

tumori



— a Journal of Experimental and Clinical Oncology —

OFFICIAL JOURNAL OF
SOCIETÀ ITALIANA DI CANCEROLOGIA
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA ONCOLOGICA AND
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA



APREPITANT IN ONCOEMATOLOGIA

Reprint from Volume 97, Number 3, May-June 2011



Il Pensiero Scientifico Editore

Servizio scientifico offerto da MSD Italia Srl.



Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze dell'autore e non necessariamente quelli della MSD Italia Srl. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

APREPITANT IN ONCOEMATOLOGIA

A cura di
Antonio Palumbo

Dipartimento di Ematologia, Università di Torino

ABSTRACT

La nausea e il vomito associati alla chemioterapia (CINV) rappresentano un problema rilevante nei pazienti oncoematologici, con riflessi significativi anche sulla qualità della vita e l'aderenza al trattamento. Particolarmente difficile da controllare e spesso sottovalutata dai clinici risulta la CINV ritardata nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali (HSCT). Aprepitant, il primo e attualmente unico antagonista del recettore NK-1 disponibile in commercio, è stato introdotto negli ultimi anni per la prevenzione della CINV acuta e ritardata nei pazienti con cancro sottoposti a chemioterapie con alto e moderato effetto emetico, in associazione con un inibitore del 5-HT₃-R e desametasone. Questa review esamina i dati disponibili in letteratura sull'efficacia di aprepitant nel controllo della CINV nei pazienti oncoematologici, in particolare nel setting dell'HSCT autologo e allogenico, e sulle possibili interazioni con i chemioterapici utilizzati in questi pazienti. Le evidenze disponibili dimostrano l'efficacia dei regimi contenenti aprepitant, in particolare nel controllo della nausea e del vomito ritardati, con un profilo di tollerabilità favorevole e senza che siano state individuate alterazioni dell'efficacia dei trattamenti chemioterapici e dell'esito clinico.

INTRODUZIONE

La nausea e il vomito associati alla somministrazione di chemioterapici (*chemotherapy indu-*

ced nausea and vomiting, CINV) rappresentano a tutt'oggi un problema significativo nei pazienti con tumori ematologici, nonostante l'introduzione negli ultimi decenni di agenti farmacologici con crescente efficacia antiemetica. Oltre a costituire uno degli effetti collaterali della chemioterapia più disturbanti per i pazienti, la CINV può avere notevoli implicazioni cliniche, incluse la mancata aderenza al trattamento, l'impossibilità a mangiare o bere e la comparsa di deficit nutrizionali. Inoltre, la presenza di nausea e vomito riduce notevolmente la qualità della vita dei pazienti e la loro capacità di svolgere le normali attività quotidiane¹. A fianco della chemioterapia, altri fattori e comorbilità spesso presenti nei pazienti oncoematologici possono aggravare il quadro di CINV, quali la radioterapia *total body*, la profilassi antimicrobica e le infezioni, la *graft-versus-host-disease* (GVHD) nei riceventi di trapianto allogenico, la neutropenia e il trattamento con analgesici narcotici per mucosite.

Sulla base dei tempi e delle modalità di insorgenza, la CINV viene classicamente suddivisa in due diverse categorie: a esordio acuto (entro le prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia) e ad esordio ritardato (oltre le 24 ore). La suddivisione, apparentemente arbitraria, è dovuta all'osservazione clinica di un andamento bifasico dell'emesi nei pazienti sottoposti a chemioterapia: ad una prima intensa fase nel primo giorno di trattamento segue una riduzione della sintomatologia ed una ripresa nei giorni successivi². A queste due forme è possibile aggiungere la cosiddetta CINV anticipatoria, osser-

vata prima del trattamento chemioterapico e la cui insorgenza è spesso legata ad una precedente storia di scarsa risposta agli antiemetici o di inadeguata profilassi antiemetica nei precedenti cicli di chemioterapia. Alle diverse fasi della CINV corrispondono probabilmente meccanismi patogenetici centrali e periferici di stimolo del vomito differenti, come suggerito dal diverso spettro d'azione temporale dei farmaci antiemetici.

