



Aiom

**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano
tel. 02.70630279, fax 02.2360018
email: aiom.mi@tiscalinet.it
www.aiom.it - www.oncologiaonline.org

La terapia antiemetica

LINEE GUIDA PER



Ai m

Indice

| | |
|--|----|
| Le Linee Guida AIOM: la storia continua | 3 |
| Terapia antiemetica | 7 |
| Prevenzione dell'emesi acuta indotta da alte dosi singole di cisplatino (50 mg/m ²) | |
| Prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino | |
| Prevenzione dell'emesi acuta indotta da chemioterapia con alto-moderato potenziale emetogeno | |
| Prevenzione dell'emesi ritardata indotta da chemioterapia con alto-moderato potenziale emetogeno | |
| Prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a cisplatino a dosi basse e ripetute | |
| Prevenzione dell'emesi indotta da ciclofosfamide per via orale in combinazione con metotrexate e fluorouracile per via endovenosa (C.M.F.) | |
| Terapia antiemetica di salvataggio e emesi refrattaria | |
| Prevenzione dell'emesi anticipatoria | |
| Prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia | |
| Tabelle | 14 |
| Bibliografia essenziale | 16 |

Estensori

Fausto Roila, Carlo Basurto
*Divisione Oncologia Medica,
Policlinico, Perugia*

Intermedia Editore

*Healthcare Communication
Network*

via Cefalonia 24 - 25124 Brescia
Tel. 030.226105
Fax. 030.2420472
imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma
Tel. 06.3723187
intermedia@intermedianews.it
www.medinews.it

Finito di stampare
nell'ottobre 2003
dalle Officine Grafiche Staged,
S. Zeno Naviglio, Brescia

Terapia antiemetica

L I N E E G U I D A P E R

Aiom

Abbiamo riesaminato con interesse e attenzione gli elaborati dell'Aiom relativi a raccomandazioni cliniche su: terapia antiemetica in corso di chemioterapia, neoplasie della mammella, neoplasie del polmone, neoplasie della prostata, neoplasie dell'ovaio, neoplasie del colon, neoplasie cerebrali, neoplasie nell'anziano, utilizzo dei fattori di crescita emopoietici, problemi della coagulazione.

Abbiamo riscontrato con soddisfazione che, su temi così importanti e significativi sia dal punto di vista epidemiologico che della pratica clinica, siano state prodotte linee guida aggiornate e secondo standards metodologici di produzione rigorosi.

La metodologia utilizzata e la forma data alle linee-guida corrisponde alle indicazioni del "Manuale metodologico su: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" elaborato da questa Agenzia anche grazie al contributo di esperti designati dalla vostra Associazione.

Avendo in programma l'elaborazione delle linee-guida su alcuni temi esaminati, riteniamo che in occasione della costituzione di Gruppi di lavoro sugli argomenti da voi trattati, i vostri testi costituiscano certamente un prezioso punto di riferimento e l'occasione per un'ulteriore proficua collaborazione tra la vostra Associazione e questa Agenzia.

Dr.ssa Laura Pellegrini

*Direttore Agenzia
per i Servizi Sanitari Regionali*

Le linee-guida AIOM: la storia continua

Come sottolineavamo nella edizione preliminare dello scorso anno, le linee-guida (LG) vengono oggi definite come “raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e di opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate per le specifiche situazioni cliniche”¹.

Come tutti i clinici sanno, di queste raccomandazioni abbiamo in oncologia numerosi esempi di buona, se non addirittura ottima, fattura: tra le tante ricordiamo quelle dell’Asco (sui fattori di crescita, sulla eritropoietina, sulla diagnosi e il trattamento dei tumori polmonari, sui marcatori tumorali, sulla ormonoterapia adiuvante nel carcinoma della mammella e su numerose altre tematiche di grande rilevanza clinica ed assistenziale), quelle dell’Esmo (che si configurano in realtà come “minimum clinical recommendations” e che, per voler essere implementabili in Paesi a differenti livelli di sviluppo socioeconomico, appaiono alquanto riduttive se rapportate a una specifica realtà nazionale come la nostra), quelle via via prodotte dal Cnr, dalla Commissione Oncologica Nazionale, da gruppi di lavoro regionali (Piemonte, in primo luogo), dallo Start, da Consensus Conferences internazionali (ad es. Bethesda e San Gallo)... A queste numerose LG “ufficiali” si affiancano le tante, probabilmente troppe, elaborate da gruppi di esperti sostanzialmente autoconvocati, spesso su “input” di gruppi cooperativi di ricerca clinica, di svariati enti o agenzie o addirittura di aziende farmaceutiche.

