

Prevenzione della nausea: ci siamo?

Enzo Ballatori
Statistico medico,
Spinetoli (AP)

Fausto Roila
SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Sono discussi metodologia e risultati di un recente studio che ha mostrato che l'olanzapina protegge dalla nausea indotta da chemioterapia.

Parole chiave. Nausea, vomito, confondimento tra nausea e vomito, antiemetici

SUMMARY

Prevention of nausea: here we go?

Results and methodology of a recent study showing the effectiveness of olanzapine in controlling chemotherapy-induced nausea are discussed.

Key words. Chemotherapy-induced nausea and vomiting, confounding between nausea and vomiting, antiemetics.

Background

Nausea e vomito sono effetti collaterali della chemioterapia che hanno pesanti ripercussioni sulla qualità di vita del paziente. Negli ultimi 35 anni, enormi progressi sono stati compiuti per il loro controllo, dapprima con la dimostrazione di poter utilizzare, senza danni per il paziente, alte dosi di metoclopramide, quindi con l'introduzione dei 5-HT₃ antagonisti nella pratica clinica, infine con la scoperta delle proprietà antiemetiche degli NK-1 antagonisti.

L'effetto che fino ad oggi non è stato ancora sufficientemente controllato è la nausea, soprattutto quella ritardata (giorni 2-5 successivi alla somministrazione della chemioterapia), e, tra le due dimensioni in cui può essere esplorata la nausea nei pazienti che ne hanno sofferto, cioè severità e durata, è quest'ultima ad avere il maggiore impatto sulla qualità di vita del paziente¹.

Nausea e vomito sono fenomeni correlati (la nausea è definita come "sensazione di vomito imminente"), nel senso che chi ha episodi di vomito, rispetto a chi non ne ha, ha una probabilità molto maggiore di soffrire di nausea e, viceversa, chi soffre di nausea, rispetto a chi non ne soffre, ha un rischio maggiore di vomitare. Nel valutare l'effetto dei trattamenti antiemetici non ci si può dunque limitare ad osservare la protezione dalla nausea e dal vomito separatamente, perché se si trova, ad esempio, che una profilassi antiemetica è efficace contro il vomito, quasi sempre lo è anche contro la nausea proprio per la correlazione tra i due fenomeni (il confronto diventa inutile). Sa-

rebbe allora necessario abbandonare questo approccio "ingenuo" considerando l'altro effetto alla stregua di un fattore di confondimento². In altre parole, se si vuole valutare l'efficacia differenziale di due terapie antiemetiche sul vomito occorre aggiustare per la presenza di nausea o meno; viceversa, la valutazione dell'efficacia differenziale delle due terapie sulla nausea non può prescindere dall'aggiustamento per la presenza o meno di vomito. L'aggiustamento può essere fatto ricorrendo a modelli logistici con due fattori (ad es., se si vuole valutare l'efficacia differenziale dei due trattamenti sulla nausea, la sua presenza o meno sarà assunta come variabile dipendente e, come fattori, il trattamento e la presenza o meno di vomito). Sebbene con minore precisione, si può procedere anche confrontando le percentuali di soggetti che hanno avuto uno dei due effetti collaterali (ad es., nausea) tra i due trattamenti, sia nei soggetti che hanno sofferto dell'altro effetto (nell'esempio, vomito) e in quelli che non l'hanno avuto.

La definizione della corretta metodologia da usare negli studi sui farmaci antiemetici è stata oggetto della Consensus Conference di Perugia del 1997³ e non è stata più modificata nelle successive linee guida del MASCC; il che vuol dire che non era stato trovato nulla da cambiare in quanto già stabilito.

La rilevanza del lavoro sintetizzato nella scheda discende dal fatto che sull'efficacia dell'olanzapina (OLA) come farmaco antiemetico erano state presentate diverse comunicazioni a congressi ed erano stati pubblicati alcuni lavori che però avevano carenze di dimensione campionaria o altri gravi problemi metodologici. Lo studio di Navari et al., invece, appare sostanzialmente corretto e mostra inequivocabilmente che OLA è efficace nel prevenire la nausea indotta da chemioterapia.