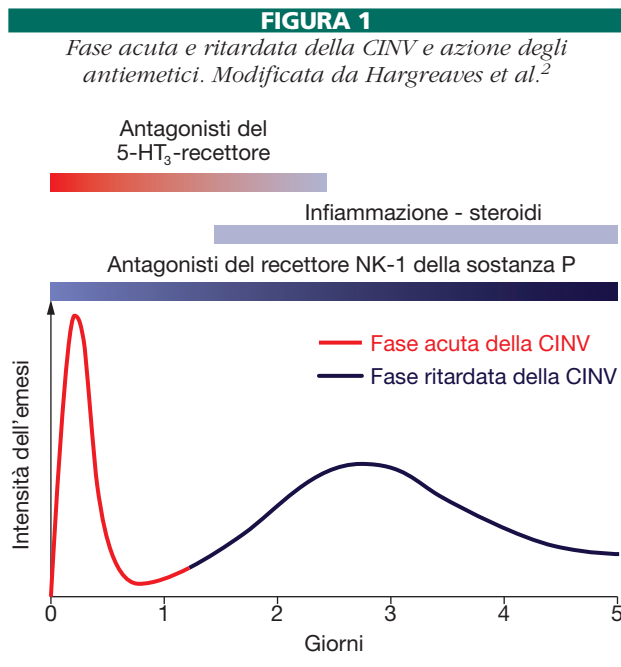
Un miglioramento significativo del controllo della CINV è stato ottenuto negli ultimi due decenni con l'introduzione degli antagonisti del 5-HT₃-recettore (5-HT₃-RA), il capostipite dei quali è stato l'ondansetron, che si sono aggiunti ai vecchi antidopaminergici (quali le fenotiazine e le benzamidi). Questi agenti presentano tuttavia un'efficacia parzialmente limitata alla fase acuta, mentre i benefici sono minori nella fase ritardata, nonostante l'associazione con corticosteroidi, quali il desametasone (Figura 1). Il meccanismo

d'azione dei 5-HT₃-RA si basa sul blocco degli effetti attivanti della serotonina rilasciata durante la chemioterapia, a livello principalmente della via vagale considerata il meccanismo principale per l'emese acuta (terminali periferici delle fibre afferenti vagali nel tratto gastrointestinale e della zona dell'area postrema denominata CRTZ, *chemoreceptor trigger zone*). La CRTZ segnala ad un'altra area, il nucleo del tratto solitario, che riceve stimoli emetici anche dai centri cerebrali superiori e orchestra i meccanismi alla base del vomito^{1,2}.

MECCANISMO D'AZIONE ED EFFICACIA DI APREPITANT

Lo sviluppo di aprepitant per il controllo della CINV nei pazienti con tumori 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 forte efficacia antiemetica ad ampio spettro d'azione, legata probabilmente alla centralità della loro azione².

Aprepitant, il 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 con alto e moderato effetto emetico (*highly-moderately emetogenic chemotherapy*, HEC-MEC). Il profilo di efficacia prolungata 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 orale e, come profarmaco sotto il nome di fosaprepitant, per la somministrazione endovena (non commercializzato in Italia). Viene raccomandato per l'utilizzo nella fase acuta in combinazione con un 5-HT₃-RA e desametasone e con solo desametasone nei giorni 2-3 per il controllo della fase ritardata dell'emesi³. I regimi contenenti aprepitant sono stati valutati nei pazienti affetti da tumori solidi in diversi studi randomizzati di fase III ed 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 basati solo su un 5-HT₃-RA più desametasone⁴⁻⁶.

