

Principi per un uso razionale dei farmaci nel paziente anziano con cachessia neoplastica

La cachessia neoplastica è una sindrome complessa e multifattoriale in grado di influenzare l'efficacia dei farmaci soprattutto nel paziente oncologico anziano in relazione alle insufficienze d'organo ed alle comorbidità. In particolare, l'uso di farmaci antitumorali in questa fase della malattia, soprattutto nel paziente anziano, è da ritenersi estremamente problematico per le evidenti implicazioni sulla qualità della vita residua. In questo scenario una buona conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche può essere di grande aiuto nell'iter decisionale.

Principles for a rationale administration of drugs in elderly patients with neoplastic cachexia

Summary

Neoplastic cachexia is a complex and multifactorial syndrome able to affect drug efficacy mainly in elderly oncological patient in relation both to organ insufficiencies and to comorbidities. Use of antitumoural drugs in this phase of disease, particularly in elderly patients, is extremely complicated because of the clear implications on the quality of residual life. In such context a good knowledge of both pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics can be of great help in decision-making procedure.

Cova D, Lorusso V, D'Aprile M, et al. Principles for a rationale administration of drugs in elderly patients with neoplastic cachexia. *Trends Med* 2005; 5(2):109-114.

© 2005 Pharma Project Group srl

**Dario Cova¹, Vito Lorusso²,
Modesto D'Aprile³, Nicola
Silvestris³**

¹ Unità Operativa Complessa di Onco-Geriatria, Centro di Gerofarmacologia e Farmacovigilanza, Istituto Geriatrico Pio Albergo Trivulzio, Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano

² Unità Operativa di Oncologia Medica - Istituto Oncologico - Bari

³ Unità Operativa di Oncologia Medica - Ospedale Santa Maria Goretti - Latina

Key words:

**pharmacokinetic
pharmacodynamic
cachexia and neoplastic
elderly**

 **Dario Cova**

Istituto Geriatrico Pio Albergo Trivulzio
Via Trivulzio 15
20146 Milano
Tel.: 024029661
E-mail: dario.cova@libero.it

Il termine "cachessia" deriva dalle parole greche "kakes" che significa "cattiva" e "hexis" che significa "condizione"¹. Questa sindrome, rara nei pazienti affetti da neoplasie ematologiche e da carcinoma mammario, è frequentemente associata ad altre neoplasie solide rappresentandone la principale causa di morte nel 20% dei casi^{2,3}.

L'incidenza delle neoplasie aumenta significativamente con l'età in entrambi i sessi essendo 12-36 volte più elevata in soggetti di almeno 65 anni rispetto a soggetti di 25-44 anni e 2-3 volte maggiore rispetto a soggetti con età compresa tra 45 e 64 anni. I dati del *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* relativi al periodo 1988-92 indicano come negli Stati Uniti il 60%

di tutti i casi incidenti di tumore ed il 69% di tutte le morti per tumore si siano verificate in soggetti di età maggiore o uguale a 65 anni⁴. Nella maggior parte dei casi queste malattie sono invalidanti e caratterizzano negativamente la durata e la qualità di vita di un individuo.

In questo contesto lo studio della cachessia neoplastica nel paziente oncologico anziano consente una serie di considerazioni di carattere fisiopatologico e clinico fondamentali per un approccio terapeutico primariamente finalizzato alla qualità della vita residua del paziente con malattia in fase avanzata⁵.

Alterazioni metaboliche

I principali eventi biochimici associati alla cachessia neopla-

stica capaci di condizionare la farmacoterapia sono rappresentati dall'incrementato catabolismo muscolare periferico e dalla mobilitazione dei depositi lipidici periferici in favore di una incrementata gluconeogenesi e protidosintesi epatica⁶. Parallelamente, da un punto di vista clinico è possibile osservare la scarsa rappresentazione dell'apparato muscolare, l'inesistenza del pannicolo adiposo, l'aumentata resistenza all'insulina, l'incremento delle proteine della fase acuta ed un significativo calo ponderale. Lo studio della *composizione corporea* nei pazienti neoplastici, effettuato con diverse tecniche, ha evidenziato una perdita di massa grassa con un risparmio degli organi viscerali ed un aumento della massa extracellulare, particolarmente nelle forme più gravi. Peraltro, l'adattamento del metabolismo nel paziente cachettico differisce da quello osservato nella semplice malnutrizione. Infatti, mentre nel secondo caso si osserva un diminuito consumo di ossigeno allo scopo di ridurre la spesa energetica, nel paziente

oncologico cachettico questo meccanismo di compenso non avviene⁷.

