moderatamente emetogeni (MEC).

Infine, considerando che i pazienti con CINV possono non infrequentemente richiedere un ricovero ospedaliero – talora anche in urgenza – una profilassi adeguata è anche un'ottima occasione per ridurre i costi correlati alle terapie oncologiche.

Nel 2012 uno studio multicentrico pubblicato su pazienti afferenti a 52 centri clinici di Francia, Italia, Spagna, Regno Unito, Svezia, Austria, Olanda e Belgio, inseriti nel cosiddetto *Pan European Emesis Registry* (PEER), ha evidenziato che i soggetti *naive* al

trattamento chemioterapico, se sottoposti ad una profilassi antiemetica aderente alle linee guida, ottenevano una risposta completa (assenza di nausea o vomito, senza necessità di ricorrere a trattamenti ulteriori) a distanza di 120 ore dalla chemioterapia nel 60% dei casi contro il 50,7% dei pazienti che venivano trattati con protocolli antiemetici non appropriati.

Una successiva analisi post-hoc dei dati ottenuti dai pazienti curati presso Centri Oncologici Italiani fornisce adesso un quadro esaustivo e molto interessante delle attitudini prescrittive degli specialisti italiani posti di fronte alla profilassi antiemetica di pazienti *naive* trattati con chemioterapia *single-day* ad elevato o moderato effetto emetico.

Sono stati presi in considerazione 180 pazienti, metà circa dei quali aveva ricevuto una terapia MEC, utilizzando come endpoint primario la risposta completa a distanza di 120 ore dal trattamento di un solo giorno e correlando quindi la risposta al livello di aderenza della profilassi antiemetica alle linee guida della MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*). Queste prevedono oggi l'aggiunta di un antagonista dei recettori NK-1 (aprepitant) agli schemi tradizionali, basati sull'associazione di antagonisti del recettore 5-HT₃ (ondansetron e derivati) e steroidi (quali il desametasone) (vedi tabella).

L'analisi dei dati indica che l'aderenza alle linee guida era significativamente maggiore nel caso della CINV acuta (comparsa entro 24 ore dal trattamento) rispetto alla CINV ritardata (fra 24 e 120 ore dal trattamento; 54,4 vs 29,4%), che l'aderenza riferita a tutto il periodo di esame (120 ore) era mediamente del 30% ma pericolosamente bassa (appena il 10%) nel caso dei regimi HEC e che, in particolare, l'aggiunta di aprepitant nella fase acuta avveniva solo nell'11,3% dei casi (rispetto al 57,1% degli altri Paesi europei).

Infine, come ampiamente previsto sulla scorta dello studio PEER già pubblicato, la risposta completa è risultata marcatamente superiore (75,5% vs 53,5%, $p = 0,006$) nei pazienti trattati con regimi antiemetici appropriati (vedi figura).

I dati dello studio italiano – particolarmente interessanti in quanto espressione di ciò che avviene nel mondo reale delle cure antineoplastiche – confermano che l'adozione tempestiva di una corretta terapia antiemetica comporta benefici tangibili sia nella fase acuta sia nella fase ritardata della CINV, ma indica-

Linee guida della profilassi di nausea e vomito indotte dalla chemioterapia adoperate nello studio

Chemioterapia	Fase acuta (giorno 1)	Fase ritardata (giorni 2-4)
HEC	Corticosteroide + NK1-RA + 5HT3-RA	Corticosteroide, giorni 2-4 + NK1-RA, giorni 2-3
AC in pazienti donne	Corticosteroide + NK1-RA + 5HT3-RA	Corticosteroide e/o NK1-RA, giorni 2-3
MEC	Corticosteroide + 5HT3-RA	Corticosteroide e/o 5HT3-RA, giorni 2-3

AC: antraciclina + ciclofosfamide; HEC: terapia altamente emetogena; MEC: terapia moderatamente emetogena; NK1-RA: antagonista del recettore della neurochinina-1; 5HT3-RA: antagonista del recettore 5HT3 della serotonina.