A livello di Società Scientifiche non mancano certo in Italia esempi di LG su specifiche problematiche cliniche o su aspetti tecnologici inerenti alle singole discipline: il risultato è in genere di livello accettabile, ma vanno anche sottolineate le critiche metodologiche più volte formulate nei confronti di raccomandazioni prodotte “in casa” dagli specialisti² e, specularmente, la diffidenza che i clinici spesso manifestano nei confronti di una temuta intromissione nella propria pratica quotidiana.

Di fronte alla ricchezza di materiale disponibile sia a livello nazionale che internazionale, fino allo scorso anno l’AIOM aveva ritenuto di non doversi impegnare in prima persona su un terreno sicuramente affascinante ma non privo di rischi e di possibili “effetti collaterali” e gli oncologi medici italiani si erano ormai abituati a fare riferimento a quanto, di provenienza esterna, appariva in letteratura. Nel corso del 2002, e ancor più del corrente anno, alcuni eventi hanno indotto il Consiglio Direttivo ad una sostanziale correzione di rotta:

- la presa di posizione dell’Esmo (“the definition and use of clinical practice gui-

delines to inform medical decisions in oncology will be important for the quality of care of cancer patients... and they can be important in achieving high common standards of medical practice for cancer patients...”) (3) ha indubbiamente stimolato le singole realtà nazionali europee a scendere in campo;

- il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e successive disposizioni ministeriali hanno proposto l’adozione di LG come richiamo all’utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento della appropriatezza delle prescrizioni;
- in oncologia, l’elevato costo delle tecnologie e dei presidi (in primo luogo i farmaci) utilizzati nella pratica clinica e la inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) hanno ulteriormente indotto ad una attenta riflessione intorno all’utilizzo appropriato delle risorse alla luce delle evidenze cliniche;
- la Assr (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali) ha avviato un processo di produzione di LG sulle tematiche assistenziali, diagnostiche e terapeutiche di svariate neoplasie (colon-retto, prostata, trattamento del dolore...) e si è espressa (nel corso di AIOM 2002) a favore di un attivo coinvolgimento in esso degli oncologi medici, individuati come gli specialisti di riferimento, naturalmente nell’ambito di una corretta visione multidisciplinare.

Pertanto il Consiglio Direttivo dell’AIOM ha istituito all’inizio del corrente mandato una specifica Task Force (TF) con il compito di produrre LG su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico (iniziando dal carcinoma della mammella, dalle neoplasie del colon-retto e dai tumori del polmone) e su alcune tematiche trasversali di grande impatto clinico ed assistenziale (impiego dei fattori di crescita e terapia antiemetica). L’anno scorso abbiamo presentato a Torino gli elaborati preliminari su queste tematiche che, in occasione del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica (Roma, 21-24 ottobre 2003), sono stati approfonditi, aggiornati e pubblicati in veste più rigorosa e fruibile.

Nel 2003 sono state preparate LG su altre 5 tematiche (neoplasie del sistema nervoso centrale, carcinoma dell’ovaio, tumori della prostata, oncologia geriatrica e problematiche della coagulazione), che – analogamente a quanto avvenuto lo scorso anno – vengono per ora diffuse in stesura preliminare e graficamente “spartana”.

| Argomento | Responsabile stesura | Estensori | Referees |
|--------------------------------|---------------------------------|--|---|
| MAMMELLA | Venturini | Bianco, Canavese, Colozza, Rosselli del Turco | Boccardo, Costa, De Censi Papaldo, Sanguineti |
| COLON-RETTO | Beretta | Carnaghi, Cosimelli, Faggiuolo, Maiello, Valvo | Barone, Cionini, Sobrero, Minoli, Nitti |
| ANTIEMETICA | Roila | Basurto | Campora, Chiara, Locatelli |
| FATTORI DI CRESCITA | Santoro | Bertuzzi | Bregni, Danova |
| POLMONE | Crinò | Boaron, Scagliotti | Ardizzoni, De Marinis, Tonato |
| TUMORI CEREBRALI | Brandes | Basso, Reni | Carapella, Labianca, Zorat |
| ANZIANO | Repetto | Accettura, Fini, Venturino | Adamo, Barni, Bernardo, Bollina, Manzione, Monfardini, Olmi, Tralongo, Zagonel |
| PROBLEMI DELLA COAGULAZIONE | Barni | Falanga, Mandalà | Pogliani, Prandoni |
| OVAIO | Conte | Manzione, Mucciarini, Sabbatini | Amunni, Benedetti Panici, Di Vagno, Pignata, Scambia |
| PROSTATA | Boccardo | Franzone, Introini, Neumaier, Puppo, Spina, Verri, Zanardi | Arcangeli, Carmignani, Ciatto, Cortesi, Dogliotti, Gion, Orecchia |