Un altro elemento di rilevanza è dovuto al fatto che è sensazione comune che, nella fase ritardata, i 5-HT₃ antagonisti e gli NK-1 antagonisti abbiano un'efficacia nulla o al più debole nel prevenire la nausea. Quindi OLA viene a colmare un buco importante nella profilassi antiemetica.

L'olanzapina è un farmaco usato per il trattamento delle psicosi, a brevetto scaduto e, quindi, di bassissimo costo. Non è la prima volta che un farmaco introdotto in psichiatria si è dimostrato utile come antiemetico. Ad esempio, l'ondansetron, prima di diventare uno dei più promettenti farmaci antiemetici, era stato testato senza successo come trattamento della schizofrenia.

Questo è il primo studio che ci capita di vedere in cui l'endpoint principale è la protezione completa dalla nausea (no

SCHEDA

Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2016; 375: 134-42.

Pazienti con malattia maligna in età non inferiore a 18 anni, non trattati precedentemente con chemioterapia, con ECOG tra 0 e 2, furono considerati eleggibili per lo studio se erano destinati a ricevere un trattamento chemioterapico altamente emetogeno (cisplatino $\geq 70 \text{ mg/m}^2$, da solo o in combinazione, oppure adriamicina $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ + ciclofosfamide $\geq 600 \text{ mg/m}^2$). Tutti i pazienti ricevettero la seguente profilassi antiemetica: Desametasone (DEX) (12 mg il giorno 1 + 8 mg nei giorni 2, 3 e 4) + un 5-HT3 antagonista nel giorno 1 (palonosetron iv 0,25 mg, oppure, per os, ondansetron 8 mg o granisetron 1 mg) + un NK1 antagonista (fosaprepitant iv 150 mg il giorno 1, o aprepitant per os 125 mg il giorno 1 + 80 mg nei giorni 2 e 3). I pazienti furono randomizzati a ricevere olanzapina (OLA, 10 mg per os al dì, dal giorno 1 al giorno 4) o placebo (nei giorni 1-4) in aggiunta alla suddetta profilassi antiemetica. Fu adottata una randomizzazione stratificata per sesso, chemioterapia (cisplatino vs antracicline) e lo specifico 5-HT3 antagonista utilizzato (palonosetron, ondansetron o granisetron). Lo studio fu condotto in doppio-cieco.

Outcome

Endpoint primario fu l'assenza di nausea, definita come una risposta 0 in un analogo visivo lineare (da "0" = non nausea, a "10" = peggior

nausea immaginabile) volto a misurare la severità della nausea nei periodi 0-24 ore (fase acuta), 25-120 ore (fase ritardata), 0-120 ore (intero periodo).

Endpoint secondari furono la risposta completa (no vomito e no rescue) e gli eventi avversi valutati negli stessi periodi precisati sopra.

Analisi statistica

Fu programmata un'analisi ad interim a metà dell'arruolamento dei pazienti. Per l'endpoint primario fu usato il test chi-quadro per confrontare le percentuali di pazienti che non ebbero nausea tra i due gruppi. Furono usati modelli logistici per aggiustare rispetto sia ai fattori di stratificazione, sia a score basali, sia ad altre caratteristiche dei pazienti. I missing values non furono considerati per via del loro basso numero. Tuttavia fu condotta un'analisi di sensibilità per valutare la robustezza dell'analisi principale. La valutazione fu eseguita in base al criterio di intenzione a trattare un po' indebolito.

Il numero calcolato dei pazienti da arruolare fu pari a 332 (166 per braccio): ipotizzando un incremento della protezione dalla nausea con OLA (nei primi 5 giorni dalla chemioterapia) del 17,5% si sarebbe ottenuto un risultato significativo al 5% con il 90% di probabilità (potenza).

Si ritenne che l'analisi degli endpoint secondari avesse una natura esplorativa e, pertanto, i livelli di significatività riportati non furono aggiustati per confronti multipli.