CINV NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI

Il problema della CINV è particolarmente evidente nei pazienti portatori di tumori ematologici, spesso sottoposti a numerosi cicli di chemioterapia della durata di più giorni, frequentemente ripetuti, e a regimi di chemioterapia ad alte dosi per l'esecuzione di un trapianto di cellule staminali (HSCT) autologo o allogenico. Questi ultimi, spesso in associazione con irradiazione *total-body*, rappresentano i trattamenti a più alto potenziale emetico a cui vengono sottoposti i pazienti con cancro, ma non vi sono ancora indicazioni univoche per la profilassi antiemetica in questo setting.

La rilevanza del tema e il razionale clinico per l'utilizzo di aprepitant nei pazienti oncoematologici emergono chiaramente da uno studio os-

servazionale multicentrico pubblicato nel 2006, che ha valutato l'incidenza di CINV nella pratica clinica in ematologia, il suo impatto sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti e la percezione del problema da parte del personale sanitario (medici e infermieri)⁷. I pazienti inclusi nello studio erano affetti da leucemia mieloide acuta (LAM) in trattamento con HEC o MEC o pazienti sottoposti a HSCT con un regime di condizionamento a intensità piena (per un totale di 177 casi), e ricevevano una profilassi antiemetica basata sull'utilizzo di 5-HT₃-RA (ondansetron nella quasi totalità dei casi) più o meno un anti-dopaminergico, senza l'aggiunta di steroidi. Dall'indagine risulta che il controllo dell'emesi in questi pazienti era lungi dall'essere ottimale: solo il 20% dei pazienti trapiantati e il 47% di quelli affetti da LAM mostrava una risposta completa nel tempo (definita come assenza di episodi di vomito e di terapia antiemetica di salvataggio). Particolarmente scarse le risposte nella fase ritardata della CINV: circa l'80% dei pazienti sottoposti a HSCT e più del 50% di quelli con LAM presentavano nausea e vomito nei giorni 2-5 di chemioterapia. Richiesti di valutare l'incidenza di CINV in questi pazienti, i medici e infermieri interpellati hanno sottostimato significativamente proprio l'incidenza di nausea e vomito ritardati nei pazienti riceventi di un HSCT. Infine, l'impatto della CINV sulla qualità della vita (valutato tramite il questionario FLIE, *Functional Living Index Emesis*) è stato giudicato significativo dalla maggioranza dei pazienti, in particolare fra quelli trapiantati.

EVIDENZE SULL'USO DI APREPITANT IN EMATOLOGIA

Se è quindi evidente la necessità di un migliore controllo dell'emesi nei pazienti oncoema-

tologici, specie quelli sottoposti a chemioterapia ad alte dosi, quali sono le evidenze disponibili sull'uso di aprepitant in ematologia? Due studi in esteso sono stati pubblicati fino ad oggi, entrambi focalizzati sull'utilizzo di regimi contenenti aprepitant nei pazienti sottoposti a HSCT. Uno studio prospettico pilota ha arruolato 42 pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi in vista di un trapianto autologo o allogenico (93% e 7% dei casi, rispettivamente)⁸. I regimi di condizionamento includevano BEAM, melphalan ad alte dosi, BuCy e CyTBI. La profilassi antiemetica comprendeva desametasone 12 mg per os e un 5-HT₃-RA al giorno 1 della chemioterapia e aprepitant 125 mg per os al giorno 1 e 80 mg ai giorni 2 e 3 (continuato per tutti i giorni di chemioterapia per i pazienti ricevuti condizionamenti della durata di più giorni). Endpoint primario era la percentuale di risposte complete, definite come mancanza di vomito, nausea assente o lieve e non ricorso ad una terapia di salvataggio. Sul totale dei 7 giorni di osservazione dello studio, la percentuale di risposte complete osservate variava dal 73,8% al giorno 1 al 42,9% al giorno 7, con un tasso medio del 54%. Il 33% dei pazienti ha mantenuto la risposta per tutti e 7 i giorni. Va sottolineato come il regime in studio si sia dimostrato particolarmente efficace nel prevenire il vomito: la maggioranza dei pazienti (32/42) non ha avuto episodi di emesi durante tutti i 7 giorni e solo 1 paziente ha presentato più di 3 episodi di vomito. Ugualmente ottimale è apparso il controllo della nausea, poiché il punteggio VAS è rimasto al di sotto di 31 mm (nessuna o lieve nausea) nella maggioranza dei pazienti per tutti i 7 giorni dello studio. Tuttavia, quasi la metà dei pazienti ha fatto ricorso ad un trattamento di salvataggio durante il periodo dello studio (generalmente non più di 3 dosi), fatto che ha ridotto