Dal punto di vista metodologico, il gruppo ha seguito in modo sostanziale le indicazioni della Assr, recependo in pieno gli obiettivi per i quali nascono le LG (“garantire la appropriatezza degli interventi, ridurre al minimo la variabilità decisionale in clinica, equilibrare la carenza di conoscenze e la soggettività decisionale, essere basate sull’evidenza”). Sono stati altresì condivisi i requisiti riconosciuti come indispensabili per lo sviluppo e la applicabilità di una corretta LG⁴:

- la conoscenza delle prove scientifiche disponibili
- la esplicitazione dei livelli di evidenza
- la definizione della forza delle raccomandazioni
- il ricorso metodologico a revisioni sistematiche e/o ad aggiornamento/adattamento di LG (a loro volta basate su prove di efficacia) già prodotte da altre agenzie o società scientifiche
- una concreta apertura multidisciplinare

- la flessibilità, così da consentirne l'adattamento alle differenti situazioni locali
- la regolarità dell'aggiornamento
- la previsione di una effettiva applicazione nella pratica clinica, che venga adeguatamente monitorata e che venga sottoposta a un efficace "audit"

Nell'ambito del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica tutte le LG prodotte da AIOM vengono presentate e discusse con gli Associati interessati e rappresentano da subito un importante momento di confronto con le Autorità politico-sanitarie: come detto e come da essa esplicitato, esiste già un accordo con l'Assr perché questi elaborati siano la base avanzata per la produzione di documenti di diretto interesse da parte del Ministero della Salute. Da questa collaborazione (che va poi ovviamente declinata nelle singole realtà regionali) e dal livello di accettazione da parte della intera comunità oncologica (comprensiva dei pazienti, dei medici e di tutti gli operatori sanitari) dipenderà il buon uso pratico di un lavoro che, per quanto già consistente e oneroso, rappresenta solo l'inizio di un processo che ci auguriamo ricco di risultati positivi.

Ringraziamo Elena Moro per la preziosa collaborazione.

Siamo grati a tutti gli Associati che ci segnaleranno eventuali inesattezze e imprecisioni, delle quali ci scusiamo fin d'ora.

Francesco Cognetti
Presidente Aiom

Roberto Labianca
Presidente Eletto Aiom

Bibliografia essenziale

Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. ASSR e ISS, marzo 2002

Grilli R et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical apprai-

sal. *Lancet* 2000, 355: 103-106

ESMO Minimum Clinical Recommendations: the beginning of a process. April 2002

Field MJ et al. Guidelines for clinical practice: from development to use. Institute of Medicine, National Academic Press, Washington DC, 1992

Terapia antiemetica

I pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale presentano tre differenti tipi di emesi ognuno dei quali, avendo caratteristiche particolari, richiede un diverso approccio profilattico e terapeutico:

- emesi acuta, che insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale;
- emesi ritardata, che arbitrariamente è stata definita come l'emesi che insorge a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, può persistere per alcuni giorni e talora fino al ciclo successivo di chemioterapia;
- emesi anticipatoria, che insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia antitumorale in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata da chemioterapia. È in genere scatenata dalla vista e/o dall'odore dell'ambulatorio dove la terapia viene somministrata.

Nella Tabella 1 sono riportate le classificazioni dei farmaci antitumorali in base al loro potenziale emetogeno prodotte dal Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (1) e dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2). Tali classificazioni, spesso diverse tra loro, sono arbitrarie perché di molti farmaci non si conoscono le caratteristiche emetogene (frequenza, intensità, durata, tempo di insorgenza dopo la somministrazione, etc). A ciò va aggiunto che l'emesi indotta da un farmaco antitumorale varia anche in base alla sua eventuale combinazione con altri farmaci antitumorali, alla dose, alla durata dell'infusione e ad alcune caratteristiche dei pazienti quali sesso, età, precedente esperienza di emesi durante la gravidanza, cinetosi, etc.

