

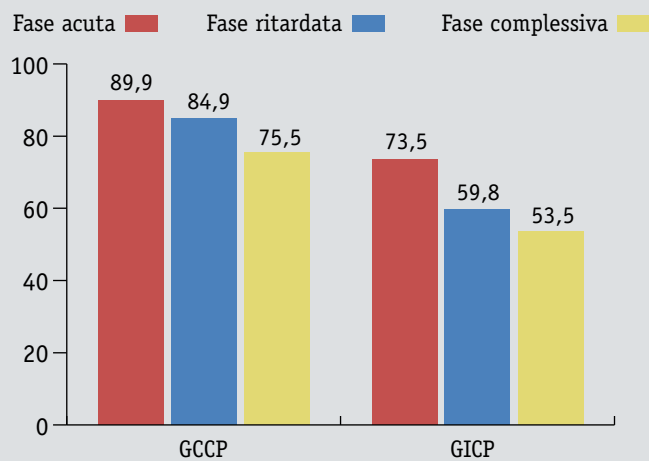
Terapia con aprepitant: passi avanti significativi nel trattamento della nausea e vomito da chemioterapia

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.

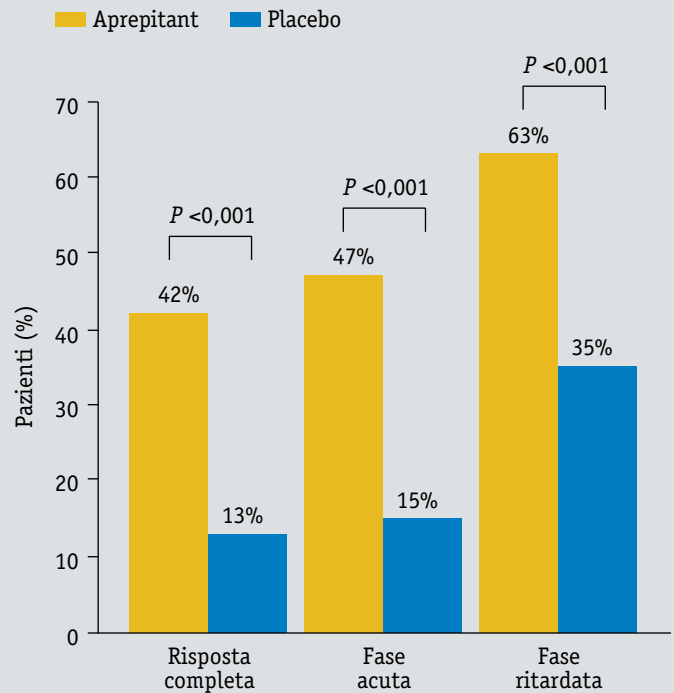
Aprepitant, primo e attualmente unico antagonista del recettore NK-1 disponibile in commercio, è stato approvato nel 2003 per la prevenzione della CINV acuta e ritardata nei pazienti con cancro sottoposti a chemioterapie ad alto e moderato effetto emetico (*highly-moderately emetogenic chemotherapy*, 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.

I regimi contenenti aprepitant sono stati valutati nei pazienti affetti da tumori solidi in diversi studi randomizzati di fase III e hanno dimostrato di ridurre significativamente la CINV acuta e ritardata, aumentando il numero di pazienti in grado di tollerare la chemioterapia senza episodi di vomito, in particolare durante la fase ritardata, rispetto a regimi tradizionali.

Una conferma della bontà delle linee guida più aggiornate sull'uso degli antiemetici (MASCC-ESMO, NCCN ed AIOM), che individuano nell'associazione di 5-HT₃ antagonista + desametasone + aprepitant la terapia antiemetica di scelta per la prevenzione delle CINV associate a chemioterapia a potenziale emetogeno elevato, è arrivata da un recente studio di fase III controllato in doppio cieco condotto su 69 pazienti con tumori delle cellule germinali, 62 dei quali trattati con regimi chemioterapici comprendenti bleomicina, etoposide e cisplatino. Si tratta del primo studio condotto in pazienti che assumevano un regime basato su cisplatino per 5 giorni. Lo schema della terapia antiemetica adoperata nello studio è riportato nella tabella.

Analizzando i dati, si è visto che i 35 pazienti trattati con aprepitant (125 mg, giorno 3; 80 mg, giorni 4-7) in aggiunta alla terapia antiemetica standard composta da un 5-HT₃-RA (giorni 1-5) + desametasone (20 mg, giorni 1-2) ottenevano una risposta completa (intesa come assenza di nausea o vomito, senza necessità di ricorrere a trattamenti ulteriori) nel 42% dei casi rispetto al 13% di coloro che ricevevano placebo in associazione allo stesso schema di base ($p < 0,0001$). Tale differenza significativa sussisteva sia nella fase acuta sia nella fase ritardata (vedi figura). Inoltre, soltanto il 16,2% dei soggetti che assumeva la tripla terapia andava incontro a più di un episodio di emesi durante il periodo di monitoraggio contro ben il 47,1% di coloro che ricevevano la combinazione standard. A queste evidenze cliniche corrisponde inevitabilmente un maggiore benessere dei pazienti, testimoniato dalla netta preferenza espressa a favore del regime comprendente aprepitant (38/49 pazienti, $p < 0,0001$). Aprepitant è risul-

Percentuali di risposta completa nei pazienti trattati con aprepitant o placebo. La fase acuta è compresa tra il primo e il quinto giorno di trattamento, la fase ritardata tra il sesto e l'ottavo giorno.



tato infine ben tollerato e non ha indotto effetti tossici significativamente diversi dal placebo.

Per questo motivo, l'indicazione registrata dall'AIFA per l'impiego di aprepitant prevede attualmente la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetogena in ambito oncologico a base di cisplatino negli adulti e alla chemioterapia moderatamente emetogena in ambito oncologico negli adulti. ■ GB

Scheda del trattamento antiemetico adoperato nello studio

Trattamento	Giorni 1-2	Giorno 3	Giorni 4-5	Giorni 6-7	Giorno 8
Aprepitant (PO)	Desametasone 20 mg + 5HT ₃ -RA	Aprepitant 125 mg + 5HT ₃ -RA	Aprepitant 80 mg + 5HT ₃ -RA	Aprepitant 80 mg + desametasone 4 mg 2 volte al giorno	Desametasone 4 mg 2 volte al giorno
Placebo (PO)	Desametasone 20 mg + 5HT ₃ -RA	Placebo + 5HT ₃ -RA	Placebo + 5HT ₃ -RA	Placebo + desametasone 8 mg 2 volte al giorno	Desametasone 4 mg 2 volte al giorno

PO: oralmente; 5HT₃-RA: antagonista del recettore 5HT₃ della serotonina.
Prima della prescrizione di ogni farmaco consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
MSD non raccomanda un uso diverso da quello indicato in RCP.