notevolmente la percentuale di risposte complete, sebbene non sia sempre facile stabilire se questi trattamenti siano effettivamente stati prescritti a scopo antiemetico e non, ad esempio, per il controllo dell'ansia o l'aumento dell'appetito.

Un altro studio osservazionale monocentrico ha invece arruolato 64 pazienti sottoposti a trapianto autologo con un regime di condizionamento composto da melphalan ad alte dosi o dallo schema T-ICE (paclitaxel, carboplatino, etoposide e ifosfamida), della durata rispettivamente di 2 e 3 giorni⁹. Come profilassi antiemetica, i pazienti ricevevano durante la chemioterapia una tripletta composta da granisetron 1 mg ev, desametasone 8 mg ev e aprepitant 125 mg per os il giorno 1 e 80 mg successivamente. Desametasone e aprepitant venivano somministrati ancora per 2 giorni dopo il termine del condizionamento. L'endpoint primario dello studio era costituito dal tasso di risposte complete, definite come assenza di vomito e di ricorso a terapia di salvataggio durante l'intera durata dell'osservazione (dal giorno 1 di chemioterapia fino a 5 giorni dopo la fine). Complessivamente, la risposta completa è stata ottenuta nel 63% dei pazienti, con un tasso pari all'83% nella fase acuta e al 70% in quella ritardata. Anche il controllo della nausea (non inserita nella definizione di risposta completa) è stato buono, con il 20% e il 38% dei casi, rispettivamente, che ha lamentato nausea acuta o ritardata (Tabella 1).

Da sottolineare come, anche in quest'ultimo studio in cui la durata della somministrazione di aprepitant raggiungeva i 5 giorni (a paragone dello standard di 3 giorni di trattamento), la tollerabilità del farmaco è apparsa buona, con nessun evento avverso di grado 3 o 4 registrato in questi pazienti prima o durante la chemioterapia.

TABELLA 1

Apreptant in oncoematologia: risultati nei pazienti sottoposti a HSCT (studi pubblicati)

Autore	Tipo di studio	N. pazienti e CHT	Regime antiemetico	Risultati	Emesi	Nausea
Paul et al. ⁸	Pilota prospettico	42 pz, HSCT (BEAM, HD-mel; BuCy e CyTBI)	D1: apr 125 mg, 5-HT ₃ -RA e dex; D2-fine CHT: apr 80 mg	RC: 74% D1 50% D4 43% D7 RC media: 54% RC totale (x 7 gg): 33%	No emesi: 76%	No o lieve nausea: 64%
Jordan et al. ⁹	Osservazionale monocentrico	64 pz, auto-HSCT (HD-mel o T-ICE)	D1-fine CHT: apr 125-80 mg, granisetron e dex; D1 e D2 post-CHT: apr 80 mg e dex	RC totale: 63% RC acuta: 83% RC ritardata: 70%	nd	No nausea acuta: 80% No nausea ritardata: 62%

HD-mel: melphalan ad alte dosi; Bu: busulfano; Cy: ciclofosfamide; TBI: *total body irradiation*; apr: apreptant; dex: desametasone; CHT: chemioterapia; RC: risposte complete; nd: non disponibile.