Risultati

Furono valutati 380 pazienti, 192 arruolati nel gruppo sperimentale

(OLA) e 188 in quello di controllo (placebo). I due bracci risultarono ben bilanciati rispetto a tutti i fattori presi in considerazione.

La percentuale dei pazienti che non ebbero nausea fu significativamente maggiore nel gruppo sperimentale (OLA) rispetto a quello di controllo (placebo): fase acuta 74 vs 45% ($P = 0,002$); fase ritardata 42 vs 25% ($P = 0,002$); intero periodo (gg. 1-5) 37 vs 22% ($P = 0,002$).

Considerando i missing values come pazienti che ebbero nausea, i risultati furono analoghi.

Considerando clinicamente rilevante uno score della nausea da 3 in su (max. 10), la percentuale di pazienti protetti da nausea clinicamente rilevante fu maggiore nel gruppo OLA che in quello di controllo: 87 vs 70% nella fase acuta, 72 vs 55% nella fase ritardata, 67 vs 49% nell'intero periodo, differenze tutte significative all'1 per mille.

Anche la frazione di pazienti che ebbero una risposta completa (no vomito, no rescue) fu maggiore nel gruppo OLA che nel gruppo di controllo: fase acuta 86 vs 65% ($P < 0,001$), fase ritardata 67 vs 52% ($P < 0,007$), intero periodo 64 vs 41% ($P < 0,001$).

Gli eventi avversi di grado 3-4 furono pochi e nessuno di essi fu attribuito all'olanzapina.

Nel gruppo sperimentale (OLA) fu riscontrato un incremento dell'incidenza della sedazione nel giorno 2 rispetto al basale, significativamente superiore a quello osservato nel gruppo di controllo (sedazione severa nel 5% dei casi). Tuttavia, gradualmente la sedazione si risolse nei giorni 3, 4 e 5, anche quando i pazienti, nei giorni 3 e 4, continuarono a ricevere olanzapina.

•

nausea): ottima scelta non solo per la rilevanza dell'endpoint, ma anche perché così non si cincia più con risposte composte.

Commentiamo alcuni punti che non mettono in discussione la correttezza dello studio ma che sono comunque utili a comprenderlo meglio.

1. **La scelta del doppio-cieco.** È ineludibile, dato che l'endpoint (protezione dalla nausea) è di tipo soft, cioè risente di una componente di soggettività.
2. **Analisi ad interim.** Il solo scopo era decidere precocemente se lo studio andava proseguito o se, invece, era il caso di interromperlo. Gli autori hanno calcolato un intervallo per il livello di significatività del confronto al momento dell'analisi ad interim: tra 0,003 e 0,844, per cui se il P ottenuto vi fosse stato compreso, si sarebbe proseguito lo studio, altrimenti se fosse stato $P < 0,003$ lo si sarebbe interrotto per raggiunta evidenza di efficacia, mentre se fosse stato $P > 0,844$ lo si sarebbe interrotto per una probabile non efficacia di OLA. Poiché l'analisi ad interim è stata condotta quando la metà dei pazienti era stata arruolata e valutata, a nostro giudizio forse non ce ne sarebbe stato bisogno.
3. **Valutazione della nausea.** La nausea è stata valutata mediante una scala di Likert a 11 punti, da 0 a 10. A rigore, non è il solito analogo visivo lineare (Visual Analogue Scale, VAS), per via degli ancoraggi intermedi (da 1 a 9) che in genere non compaiono nel VAS. Dato che l'endpoint primario è la protezione dalla nausea, forse la scelta di una scala di Likert a 4 punti (No nausea, Nausea lieve, Nausea moderata, Nausea Severa) sarebbe stata più indicata per la sua maggiore comprensibilità. In realtà, gli autori hanno scelto questo strumento per valutare anche la severità della nausea che hanno poi riportato tra i risultati. Manca però la valutazione della durata della nausea, che per la qualità di vita del paziente è più importante della severità.
4. **Endpoint secondario.** Come endpoint secondari sono stati scelti la risposta completa (No nausea, no rescue) e l'incidenza degli eventi avversi. In realtà, tra i risultati figura anche l'intensità della nausea, misurata considerando i punteggi da 3 in su come nausea non lieve, che è un vero e proprio endpoint secondario; invece, avremmo tolto gli eventi avversi dall'elenco. La risposta completa è fortemente influenzata dalla presenza di vomito, e, quindi, il risultato del successo di OLA contro il vomito è scontato dato che la nausea è definita come "sensazione di vomito imminente" (v. la parte scritta in corsivo). Per avere maggiori informazioni sull'efficacia di OLA nella prevenzione del vomito si sarebbe dovuta eseguire un'analisi multifattoriale considerando come risposta la presenza di vomito o meno e come fattori il trattamento e la presenza di nausea. In tal modo l'efficacia di OLA contro il vomito sarebbe stata aggiustata per la presenza o meno di nausea.
5. **Eventi avversi.** Nulla da aggiungere alle analisi eseguite. Solo che, per esperienza, OLA induce una sedazione ben al di sopra di quella riportata nel lavoro.