Nella tabella 1 sono riportate le principali alterazioni metaboliche riscontrate in corso di cachessia neoplastica tali da condizionare i parametri farmacocinetici e farmacodinamici dei farmaci.

Farmacocinetica

Il ristretto indice terapeutico e l'importante tossicità dei farmaci antineoplastici rendono cruciale la conoscenza, in particolare nel paziente anziano cachettico, del comportamento farmacometabolico e farmacocinetico di questi farmaci e dei loro metaboliti, soprattutto nei casi in cui questi ultimi sono dotati di attività farmacologica e pertanto di potenziale tossicità. Per questi farmaci è importante conoscere il comportamento cinetico ovvero l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione per stabilire l'andamento nel tempo delle concentrazioni di farmaco e metaboliti la cui interpretazione consente

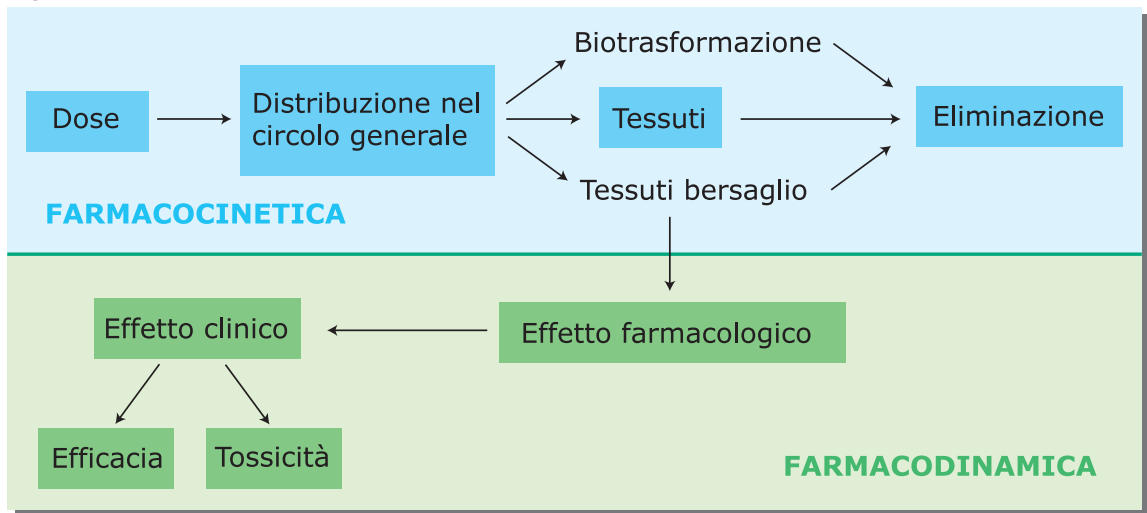
la formulazione di modelli cinetici che possono essere utilizzati nella pratica clinica per l'ottimizzazione delle terapie. In questa ottica risulta cruciale conoscere la biodisponibilità (F), la clearance (Cl) e il tempo di emivita ($t_{1/2}$), il volume di distribuzione (Vd) e l'area sottesa dalla curva concentrazione tempo (AUC) ovvero tutti i parametri caratterizzanti la cinetica di un farmaco. In questa fase i meccanismi di assorbimento, legame alle proteine, distribuzione, degradazione metabolica (in metaboliti attivi o inattivi) ed escrezione ne determinano il livello effettivo nei liquidi organici e nei tessuti, ossia la quota di farmaco che è in grado di raggiungere il sito di azione (figura 1). Risulta pertanto evidente come i parametri che caratterizzano il processo farmacocinetico sono strettamente correlati allo stato nutrizionale ed all'età del paziente (tabella 2)⁸.

I processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione che caratterizzano la fase farmacocinetica sono peraltro modificati nel paziente oncologico cachettico condizioni correlate alla presenza della malattia neoplastica, come di seguito riportato:

- *assorbimento*: compressione di masse tumorali nel tratto gastroenterico, tumori gastrointestinali, vomito, alterazioni mucose correlate a somministrazione e tossicità del farmaco;
- *distribuzione*: presenza di versamenti pleurici o ascite, modificazioni circolatorie dovute a compressione;
- *metabolismo/escrezione*: metastasi epatiche o renali, epatotossicità o nefrotossicità da parte di sostanze tossiche rilasciate dal tumore e radio o chemioterapia, compressione sugli organi deputati all'eliminazione.

Tabella 1. Principali alterazioni metaboliche riscontrate in corso di cachessia neoplastica, condizionanti i parametri farmacocinetici e farmacodinamici.

| Metabolismo | Effetto |
|--|-----------|
| Glucidico | |
| Turnover del glucosio | Aumentato |
| Resistenza all'insulina | Aumentata |
| Deposito di glicogeno | Ridotti |
| Proteico | |
| Catabolismo muscolare | Aumentato |
| Sintesi proteica muscolare | Ridotta |
| Lipidico | |
| Attività delle lipoproteinlipasi | Diminuita |
| Turnover acidi grassi | Aumentato |
| Depositi lipidici | Ridotti |
| Basale | Aumentato |
| Ossidativo (associato al citocromo P450) | Ridotto |

Figura 1. Correlazione tra farmacocinetica e farmacodinamica.**Assorbimento gastro-intestinale**

Gli effetti noti della malnutrizione sulla funzionalità del tratto gastroenterico comprendono le variazioni del pH gastrico con associate modificazioni della velocità di disintegrazione/dissoluzione dei farmaci e l'ipotonia della muscolatura gastrica responsabile del rallentamento dei tempi di svuotamento gastrico. Questi eventi possono ridurre l'assorbimento di farmaci assunti per via orale e conseguentemente la loro efficacia⁹. Ad esempio, la velocità di assorbi-

mento ed il picco massimo del cloramfenicolo sono consistentemente ritardati nei pazienti malnutriti con conseguente riduzione della biodisponibilità del farmaco del 30-40%. In particolare, alcuni studi hanno evidenziato una stretta correlazione tra cachessia ed assorbimento di farmaci tra cui le tetracicline, la rifampicina e gli anticonvulsivanti^{8,10}.

Volume di distribuzione (Vd)

Le modificazioni della componente lipidica e magra del cor-

po così come i cambiamenti del profilo delle proteine plasmatiche alterano il Vd dei farmaci in questi pazienti. La progressiva riduzione della componente idrica ed il simultaneo aumento del contenuto lipidico correlati con l'invecchiamento riducono il Vd dei farmaci idrosolubili (ad esempio, le antracicline) incrementando il Vd di farmaci liposolubili (ad esempio, la carmustina)¹¹. Peraltro, la riduzione età correlata dei livelli plasmatici di albumina influenza la concentrazione della frazione libera di molti farmaci, in particolar-

Tabella 2. Variazione dei parametri farmacocinetici nel paziente oncologico anziano cachettico.

| Parametro | Modificazioni | Meccanismi patogenetici |
|---------------------------------|--|--|
| Assorbimento gastrointestinale | Diminuito | Diminuita superficie mucosa Diminuzione circolazione splancnica Diminuita motilità gastrica Diminuita secrezione enzimatica |
| Volume di distribuzione (Vd) | Diminuito per farmaci liposolubili Aumentato per farmaci idrosolubili | Aumentato contenuto idrico, diminuito contenuto adiposo Ridotta circolazione di proteine plasmatiche Ridotta concentrazione emoglobinica |
| Metabolismo epatico dei farmaci | Diminuita attivazione e disattivazione di farmaci (fase I) | Ridotta concentrazione di enzimi correlati al sistema del citocromo P450 Interazione farmacologica Diminuita circolazione epatica |
| Escrezione renale | Diminuita | Riduzione del filtrato glomerulare |

modo di quelli con elevato legame proteico¹².