pia. Nel periodo osservazionale post-condizionamento una mucosite di grado 3 era presente in circa il 10% dei casi e un paziente ha sofferto di grave perdita dell'appetito (grado 3). In generale apreptant è ben tollerato. Gli eventi avversi più frequentemente riportati durante i trial clinici, tutti di basso grado, comprendono la cefalea, lo scarso appetito, l'astenia, la diarrea, il singhiozzo e un leggero aumento delle transaminasi. In generale, l'incidenza di eventi avversi descritti con i regimi contenenti apreptant, un 5-HT₃-RA e desametasone sono simili a quelli osservati con il solo 5-HT₃-RA più desametasone¹.

Fra gli altri studi che hanno valutato l'utilizzo di apreptant nei pazienti oncoematologici va citato uno studio randomizzato in doppio cieco di fase III che ha arruolato 181 pazienti sottoposti a HSCT con diversi regimi di condizionamento (CY/TBI/VP16, CY/TBI, Bu/CY e BCV)¹⁰. I pazienti venivano randomizzati a ricevere una profilassi antiemetica composta da ondansetron per os e desametasone ev durante la chemioterapia

e per 1 giorno successivo, più apreptant per os a dosaggio standard dal giorno 1 della chemioterapia fino a 3 giorni dopo la fine, oppure un placebo. A causa delle interazioni note tra apreptant e desametasone (vedi più avanti), ai pazienti riceventi apreptant era somministrata, sempre in cieco, una dose ridotta di desametasone rispetto a quelli del braccio placebo. La risposta completa (definita come assenza di vomito e nausea non più che lieve) per l'intera durata dello studio è stata osservata nel 48,9% dei pazienti del braccio apreptant verso il 14,6% di quelli del braccio placebo ($p < 0,001$). Inoltre, il 73,3% dei pazienti riceventi apreptant non ha mai presentato un singolo episodio di emesi durante lo studio verso il 22,5% di quelli riceventi il placebo ($p < 0,001$). Inoltre, l'aggiunta di apreptant (fino a 10 giorni di trattamento) appariva sicura per questi pazienti riceventi un trapianto e non sono state osservate differenze fra i due bracci in termini di attecchimento o di esito clinico del trapianto.

Il disegno clinico e i risultati degli studi valutanti l'efficacia di aprepitant in ematologia, i cui dati sono stati presentati fino ad oggi come comunicazioni a congressi, sono riportati nella Tabella 2.

INTERAZIONI FRA APREPITANT E ALTRI FARMACI

La principale via di eliminazione di aprepitant è l'isoenzima 3A4 del citocromo P-450

(CYP3A4), coinvolto nel metabolismo di molti farmaci, compresi quelli antitumorali. Inoltre, è stato dimostrato che aprepitant agisce come inibitore moderato di CYP3A4 e debole induttore di CYP2C9¹⁷. Queste osservazioni hanno fatto sorgere il sospetto di possibili interazioni farmacocinetiche fra aprepitant e altri farmaci somministrati contemporaneamente, le cui vie di metabolizzazione comprendano uno di questi due enzimi, in particolare per quanto riguarda i far-

TABELLA 2

Aprepitant in oncoematologia: risultati (abstract)