6. **Aggiustamento dei risultati.** Non è la prima volta che vediamo eseguire un'analisi multifattoriale, aggiustando la risposta per i fattori di stratificazione in base a cui è stata eseguita la randomizzazione. Tale analisi sembra inutile in quanto proprio per l'adozione di una randomizzazione stratificata, i gruppi non possono che essere ottimamente bilanciati rispetto a tali fattori.

Prospettive future

Lo studio dimostra l'efficacia di OLA in aggiunta alla terapia standard nel prevenire la nausea indotta da chemioterapia. Si tratta ora di individuare quali debbano essere gli sviluppi futuri di tale preziosa conoscenza.

- a. **Individuazione di un regime antiemetico di basso costo.** Se anziché somministrare OLA in aggiunta alla terapia standard, che prevede l'uso di farmaci costosi, si costruisce una combinazione antiemetica di basso costo, ad es., OLA + Desametazone + Ondansetron (a brevetto scaduto), e la si confrontasse con la terapia prevista dalle linee guida, un tale studio attirerebbe l'attenzione mondiale. Infatti, se il regime sperimentale (contenente OLA) risultasse di efficacia paragonabile (o anche un po' inferiore) a quello raccomandato dalle linee guida diventerebbe il trattamento di elezione almeno per quei paesi che non possono permettersi la profilassi standard. Che questi paesi esistano è attestato anche dall'interesse che i ricercatori di alcuni paesi in via di sviluppo mostrano verso i vecchi studi dell'IGAR sull'efficacia della metoclopramide (interesse riscontrato su Research Gate, un social network per ricercatori).
- b. **Dose finding.** Uno studio di fase II randomizzato doppio cieco ha valutato efficacia e tossicità di due dosi di olanzapina (10 mg e 5 mg), somministrate per 4 giorni consecutivi, in associazione a aprepitant, palonosetron e desametazone in 153 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino⁴. Come endpoint primario fu scelta la risposta completa nei giorni 2-5 dalla somministrazione della chemioterapia. La percentuale di risposte complete nei giorni 2-5 era del 77,6% con 10 mg e dell'85,7% con 5 mg di olanzapina, differenza non statisticamente significativa. L'incidenza di sedazione era rispettivamente del 53,3% con 10 mg e del 45,5% con 5 mg di olanzapina. Olanzapina 5 mg sembra essere la dose da suggerire per altri studi di fase III. •

Bibliografia

1. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007; 15: 179-85.
2. The Italian Group for Antiemetic Research. On the relationship between nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy, *Support Care Cancer* 1994; 2: 171-6.
3. Morrow GR, Ballatori E, Groshen S, Olver I. Statistical considerations in the design, conduct and analyses of antiemetic trials. An emerging consensus. *Support Care Cancer* 1998; 6: 261-5.
4. Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10111).