Di seguito sono riportate le linee guida di profilassi antiemetica per pazienti sottoposti a chemioterapia, suggerite sulla base di studi clinici in cui differenti trattamenti antiemetici sono stati posti a confronto (Tabella 2).

PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA INDOTTA DA ALTE DOSI SINGOLE DI CISPLATINO (50 mg/m^2)

La combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone ha dimostrato in almeno due studi doppio cieco una maggiore efficacia (protezione completa dal vomito in circa l'80% dei pazienti) e tollerabilità rispetto alla combinazione di alte dosi di metoclopramide più desametasone, più difenidramina o lorazepam. Inoltre la sua efficacia si mantiene, almeno per quanto

riguarda la protezione completa dal vomito, per i primi tre cicli di chemioterapia.

Pertanto la combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone è stata finora considerata il trattamento di scelta nella prevenzione del vomito acuto da cisplatino (*livello di prova: I; forza della raccomandazione: A*).

Tali conclusioni probabilmente valgono anche per la prevenzione dell'emesi acuta da dacarbazina, mecloretamina, streptozocina e nitrosouree anche se tuttora mancano studi clinici controllati (*livelli di prova: III, V, VI; forza della raccomandazione: B*).

Recentemente alcuni studi di fase II hanno riportato risultati interessanti con l'associazione di un nuovo farmaco, l'aprepitant, un antagonista dei recettori NK₁, alla terapia di scelta (un 5-HT₃ antagonista + desametasone) (3).

Come conseguenza sono stati eseguiti due studi randomizzati doppio-cieco, in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino 70 mg/m², in cui il trattamento standard (ondansetron 32 mg ev + desametasone 20 mg os nelle prime 24 ore e desametasone 8 mg os due volte al giorno nei giorni 2-4) è stato confrontato con una combinazione antiemetica contenente aprepitant (aprepitant 125 mg os + ondansetron 32 mg ev + desametasone 12 mg os nelle prime 24 ore, aprepitant 80 mg os + desametasone 8 mg os nei giorni 2 e 3 e desametasone 8 mg os nel giorno 4). In questi studi, la dose di desametasone è stata ridotta nel primo giorno (12 mg invece di 20 mg) e nei giorni successivi (8 mg invece di 16 mg) a causa di un'interazione farmacocinetica con l'aprepitant che aumenta i livelli plasmatici di desametasone più di due volte. Ciò al fine di evitare che la differente esposizione al desametasone nei due bracci potesse confondere l'interpretazione dei risultati in termini di efficacia e tollerabilità.

Nel primo studio sono stati randomizzati 569 pazienti (4). La risposta completa (no vomito e nessuna terapia di salvataggio) era significativamente superiore con l'aprepitant (62.7% versus 43.3% nei giorni 1-5, 82.8% versus 68.4% nel giorno 1 e 67.7% versus 46.8% nei giorni 2-5).

La protezione completa dalla nausea era significativamente superiore nei giorni 1-5 (49% versus 39%) e nei giorni 2-5 (53% versus 40%). L'incidenza di effetti collaterali era non significativamente differente tra i due gruppi.

Nel secondo studio, al momento pubblicato solo come abstract (5), sono stati arruolati 530 pazienti. La protezione completa era significativamente superiore con l'aprepitant nei giorni 1-5 (72.7% versus 52.3%) nel giorno 1 (89.2% versus 78.1%) e nei giorni 2-5 (75.4% versus 55.8%). Invece la protezione completa dalla nausea non era significativamente superiore nei giorni 1-5 (47.5% versus 44.2%) e nei giorni 2-5 (51.0% versus 47.7%). Anche in questo studio gli effetti collaterali non erano significativamente differenti tra i due trattamenti.

In conclusione, in ambedue gli studi, l'aprepitant, associato all'ondansetron e al desametasone, aumenta significativamente la protezione antiemetica rispetto alla terapia standard ed è generalmente ben tollerato. Pertanto una combinazione di aprepitant più un 5-HT₃ antagonista e desametasone è attualmente da considerare

il trattamento di scelta per prevenire l'emesi acuta da cisplatino (*livello di prova: I; forza della raccomandazione: A*).

La dose ottimale dell'aprepitant (125 mg os 1 ora prima della somministrazione del cisplatino) è stata identificata sulla base di uno studio dose-finding recentemente pubblicato (6).