Autore	Tipo di studio	N. pz	Setting	Regime anti-emetico	Risultati principali
Stiff et al. (ASH 2009) ¹⁰	Fase III, random doppio cieco	181	HSCT (CyTBI ± VP16, BuCy, BCV)	Ondansetron + dex da D1 CHT a D1 post-CHT Apr o placebo da D1 CHT a D3 post-CHT	RC: 49% apr vs 15% placebo (p <0,001) No emesi: 73% apr vs 23% placebo (p <0,001)
Bubalo et al. (ASCO 2007) ¹¹	Pilota, random doppio cieco	30	HSCT (CyTBI, BuCY)	Ondansetron ± dex da D-7 a D0 Apr o placebo da D-7 a D+4	RC + RM: 14/15 apr vs 7/15 placebo (p = 0,014) PK Cy: invariata
Domingues et al. (EBMT 2009) ¹²	Aperto, controllo w/o apr	16 (8 + 8)	HL/NHL (BEAM + auto-HSCT)	Ondansetron da D-6 a D0 Apr D-5, D-2 e D+1	No emesi: 5/8 apr vs 2/8 no apr
Lafaurie et al. (ESCP 2007) ¹³	Aperto	22	HSCT: BEAM o HD-melphalan	Ondansetron D1, apr + MP D1, D2 e D3 (per BEAM: D1 + D6)	No emesi acuta 1 pz con emesi ritardata
Mittaine et al. (EBMT 2007) ¹⁴	Aperto	5	AML/ALL: BuCy + HSCT	Apr + ondansetron da D-4 a D-2	No emesi PK ciclosporina: invariata
Szer et al. (EBMT 2007) ¹⁵	Aperto	14	HSCT (regimi con melphalan o TBI)	Dex + apr da pre-CHT a D+7 Ondansetron pre-HSCT	Controllo totale nausea e vomito: 7/14 1 ^a settimana post-HSCT; 11/14 2 ^a settimana
Patriarca et al. (EBMT 2011) ¹⁶	Aperto	21	HSCT: BEAM, BuCy, HD-melphalan	Apr D1 CHT, D1+2 post CHT Palo D1 ± D4 ± D6 CHT Dex da CHT a D2 post	No emesi acuta: 81% No emesi ritardata: 67% No nausea acuta: 54% No nausea ritardata: 43%

Cy: ciclofosfamide; Bu: busulfano; TBI: *total body irradiation*; dex: desametasone; apr: aprepitant; PK: farmacocinetica.

maci chemioterapici. In realtà, studi di farmacocinetica e la pratica clinica hanno dimostrato che l'impatto di aprepitant sul metabolismo di alcuni steroidi (desametasone e metilprednisolone, metabolizzati dal CYP3A4) è clinicamente rilevante, per cui il dosaggio di questi composti per via orale viene generalmente ridotto del 50% quando somministrati contemporaneamente ad aprepitant¹⁸. Le linee guida ASCO aggiornate nel 2006 raccomandano una dose di 12 mg per os di desametasone prima della chemioterapia e di 8 mg nei giorni successivi nei pazienti che ricevono una profilassi antiemetica con aprepitant, mettendo però in guardia contro la riduzione del dosaggio di corticosteroidi nei casi in cui questi ultimi siano parte integrante del trattamento antineoplastico. Giudicano invece non clinicamente rilevanti le potenziali interazioni con farmaci antitumorali (vedi sotto)³. Anche la farmacocinetica del warfarin (substrato del CYP2C9) può essere significativamente modificata dalla contemporanea assunzione di aprepitant, e un controllo frequente dell'INR è richiesto in questi pazienti¹⁹. Per quanto riguarda i farmaci antitumorali, molti chemioterapici sono metabolizzati dal CYP3A4 (inclusi gli alcaloidi della vinca, l'etoposide, l'ifosfamida, l'imatinib e il dasatinib) e vi era il timore di un aumento delle concentrazioni plasmatiche secondario all'inibizione dell'enzima indotta da aprepitant, con conseguente aumento degli effetti tossici. Gli studi clinici condotti con aprepitant in pazienti riceventi ciclofosfamida, etoposide, taxani e alcaloidi della vinca non hanno dimostrato tuttavia nessuna interazione significativa¹⁷. Un'interazione fra aprepitant e ifosfamida, con aumento del rischio di encefalopatia, è stata sospettata ma non confermata in altri studi⁹.