Un notevole interesse riveste inoltre la relazione tra Vd e concentrazione emoglobinica. Infatti, lo stretto legame alle emazie di molti farmaci, tra cui le antracicline, i taxani, le epipodofilotossine e gli alcaloidi della vinca così come la diminuita concentrazione emoglobinica possono associarsi ad un conseguente incremento della concentrazione plasmatica del farmaco e ad un aumento della sua tossicità. Tale effetto è reversibile dopo la normalizzazione della concentrazione emoglobinica conseguibile generalmente con l'impiego di eritropoietina¹³.

Metabolismo epatico

Il metabolismo epatico dei farmaci coinvolge due tipi di reazioni. Le reazioni di *fase I*, mediate dal sistema del citocromo P-450, includono ossidoriduzioni che possono sia attivare che disattivare i farmaci. Con l'invecchiamento, l'attività di queste reazioni si riduce progressivamente sia per una diminuzione della concentrazione enzimatica sia per l'interazione competitiva con altri farmaci (polifarmacoterapia) la cui assunzione è tipica delle persone in età avanzata con polipatologie^{14,15}. I farmaci antineoplastici metabolizzati con *reazioni di fase I* comprendono le ossifosforine (ciclofosfamide e ifosfamide), le antracicline (idarubicina e daunorubicina), la capecitabina e le nitrosuree.

Alle *reazioni di fase II* sono invece associati i meccanismi di coniugazione responsabili della formazione di glicuronidi e di altri composti idrosolubili. Tali reazioni nel paziente con quadro di cachessia sembrano essere ridotte ma non sembrano modificarsi significativamente

con l'invecchiamento¹⁶.

I pazienti anziani cachettici, in genere, mostrano un significativo prolungamento degli effetti dei farmaci metabolizzati a livello epatico. Osservazioni sugli animali hanno evidenziato che l'attività metabolica del citocromo P450 è significativamente ridotta da una dieta carente in proteine. Risultati analoghi sono stati osservati in pazienti affetti da malnutrizione calorico-proteica. Il *metabolismo epatico* dei farmaci è inoltre influenzato dalla circolazione epatica la cui progressiva riduzione, caratteristica costante della cachessia, si associa ad una ri-

duzione della capacità dell'organismo di rimuovere i farmaci dalla circolazione con conseguente riduzione della clearance dei farmaci¹⁷. In accordo con queste osservazioni è stata documentata nel paziente cachettico una riduzione della clearance del cloramfenicolo. Anche il paracetamolo, uno dei farmaci più utilizzati anche nei pazienti cachettici, è principalmente eliminato attraverso meccanismi di coniugazione. Studi in soggetti malnutriti hanno evidenziato una consistente diminuzione dei suoi metaboliti urinari coniugati all'acido glucuronico ed ai solfati. Analogamente, ricerche

Tabella 3. Variazione dei parametri farmacocinetici di alcuni farmaci nel paziente oncologico anziano cachettico.

| Farmaco | Parametri farmacocinetici | | | |
|-------------------|---------------------------|----|---|----|
| | T1/2 | Cl | F | Vd |
| Adriamicina | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Anticonvulsivanti | = | = | ↓ | = |
| Antipirina | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Bleomicina | ↑ | ↓ | = | ↑ |
| Cefoxitina | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Ciclofosfamide | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Cloramfenicolo | = | = | ↓ | = |
| Epirubicina | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Etoposide | ↑ | ↓ | = | ↑ |
| Fenazone | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Fenitoina | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Fenobarbitale | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| 5-fluorouracile | ↑ | = | = | ↑ |
| Gentamicina | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Melfalan | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| Metotrexate | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Paracetamolo | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Penicillina | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Rifampicina | = | = | ↓ | = |
| Salicilati | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Sulfadiazide | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Tegafur | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| Teofillina | ↑ | ↓ | = | ↓ |
| Tetraciclina | = | = | ↓ | = |
| Topotecano | ↑ | ↓ | = | ↑ |
| Vinorelbina | ↑ | ↓ | = | ↑ |

T1/2: tempo di dimezzamento; Cl: clearance; F: biodisponibilità; Vd: volume di distribuzione

condotte con i sulfamidici hanno dimostrato una correlazione tra malnutrizione ed aumento del tempo di dimezzamento e della biodisponibilità del farmaco¹⁸.