Nonostante tutti concordino che i 5-HT3 antagonisti vadano somministrati in dose singola immediatamente prima della chemioterapia, c'è una larga variazione nelle dosi singole approvate per via endovenosa. Ad esempio, negli Stati Uniti la dose approvata di ondansetron, 32 mg, è 4 volte più alta rispetto alla dose approvata in Europa (8 mg) mentre l'opposto vale per il granisetron (1 mg rispetto a 3 mg).

Nella Tabella 3 sono riportate le dosi, la via e la modalità di somministrazione dei 5-HT3 antagonisti ritenute essere terapeuticamente equivalenti nella prevenzione dell'emesi acuta indotta da cisplatino.

Infatti, in numerosi studi doppio-cieco controllati i 5-HT3 antagonisti hanno dimostrato una simile efficacia e tollerabilità (*livello di prova: I; forza della raccomandazione: A*). Pertanto la scelta tra i 5-HT3 antagonisti dovrebbe essere basata sul rispettivo costo d'acquisto.

Recentemente, sono stati riportati, in forma di abstracts, alcuni studi di confronto tra un nuovo 5-HT3 antagonista con un'emivita molto lunga (circa 40 ore), il palonosetron e l'ondansetron ed il dolasetron. Questi studi, pur riportando differenze nelle protezioni complete dal vomito acuto e ritardato, erano metodologicamente mal pianificati (non associazione con il desametasone per prevenire l'emesi acuta o ritardata, molti pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con possibile diversa pregressa incidenza di nausea e vomito tra i diversi trattamenti antiemetici). Pertanto più studi sono necessari per poter affermare che il palonosetron è una reale innovazione terapeutica.

La dose singola ottimale del desametasone per via endovenosa è 20 mg.

PREVENZIONE DELL'EMESI RITARDATA DA CISPLATINO

Data l'elevata incidenza, tutti i pazienti sottoposti ad alte dosi singole di cisplatino dovrebbero ricevere una profilassi antiemetica per l'emesi ritardata.

I 5-HT3 antagonisti, usati da soli, non si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllo del vomito ritardato indotto da cisplatino. Invece le combinazioni di desametasone (8 mg due volte al giorno nei giorni 2-3 e 4 mg 2 volte al giorno nei giorni 4-5 per via orale o intramuscolare) con metoclopramide (0.5 mg/kg o 20 mg os 4 volte al giorno nei giorni 2-5) o un 5-HT3 antagonista (ad esempio, ondansetron 8 mg os due volte al giorno nei giorni 2-5) iniziate 24 ore dopo la chemioterapia e per un minimo di 72 ore, si sono dimostrate efficaci e dovrebbero essere considerate il migliore trattamento per prevenire l'emesi ritardata da cisplatino (*livelli di prova: I-II; forza della raccomandazione: A*).

Negli due studi di fase III con l'aprepitant prima riassunti, la protezione completa dal vomito ritardato (giorni 2-5) era significativamente superiore nei pazienti che ricevevano la combinazione di aprepitant (80 mg os nei giorni 2 e 3 dopo il cisplatino) più desametasone rispetto a quelli sottoposti a desametasone da solo (4-5).

Purtroppo in questi due studi non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da cisplatino che come detto prima è rappresentato da una combinazione di desametasone più metoclopramide o un 5-HT₃ antagonista. Pertanto per definire il ruolo dell'aprepitant nel controllo del vomito ritardato è necessario eseguire ulteriori studi in cui tutti i pazienti siano sottoposti al nuovo trattamento standard per la prevenzione del vomito acuto indotto da cisplatino (aprepitant + ondansetron + desametasone) e vengano poi, a partire da 24 ore dopo la somministrazione del cisplatino, randomizzati a ricevere il regime standard (desametasone + metoclopramide o desametasone + un 5-HT₃ antagonista) o lo stesso regime standard associato ad aprepitant.

Non è al momento noto se una profilassi per l'emesi ritardata sia necessaria anche in pazienti sottoposti a dacarbazina, mecloretamina, streptozocina e nitrosourea.

PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA CON ALTO-MODERATO POTENZIALE EMETOGENO

(dosi singole per via endovenosa di ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina e carboplatino, usati da soli o in combinazione)

I corticosteroidi a dosi alte e ripetute (desametasone o metilprednisolone), così come i 5-HT₃ antagonisti, possono determinare una protezione completa dal vomito in circa il 60%-80% dei pazienti.

La combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone si è dimostrata significativamente più efficace del desametasone da solo o di un 5-HT₃ antagonista da solo e dovrebbe essere considerata la prevenzione ottimale dell'emesi acuta indotta da farmaci di alto-moderato potere emetogeno (*livelli di prova: I-II; grado di raccomandazione: A*). Non vi sono studi controllati in pazienti sottoposti a farmaci di alto-moderato potere emetogeno diversi dalla ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina e carboplatino, usati da soli o in combinazione. È comunque probabile che tali raccomandazioni valgano anche per questi farmaci.

In quest'indicazione i 5-HT₃ antagonisti possono essere utilizzati sia per via endovenosa che per via orale. Nella Tabella 4 sono riportate le dosi e la modalità di somministrazione dei 5-HT₃ antagonisti per via orale ritenute equivalenti.

La dose, la via e la modalità di somministrazione ottimale dei corticosteroidi nella prevenzione dell'emesi acuta da farmaci di alto-moderato potenziale emetogeno è stata determinata da uno studio doppio cieco controllato recentemente pubblicato come abstract (7).

Finora non erano stati eseguiti studi dose-finding del desametasone e vi era la suggestione che il farmaco andasse somministrato a dosi alte e ripetute per prevenire l'inizio tardivo (dopo 12-14 ore dalla somministrazione) del vomito acuto indotto da ciclofosfamide e carboplatino. D'altra parte, solo dosi alte e ripetute erano state dimostrate, in alcuni studi controllati ben eseguiti, avere una efficacia simile al 5-HT3 antagonista per prevenire il vomito acuto indotto da farmaci moderatamente emetogeni.

In questo studio doppio-cieco 587 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nelle prime 24 ore tre diverse dosi e modalità di somministrazione del desametasone: A) 8 mg ev 30 minuti prima della chemioterapia e 4 mg per via orale, iniziati contemporaneamente alla somministrazione della chemioterapia, ripetuti ogni 6 ore per 4 volte nelle prime 24 ore, B) 24 mg ev in dose singola e C) 8 mg ev in dose singola immediatamente prima della chemioterapia. Tutti i pazienti ricevevano ondansetron 8 mg ev associato al desametasone nelle prime 24 ore e desametasone 4 mg os due volte al giorno nei giorni 2-5 dopo la chemioterapia.

La protezione completa dal vomito / nausea nelle prime 24 ore non era significativamente diversa nei tre gruppi di pazienti: 84.6% / 66.7%, 83.6% / 56.9%, 89.2% / 61.0% rispettivamente, con 8 mg ev + 16 mg os, 24 mg ev e 8 mg ev. Anche la protezione completa dal vomito / nausea ritardati era simile tra i tre trattamenti: 81.0% / 46.7%, 81.3% / 45.1%, 79.8% / 46.1%, rispettivamente.

Gli effetti collaterali erano lievi e non significativamente differenti. Pertanto la dose ottimale di desametasone per prevenire l'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni è 8 mg ev immediatamente prima della chemioterapia (*livelli di prova: I-II; grado di raccomandazione: A*).

PREVENZIONE DELL'EMESI RITARDATA INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA CON ALTO-MODERATO POTENZIALE EMETOGENO

Solo pochi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa indicazione. La somministrazione per via orale di desametasone, di un 5-HT3 antagonista, o la loro combinazione si sono dimostrati efficaci (protezione completa dal vomito ritardato in circa il 40%-60% dei pazienti).

In questi pazienti il grado di protezione dall'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata. Infatti, l'incidenza globale di vomito ritardato e nausea ritardata moderata-severa è inferiore al 20%-30% nei pazienti che non presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore, ed è circa del 55%-75% in quelli che presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore.

Uno studio doppio cieco controllato ha dimostrato la necessità di eseguire comunque una profilassi antiemetica per il vomito ritardato in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia di alto-moderato potere emetogeno (8). Il farmaco di

scelta, almeno per i pazienti che non hanno presentato vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore è il desametasone 4 mg os due volte die nei giorni 2-5 dopo la chemioterapia (*livello di prova: I; forza della raccomandazione: A*).

Più studi sono invece necessari per identificare il trattamento ottimale nei pazienti con vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore.