In ambito ematologico, le possibili interazioni di aprepitant con altri farmaci assumono un

rilievo particolare nei pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a HSCT, i quali spesso ricevono anche una vasta gamma di trattamenti concomitanti (inclusi il già citato warfarin e il granisetron, metabolizzato dal CYP3A4), alcuni dei quali potrebbero alterare la farmacocinetica di aprepitant o esserne a loro volta influenzati. Tuttavia, nessuna indicazione di interazione significativa è stata fino ad oggi riportata. Uno studio ha valutato la farmacocinetica di aprepitant e della ciclofosfamida in 40 pazienti sottoposti a HSCT con un regime di condizionamento contenente Cy e randomizzati a ricevere aprepitant (fino a un massimo di 12 giorni) o un placebo in associazione con una profilassi antiemetica standard²⁰. La ciclofosfamida è in grado infatti di indurre l'attività del CYP3A e potrebbe incrementare la metabolizzazione di aprepitant. D'altro canto, lo stesso enzima metabolizza in parte la Cy nel composto attivo idrossi-Cy, sebbene la reazione sia mediata anche da altri enzimi. L'analisi della farmacocinetica della ciclofosfamida e dei suoi metaboliti non ha mostrato tuttavia nessuna differenza fra i pazienti riceventi placebo e quelli trattati con aprepitant, mentre quest'ultimo composto è stato ben assorbito ed ha mostrato un buon controllo della nausea e del vomito indotti dal regime di condizionamento, senza necessità di aggiustamento del dosaggio. In una proporzione significativa dei pazienti sono state osservate concentrazioni di valle sub-terapeutiche di aprepitant, apparentemente prive di significato clinico. Allo stesso modo, una mancanza di interazioni farmacocinetiche è stata osservata fra aprepitant e melphalan ad alte dosi in 30 pazienti con mieloma multiplo randomizzati a ricevere aprepitant o un placebo, in aggiunta al regime antiemetico standard con granisetron e desametasone²¹. Nessuna differenza evidente è

TABELLA 3

Interazioni farmacocinetiche di aprepitant

Agenti	Modifiche della AUC con l'aggiunta di aprepitant	Effetto di aprepitant e modifiche della dose raccomandate	Referenze
Chemioterapici Ciclofosfamide	Nessun effetto significativo su Cy e suoi metaboliti. Concentrazioni di valle di aprepitant sub-terapeutiche in alcuni pazienti	Aggiustamenti del dosaggio di Cy e di aprepitant non necessari	Bubalo ²⁰
Melphalan	Nessun effetto significativo	Aggiustamenti del dosaggio non necessari	Egerer ²¹
Non chemioterapici Ciclosporina	Nessun effetto su PK	Modifiche della dose non sembrano necessarie	Mittaine ¹⁴
Warfarin	34% riduzione di S-enantiomero e riduzione del 14% del PT (giorno 5)	Necessario monitoraggio INR per 2 settimane	Depré ¹⁹
Desametasone	Modifiche della AUC di 2,2 volte	Necessaria riduzione della dose fino al 50%	McCrea ¹⁸

Cy: ciclofosfamide; PK: farmacocinetica; PT: tempo di protrombina; AUC: area sotto la curva.

stata trovata fra le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva (AUC) di melphalan fra il braccio aprepitant e il braccio placebo. Alcune delle interazioni farmacocinetiche fra aprepitant e altri farmaci sono riportate nella Tabella 3.

CONCLUSIONI

Complessivamente, sulla base dei dati disponibili fino ad oggi e in attesa della pubblicazione per esteso di altri studi, l'utilizzo di aprepitant per il controllo della CINV nei pazienti onco-