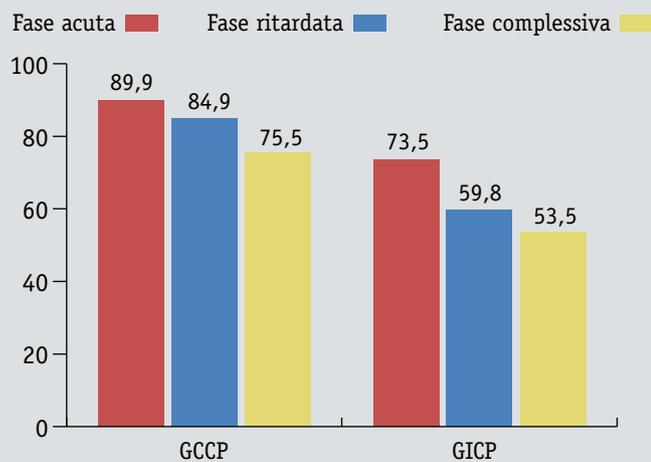
Terapia con aprepitant: passi avanti significativi nel trattamento della nausea e vomito da chemioterapia

Albany C, Brames MJ, Fausel C et al
Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT₃ receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study
 J Clin Oncol 2012; 30: 3998-4003



no altresì che occorre percorrere ancora molta strada per ottenere una maggiore aderenza alle linee guida correnti. Queste appaiono oggi disattese soprattutto in occasione della fase ritardata della CINV, la cui importanza non è stata ancora percepita appieno nella routine oncologica, specialmente in Italia. ■ GB

Percentuali di risposta completa (assenza di nausea o vomito, senza necessità di ricorrere a trattamenti ulteriori) nel primo ciclo di chemioterapia secondo l'aderenza alle linee guida per la profilassi antiemetica nella popolazione italiana in base allo studio PEER.



GCCP: profilassi CINV aderente alle linee guida
 GICP: profilassi CINV non aderente alle linee guida

La nausea e il vomito sono tra gli eventi avversi indotti dalla chemioterapia maggiormente temuti dai pazienti. Se non adeguatamente controllati, questi sintomi possono infatti ostacolare le normali attività, modificare la qualità di vita, aumentare l'uso di risorse sanitarie e compromettere l'aderenza al trattamento. Negli ultimi due decenni, un miglioramento significativo nel controllo della nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) è stato ottenuto con l'introduzione degli antagonisti del recettore 5-HT₃ (5-HT₃-RA), il capostipite dei quali è stato l'ondansetron, che si sono aggiunti ai vecchi antidopaminergici (fenotiazine e benzamidi). Questi agenti hanno tuttavia un'efficacia prevalentemente limitata alla fase acuta, mentre i benefici sono minori nella fase ritardata, malgrado l'associazione con corticosteroidi (come, per esempio, il desametasone).

Lo sviluppo di aprepitant, un antagonista dei recettori NK-1 per il controllo della CINV nei pazienti affetti da neoplasie, è iniziato con la scoperta del ruolo della sostanza P come uno dei meccanismi finali coinvolti nell'attivazione e nel coordinamento del riflesso del vomito. La sostanza P, un neuropeptide di 11 aminoacidi, è infatti presente ad alte concentrazioni nei centri emetici del cervello e nel nucleo del tratto solitario, e gli inibitori del suo recettore endogeno, il recettore 1 della neurochinina (NK-1), possiedono una notevole efficacia antiemetica, legata probabilmente alla centralità della loro azione.

Aprepitant, primo e attualmente unico antagonista del recettore NK-1 disponibile in commercio, è stato approvato nel 2003 per la prevenzione della CINV acuta e ritardata nei pazienti con cancro sottoposti a chemioterapie ad alto e moderato effetto emetico (*highly-moderately emetogenic chemotherapy*, HEC-MEC). Il profilo di efficacia sulla fase ritardata del vomito indotto da chemioterapia e il particolare meccanismo d'azione costituiscono il razionale clinico per l'uso di aprepitant in combinazione con gli antagonisti del 5-HT₃-RA (ondansetron e derivati) e steroidi (quali il desametasone) per ottimizzare il controllo della CINV. Aprepitant è disponibile in una forma adatta alla somministrazione.