Eliminazione

Nel paziente cachettico si osservano modificazioni della velocità di filtrazione glomerulare (VFG), del flusso ematico renale, della secrezione tubulare e del pH urinario. In particolare, la VFG si riduce di circa 1 mL/min per ogni anno di vita di un individuo dopo i primi 40 anni quale conseguenza della riduzione del numero dei nefroni¹⁹. Tutti questi fattori sono in grado di diminuire l'escrezione renale dei farmaci e dei loro metabolici (tabella 3). Ad esempio, è stata osservata una maggiore tossicità del metotrexato e delle antracicline a 24-28 ore dopo la loro somministrazione nei soggetti malnutriti. Al contrario, la clearance del 5-fluorouracile è risultata indipendente dallo stato nutrizionale del paziente oncologico²⁰.

Farmacodinamica

Nel paziente oncologico anziano la cachessia può influenzare le proprietà farmacodinamiche di un farmaco in termini di tossicità e di attività. Le due alterazioni farmacodinamiche osservate in questa popolazione di pazienti sono rappresentate dalla riduzione sia della capacità ri-

parativa dei danni del DNA indotti dai chemioterapici sia della capacità di catabolizzare i metaboliti di tali farmaci. Ad esempio, la clearance degli addotti del DNA indotti dal cisplatino è di 24 ore nei monociti circolanti nei soggetti di età inferiore o uguale a 50 anni e superiore a 90 ore negli ultrasettantenni. Analogamente, la riduzione della concentrazione della diidropirimidina-deidrogenasi, un enzima responsabile del catabolismo delle pirimidine fluorinate, può rappresentare uno dei fattori responsabili di un aumento della tossicità a carico delle mucose. Infine, nei soggetti anziani, le alterazioni farmacodinamiche possono anche essere responsabili della resistenza alla chemioterapia citotossica. I quattro principali meccanismi di *multiple drug resistance* (MDR) negli anziani sono: l'espressione del gene MDR-1, la resistenza all'apoptosi, la ridotta frazione di crescita del tumore e l'anossia della cellula tumorale^{12,21}.

Linee guida per l'adattamento della dose

Vi sono poche evidenze in letteratura relative alle riduzioni di dose dei farmaci nei pazienti anziani, soprattutto a causa dell'esclusione di questa popolazione dalla gran parte dei trial clinici. I tre principi fondamentali a cui attenersi nell'adattamento della dose di un farmaco in pre-

senza di una tossicità o al fine di prevenirne l'insorgenza sono: il monitoraggio plasmatico del farmaco e/o dei suoi metaboliti attivi, l'adattamento della dose in relazione alla funzionalità degli apparati emuntori e la riduzione della dose in relazione al grado di tossicità obiettivamente clinicamente o con parametri laboratoristici²⁰. L'adattamento della dose in relazione alla funzionalità degli apparati emuntori rappresenta un mezzo molto usato per minimizzare gli effetti tossici dei farmaci attraverso una modificazione del dosaggio che compensi il declino della funzione degli organi emuntori associato sia all'età sia ad eventuali patologie d'organo. Risulta pertanto cruciale conoscere la via di eliminazione del farmaco. Farmaci a prevalente escrezione renale possono risultare particolarmente tossici in caso di riduzione della VFG, condizione relativamente comune nell'anziano. Pertanto, eventuali modificazioni delle dosi, anche iniziali, del farmaco devono essere eseguite utilizzando la formula di Cockcroft-Gault per la stima della clearance della creatinina o la formula di Kintzel-Dorr per la correzione della dose standard^{22,23}. Anche per farmaci a prevalente eliminazione epatica le dosi nel paziente con cachessia neoplastica dovrebbero essere adeguatamente ridotte²⁴. I parametri bioumorali di funzionalità epatica da considerare sono rap-

Tabella 4. Criteri di valutazione della funzionalità epatica e riduzioni di dose consigliate nel paziente anziano cachettico.

| Funzionalità epatica | Trombotest (%) | AST (U/l) | Albuminemia (g/l) | Bilirubina (mg/dl) | Dose farmaco (%) |
|----------------------|----------------|-----------|-------------------|--------------------|------------------|
| Buona | >40 | <51 | >34 | <1.2 | 100 |
| Discreta | 25%-39 | 51-200 | 28-34 | 1.2-3.0 | 50-75 |
| Scarsa | <25 | >200 | >28 | >3.0 | 25-50 |

presentati dai valori sierici di AST, albumina, bilirubina e trombotest (test di Owren) (tabella 4).

Conclusioni

La cachessia neoplastica è una sindrome complessa e multifattoriale in grado di influenzare l'efficacia dei farmaci soprattutto

nel paziente oncologico anziano in relazione alle insufficienze d'organo ed alle comorbilità. In particolare, l'uso di farmaci antitumorali in questa fase della malattia, soprattutto nel paziente anziano, è da ritenersi estremamente problematico per le evidenti implicazioni sulla qualità della vita residua. In questo tipo di paziente le difficoltà

legate alla valutazione del quadro clinico rendono tuttora difficile l'elaborazione di linee guida per trattamenti che spesso rimangono empirici e attendono un'adeguata definizione. In questo scenario una buona conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche può essere di grande aiuto nell'iter decisionale²⁵. **TiM**

Bibliografia

1. **Tisdale MJ.** Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1763-1773.
2. **Inui A.** Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.
3. **Bruera E.** Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997; 315:1219-1222.
4. **Yancik R.** Cancer burden in the aged: an epidemiological and demographic overview. *Cancer* 1997; 80:1273-1283.
5. **Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, et al.** Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1-30.
6. **Tisdale MJ.** Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 2000; 16:1013-1014.
7. **Kotler DP.** Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622-634.
8. **Vestal RE.** Aging and pharmacology. *Cancer* 1997; 80: 1302-1310.
9. **Skirvin JA, Lichtman SM.** Pharmacokinetic considerations of oral chemotherapy in elderly patients with cancer. *Drugs Aging* 2002; 19:25-42.
10. **Raghuram TC, Krishnasvamy K.** Tetracycline absorption in malnutrition. *Drug Nutrient Interaction* 1981; 1:23-29.
11. **Lichtman SM, Skirvin JA.** Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. *Oncology* 2000; 14:1743-1763.
12. **Mangoni AA, Jackson SH.** Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:6-14.
13. **Schrijvers D, Highley M, De Bruyn E, et al.** Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999; 10:147-153.
14. **Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, et al.** Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharm Ther* 1997; 61: 331-339.
15. **Corcoran MB.** Polypharmacy in the older patient. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB: *Comprehensive geriatric oncology*. Harwood Academic Publishers, London, 1998:525-532.
16. **John V, Mashru S, Lichtman J.** Pharmacological factors influencing anticancer drug selection in the elderly. *Drugs Aging* 2003; 20: 737-759.
17. **Jorquera F, Culebras DM, Gonzalezgallego J.** Influence of nutrition on liver oxidative metabolism. *Nutrition* 1996; 12: 442-447.
18. **Sadean MR, Glass PS.** Pharmacokinetics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 191-205.
19. **Kintzel PE, Dorr RT.** Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21:33-64.
20. **Gurney H.** Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996; 14:2590-2611.
21. **Vuyk J.** Pharmacodynamics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 207-218.
22. **Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
23. **Kinzel PE, Dorr RT.** Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21:33-64.
24. **Koren G, Beatty K, Seto A, et al.** The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents. *Ann Pharmacother* 1992; 26:363-371.
25. **Balducci L, Extermann M.** Cancer chemotherapy in the older patient: what the medical oncologist needs to know. *Cancer* 1997; 80:1317-1322.