matologici sembra rispondere a necessità non ancora completamente soddisfatte, specie per quanto riguarda i pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi in vista di un trapianto autologo o allogenico. In questo setting, le evidenze disponibili dimostrano l'efficacia dei regimi contenenti aprepitant, in particolare nel controllo della nausea e del vomito ritardati, con un profilo di tollerabilità favorevole e senza che siano state individuate interazioni significative o alterazioni dell'efficacia con gli altri farmaci utilizzati in questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol* 2011; 22: 30-38.
2. Hargreaves R, Ferreira JC, Hughes D, Brands J, Hale J, Mattson B, Mills S. Development of aprepitant, the first neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1222: 40-48.
3. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.
4. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ: Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-4119.
5. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T, Chan CY. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1000-1006.
6. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skoberanda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822-2830.
7. López-Jiménez J, Martín-Ballesteros E, Sureda A, Uralburu C, Lorenzo I, del Campo R, Fernández C, Calbacho M, García-Belmonte D, Fernández G. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. *Haematologica* 2006; 91: 84-91.
8. Paul B, Trovato JA, Thompson J, Badros AZ, Goloubeva O. Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16: 45-51.
9. Jordan K, Jahn F, Jahn P, Behlendorf T, Stein A, Ruessel J, Kegel T, Schmoll HJ. The NK-1 receptor-antagonist aprepitant in high-dose (HD) chemotherapy (HD melphalan and HD T-ICE: paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, etoposide): efficacy and safety of a triple antiemetic combination. *Bone Marrow Transplant* 2010, Sep 13 (Epub ahead of print).
10. Stiff P, Fox-Geiman M, Kiley K, Porter N, Rychlik K, Fletcher-Gonzalez D, Toor A, Smith SE, Rodriguez T. Aprepitant vs placebo plus oral ondansetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to hematopoietic stem cell transplantation: a prospective, randomized double-blind phase III trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 2267.
11. Bubalo JS, Leis JF, Curtin PT, Maziarz RT, Kvascovics TJ, Meyers G, McCune JS, Munar MY, Hayes-Lattin B, Jones N. A randomized, double-blinded, pilot trial of aprepitant

- added to standard antiemetics during conditioning therapy for hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings, 18S: abst 9112.
12. Domingues D, Grades P, Correia M, Oliveira E, Lisbon PT. Nausea scale application in patients with lymphoma receiving high-dose chemotherapy. Combination of aprepitant with standard antiemetics to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (suppl): S361-S362, P1202.
 13. Lafaurie M, Hubert C, Fontenoy C, Menanteau M, Moreau P, Thomare P. Is aprepitant useful in high dose chemotherapy regimen in hematology? ESCP Symposium 2007; *Pharm World Sci* 2008; 30: 735, abs PT-200.
 14. Mittaine B, Recchia E, Haure H, Marie JP, on behalf of nurses team of Transplant Unit, Hôtel-Dieu. Aprepitant to control nausea and vomiting during myeloablative conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39 (suppl): S275, P1026.
 15. Szer J, Grigg AP, Roberts AW, Raunow H. Aprepitant in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting following haemopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39 (suppl): S112, P522.
 16. Patriarca F, Medeot M, Venturini M, Battista ML, Simeoni E, Dozzo M, Nin C, Fanin R: Effectiveness of a three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by high-dose therapy before haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (suppl): S187.
 17. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010; 21: 2316-2323.
 18. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, Hesney M, Lines CR, Petty KJ, Deutsch PJ, Murphy MG, Gottesdiener KM, Goldwater DR, Blum RA. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 17-24.
 19. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, De Leppeleire I, Laethem T, Rothenberg P, Petty KJ, Majumdar A, Crumley T, Panebianco D, Bergman A, de Hoon JN. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 341-346.
 20. Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol* 2011, Mar 17 (Epub ahead of print).
 21. Egerer G, Eisenlohr K, Gronkowski M, Burhenne J, Riedel KD, Mikus G. The NK₁ receptor antagonist aprepitant does not alter the pharmacokinetics of high-dose melphalan chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 903-907.

In copertina: Georgia O'Keeffe, *Stella della sera n. VI*, 1917.

Finito di stampare nel mese di giugno 2011
dalle Arti Grafiche Tris s.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma

