



# AIOM-SIMG

---

**LA FATIGUE**  
**Quali interventi**  
**farmacologici?**



## Trattamenti farmacologici

---

Le terapie farmacologiche per trattare la Fatigue imputabile a sottostante malattia organica non sono state rigorosamente valutate tramite trial controllati tranne l'eritropoietina



## Fatigue: quali i farmaci usati?

---

Eritropoietina

Amantadina

Cortisonici

Anabolizzanti

MAP

Psicostimolanti

Antidepressivi



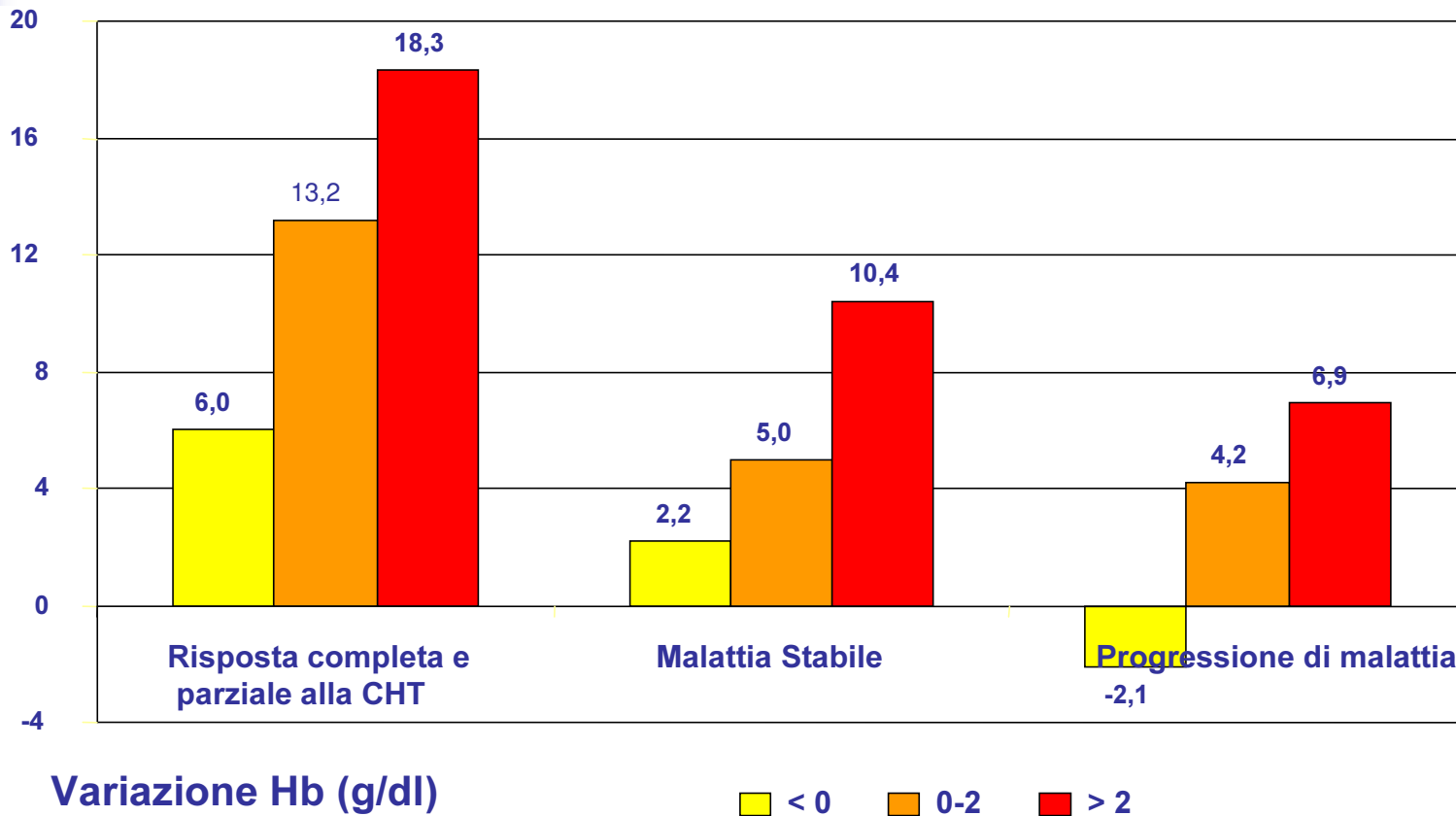
# Eritropoietina

---

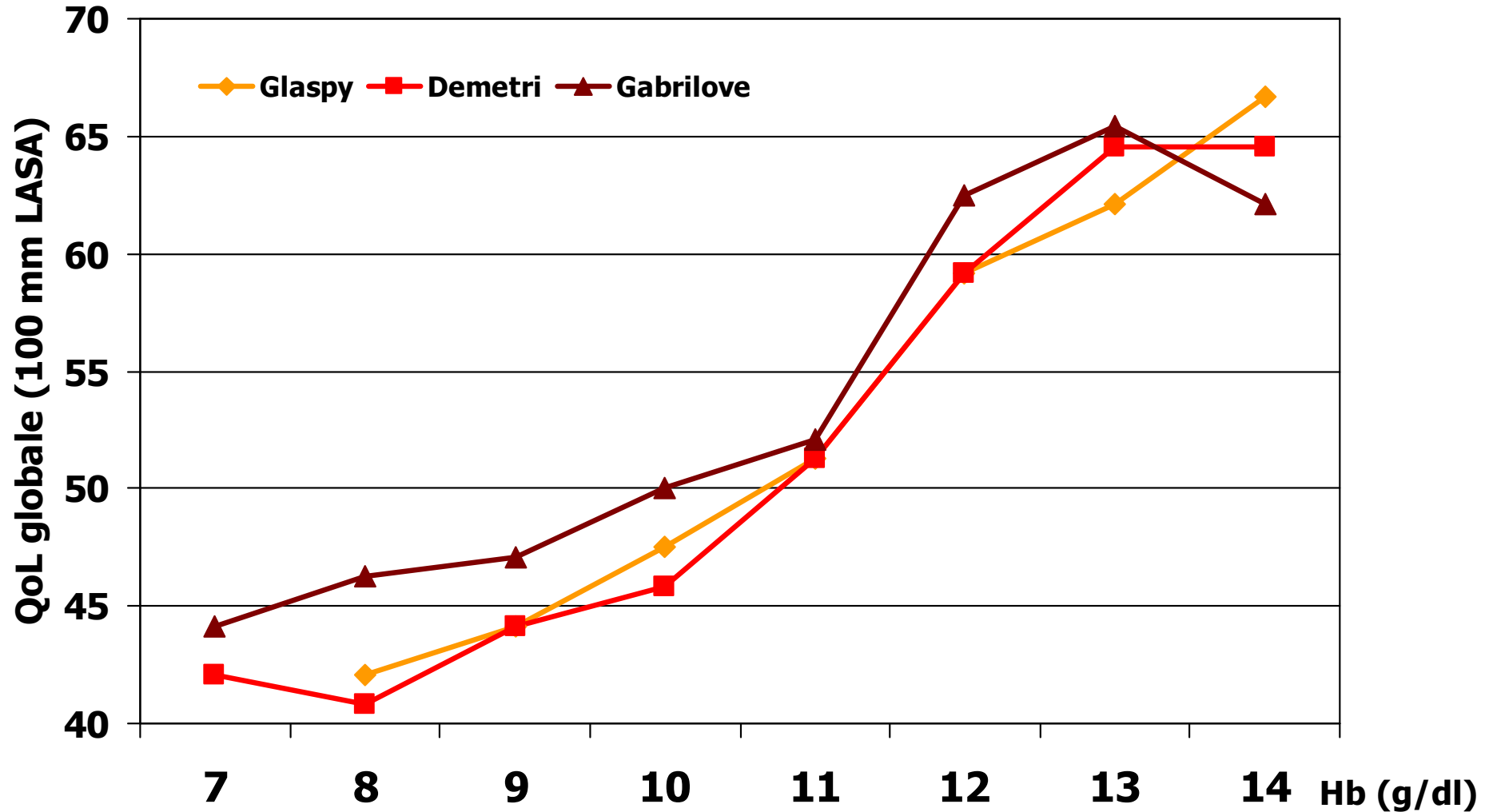
- **Unico** farmaco testato anche per la fatigue (trial controllati)
- Utilizzata a **scopo preventivo-correttivo** nell'**anemia nell'anemia del paziente oncologico sottoposto a chemioterapia** quando il livello dell'emoglobina venga identificato come fattore condizionante il *Performance Status* del paziente.

# QoL vs Hb e risposta a Chemioterapia

Variazioni punteggio CLAS (mm)



# QoL e aumento di Hb



<b>Glaspy</b>	-	267	740	918	833	308	287	223
<b>Demetri</b>	59	352	770	753	547	391	313	160
<b>Gabrilove</b>	156	466	1134	1426	844	544	410	168



# Epo: efficacia di risposta

---

***Efficacia globale(\*) di EPO: 42-80% dei pazienti***

## **Markers di deficit funzionale:**

- Sideremia: < 60 µg/dL
- Saturazione della transferrina: < 20%
- Ferritina: normale/alta
- Eritrociti ipocromici: > 10%

## **Prevenzione/trattamento del deficit funzionale:**

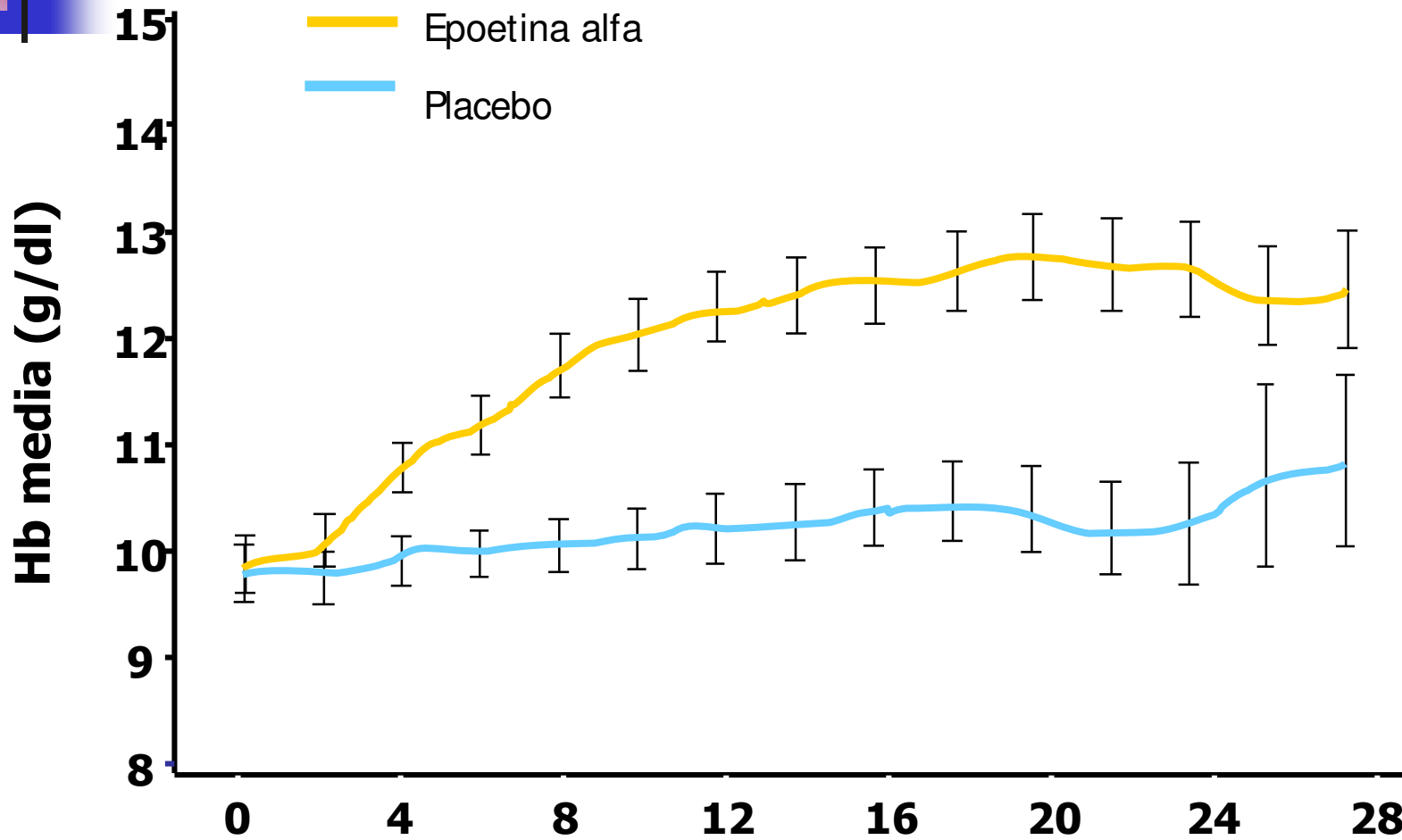
200 mg/die di Ferro solfato x os

## **Altre possibili cause di non risposta:**

- **deficit nutrizionali (vit. B12 e folati)**

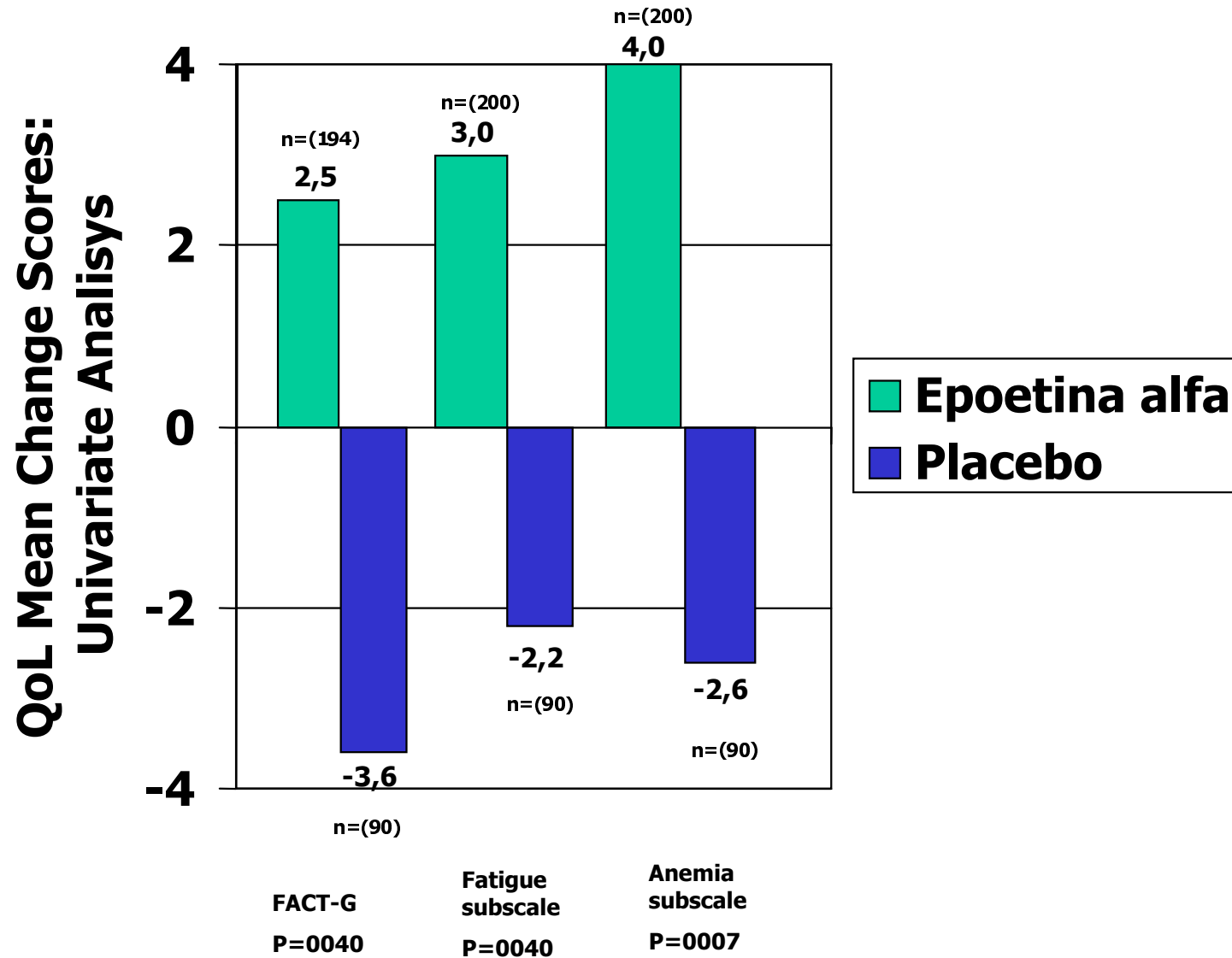
*(\*) Efficacia condizionata da valori di Hb di partenza, dosaggio, situazione del midollo, infezioni concomitanti*

# Correzione anemia in chemioterapia (Epoetina alfa 10.000 UI x 3/settimana)



Littelwood T, 2001

# Epoetina Alfa: efficacia su QoL





# LINEE-GUIDA ASCO/ASH

---

- Esame critico della letteratura pubblicata 1985-2001
- Principi *Evidence Based Medicine*
- Studi controllati, randomizzati e non
  - *Braccio 1: epoetina*
  - *Braccio 2: senza epoetina*
- Almeno 10 pazienti valutabili per ogni braccio
- Stessa Hb basale per il gruppo epoetina e per i controlli



## **Efficacia:** parametri di valutazione

---

- % responders (incremento di Hb  $\geq 2$ g/dl)
- Incremento di Hb
- (riduzione del fabbisogno trasfusionale)



## Epoetina alfa .....

---

- **18** studi su 22 selezionati per le linee-guida
- **5** studi *high-quality*  
(prospettico, placebo, randomizzato, doppio cieco)
- Efficace su
  - tutti i tipi di tumore
  - tutte i tipi di chemioterapia

### **RISULTATI:**

- **42-80%** Responders
- **1,6-3,7 g/dl** Hb
- **9-45%** di riduzione dei pazienti trasfusi



# RACCOMANDAZIONI

---

1. Pazienti anemici in chemioterapia con  $Hb \leq 10$  g/dl:  
Epoetina è il **trattamento d'elezione** per
2. Pazienti con  $10 < Hb < 12$  g/dl:  
epoetina va iniziata in base alla condizione clinica  
dei pazienti



# RACCOMANDAZIONI

---

3. Tutte le raccomandazioni delle linee-guida ASCO-ASH sono basate sull'evidenza derivante da studi in cui **epoetina** è stata somministrata s.c. 3 volte/settimana  
→ **La dose raccomandata è 10.000 UI x 3**
4. **Hb** deve essere aumentata **fino a 12 g/dl**  
e il dosaggio va regolato per mantenere questo valore
5. Il trattamento deve essere continuato  
per almeno 8-12 settimane



# Amantadina

---

**Utilizzata per l'astenia nei pazienti affetti da sclerosi multipla <sup>(1)</sup>**

**Non è studiata in altri pazienti**

**Farmaco di solito ben tollerato;  
potrebbe essere utile studiarlo in pazienti  
oncologici con grave astenia**

<sup>(1)</sup> Branas P, 2000



# Corticosteroidi

---

- **Desametasone e prednisone molto usati per agire sul tono generale e l'appetito**
- **Osservazioni aneddotiche estese e dati molto limitati ricavati da trial controllati sostengono l'uso di basse dosi nel trattamento dell'astenia (paz. terminali e con sintomi multipli).**
- **Studio <sup>(1)</sup> doppio cieco randomizzato (desametasone): trend (non statisticamente significativo) di miglioramento soggettivo dell'energia, non confermato in altri studi <sup>(2)</sup>**

<sup>(1)</sup> Moertel et al, Cancer, 1974

<sup>(2)</sup> Robustelli della Cuna, 1989



# Steroidi anabolizzanti

---

**Storicamente utilizzato per arginare la cachessia nel paziente neoplastico**

- dimostrata perdita di peso e proporzione di pazienti con calo ponderale *inferiori* nel gruppo che riceveva il farmaco, ma...**
- variazione non statisticamente significativa**
- nessun test per la fatigue**

Chlebowski RT et al.

*Influence of norandrolone decanoate on weight loss in advanced NSCLC*

Cancer 58(1), 183-6, 1986



# Medrossiprogesterone acetato

---

- Induce un miglioramento significativo di alcuni sintomi soggettivi (PS, dolore cronico, anoressia) favorendo complessivamente la qualità di vita dei pazienti in fase avanzata
- La stimolazione dell'appetito è un effetto positivo interessante:  
anoressia e perdita di peso sono presenti in 2/3 dei pazienti oncologici in fase avanzata di malattia
- Fatigue non era tra end-point primari dello studio

Robustelli della Cuna G, 1984  
Pannuti F, 1980



# Psicostimolanti

---

- **Metilfenidato, pemolina e destroamfetamina** attivamente studiati nella cura:
  - della sonnolenza
  - del peggioramento delle capacità cognitive da uso di oppioidi
  - della depressione in pazienti anziani e clinicamente compromessi
- **Non studi controllati per cura nell'astenia da cancro**
- **La somministrazione su base empirica potrebbe, in alcuni pazienti, dare risultati favorevoli**



# Antidepressivi

---

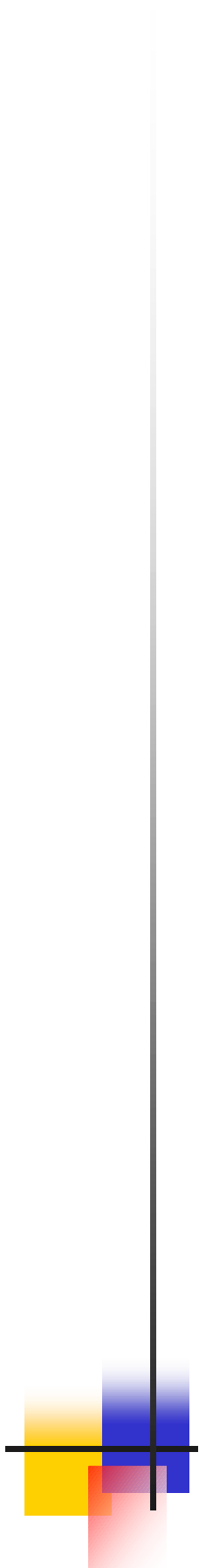
- Nortriptilina, desipramina, o bupropione sono stati associati talvolta ad una crescita dei livelli di energia sproporzionata rispetto al cambiamento dell'umore
- Farmaci utilizzati su base empirica per l'astenia in pazienti non depressi
- Non studi mirati sulla **Fatigue**



# Paroxetina idrocloridrato

---

- Studio pilota 2002:  
risultati incoraggianti sulla fatigue
- Studio su 738 pazienti:  
non differenze significative vs placebo sul  
sintomo *fatigue*



# Linee-guida NCCN

(National Comprehensive Cancer Network)

**Hb < 11 g/dl**

Escludere:

- Sanguinamento
- Emolisi
- Carenza nutrizionale
- ereditarietà

Valutare i sintomi:

- Scale quantitative (FACT-An)
- Livello di attività
- Performance Status
- Fatigue riferita dal paziente

SI

NO

10 < Hb < 11 g/dl:  
Considerare epoetina alfa

Hb < 10 g/dl:  
Epoetina alfa fortemente raccomandata

Epoetina alfa 40K/sett.

Epoetina alfa 10Kx3 e Fe os

Durata: non interrompere  
prima di 6-8 settimane

SI

Valutare i rischi:

- Età
- Trasfusioni negli ultimi 6 mesi
- Precedenti CHT
- Precedenti radioterapie
- Rischio anemia della CHT:
  - o Durata
  - o Scheda
  - o Farmaci



## Hb < 10 g/dl

---

Livello di evidenza: II

Grado di raccomandazione: B

- Il lavoro *high-quality* con molti pazienti di Littlewood dimostra che epoetina alfa è efficace
  - nell'incrementare Hb
  - nel ridurre il fabbisogno trasfusionale
- Tutti gli altri lavori *hq* e *non-hq* confermano sempre questi risultati in modo statisticamente significativo

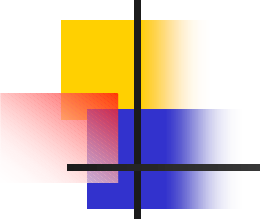
# Hb < 10 g/dl

Studio	Hb basale	Braccio di studio	N° pazienti arruolati	N° pazienti valutabili	Dose di epoetina UI/kg/wk	% di responder	Incremento di Hb	% pazienti trasfusi
Silvestris et al	NS	Controllo Epoetina alfa	24 30	22 27	0 450	0.0 77.8		
Oberhoff	10.3 9.6	Controllo Epoetina beta	110 117	88 101	0 450	6.8 34.7*	NS NS*	40.9 25.7
<b>Case et al</b>	<b>9.8 9.5</b>	<b>Controllo Epoetina alfa</b>	<b>76 81</b>	<b>74 79</b>	<b>0 450</b>	<b>13.5 58.2</b>	<b>0.33 2.3</b>	<b>36.8 28.6</b>
<b>Henry et al</b>	<b>9.5 9.8</b>	<b>Controllo Epoetina alfa</b>	<b>65 67</b>	<b>61 64</b>	<b>0 450</b>	<b>6.6 48.4</b>	<b>0.4±1.7 2.0±2.3</b>	<b>68.9 53.1</b>
<b>Cascinu et al</b>	<b>8.7 8.6</b>	<b>Controllo Epoetina alfa</b>	<b>50 50</b>	<b>49 50</b>	<b>0 300</b>	<b>2.0 82.0</b>	<b>-0.6 1.9</b>	<b>57.1 20.0</b>
<b>Kurz et al</b>	<b>9.85 9.88</b>	<b>Controllo Epoetina alfa</b>	<b>12 23</b>	<b>12 23</b>	<b>0 450</b>	<b>0.0 56.5</b>	<b>0.22 3.3</b>	<b>66.7 21.7</b>
<b>Littlewood et al</b>	<b>9.7 9.9</b>	<b>Controllo Epoetina alfa</b>	<b>124 251</b>	<b>115 244</b>	<b>0 450</b>	<b>19.1 70.5</b>	<b>0.9 2.5</b>	<b>35.7 23.0</b>

Rizzo et al, JCO/Blood 2002

NS= non specificato

\* Non statisticamente significativo

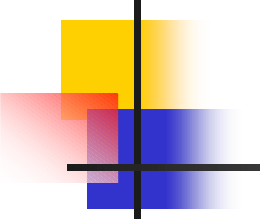


# 10 < Hb < 12 g/dl

---

## Trattamento raccomandato per

- Pazienti con comorbidità
- Pazienti anziani con limitata capacità cardiopolmonare
- Pazienti con malattie coronariche e/o angina



## 10 < Hb < 12 g/dl

---

- Epoetina conferma la sua efficacia
  - nell'incrementare Hb
  - nella % di pazienti responder vs controllo

Livello di evidenza: II

Grado di raccomandazione: C

- Non risulta statisticamente significativa la riduzione del fabbisogno trasfusionale, perché per Hb > 10 g/dl il rischio trasfusionale è di per sé basso



# Schema e durata del Trattamento

---

**Livello di evidenza: II**

**Grado di raccomandazione: B**

**Si raccomanda di:**

- Iniziare con 10.000 UI x 3/sett.
- Raddoppiare dopo 4 sett., se incremento di Hb < 1 g/dl
- Se, dopo il raddoppio della dose, si ha incremento di Hb < 1 g/dl, interrompere trattamento dopo 6-8 settimane