PREVENZIONE DELL'EMESI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CISPLATINO A DOSI BASSE E RIPETUTE (20-40 mg/m²/giorno per 3-5 giorni)

Una combinazione per via endovenosa di un 5-HT₃ antagonista più desametasone si è dimostrata efficace ed in grado di determinare circa il 55%-83% di protezione completa durante i 3-5 giorni di somministrazione del cisplatino. Tale combinazione si è dimostrata superiore alla metoclopramide ad alte dosi per via endovenosa più desametasone, all'alizapride più desametasone e ad un 5-HT₃ antagonista da solo. Pertanto, questa combinazione, somministrata tutti i giorni di chemioterapia con cisplatino, dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta (*livello di prova: II; forza della raccomandazione: A*).

Per identificare la dose ottimale dei 5-HT₃ antagonisti e del desametasone in questo sottogruppo di pazienti sono necessari studi dose-finding attualmente mancanti. Negli studi finora eseguiti gli antiemetici sono stati somministrati tutti i giorni di chemioterapia in dose singola ev (una fiala) il 5-HT₃ antagonista e a dosi di 8-20 mg ev il desametasone.

PREVENZIONE DELL'EMESI INDOTTA DA CICLOFOSFAMIDE PER VIA ORALE IN COMBINAZIONE CON METOTREXATE E FLUOROURACILE PER VIA ENDOVENOSA (C.M.F.)

Nonostante l'uso diffuso di questo regime terapeutico, solo due studi controllati sono stati pubblicati. Una combinazione di desametasone, in dose singola (10 mg) per via endovenosa nei giorni 1 e 8, più una somministrazione di 14 giorni di metoclopramide per via orale (10 mg 3 volte al giorno), si è dimostrata essere il trattamento di scelta (*livello di prova: II; forza della raccomandazione: B*). Un 5-HT₃ antagonista per via orale è un trattamento alternativo nei pazienti che non tollerano questa combinazione (*livello di prova: II; forza della raccomandazione: B*).

PREVENZIONE DELL'EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA CON POTERE EMETOGENO MODERATO-BASSO (ad esempio, fluorouracile, methotrexate) O BASSO (ad esempio, bleomicina, vinblastina, vinorelbina)

Purtroppo sono stati eseguiti pochi studi controllati e pertanto è impossibi-

le identificare i pazienti che, sottoposti a tali chemioterapie, richiedono una profilassi antiemetica e quale sia il trattamento antiemetico ottimale (*livelli di prova: V; VI*). In tali pazienti comunque va somministrata una terapia di salvataggio nel momento in cui presentassero emesi acuta e/o ritardata.

TERAPIA ANTIEMETICA DI SALVATAGGIO E EMESI REFRATTARIA

Il trattamento antiemetico di salvataggio è quello che viene somministrato, a richiesta del paziente, in presenza di nausea e vomito, nonostante una profilassi antiemetica. Purtroppo, nessuno studio doppio-cieco controllato versus placebo ha valutato l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa condizione.

Invece alcuni studi hanno valutato pazienti con emesi refrattaria, definita come nausea e vomito presente nel precedente ciclo di chemioterapia, ma senza vomito prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio). In due studi randomizzati, la metopimazina ha aumentato l'efficacia dell'ondansetron e dell'ondansetron più metilprednisolone nei pazienti con emesi refrattaria, ma più dati sono necessari prima di poter trarre conclusioni definitive (*livello di prova: II; forza della raccomandazione: C*).

PREVENZIONE DELL'EMESI ANTICIPATORIA

Insorge solo se il paziente ha sofferto precedentemente di frequente e/o severa nausea e vomito post-chemioterapia. Pertanto, la migliore prevenzione dell'emesi anticipatoria è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia. I trattamenti farmacologici attualmente disponibili non sono in grado di determinare una protezione completa dalla nausea e dal vomito anticipatorio.

In numerosi studi, tecniche di desensibilizzazione e ipnosi si sono dimostrate efficaci nel prevenire la nausea e il vomito anticipatorio (*livello di prova: III; forza della raccomandazione: B*).

PREVENZIONE DELL'EMESI DA ALTE DOSI DI CHEMIOTERAPIA

Solo pochi studi hanno descritto la storia naturale dell'emesi indotta da alte dosi di chemioterapia. Tre piccoli studi randomizzati hanno evidenziato una superiorità dei 5-HT₃ antagonisti rispetto ai vecchi antiemetici (*livello di prova: II; forza della raccomandazione: B*).

Sono necessari ulteriori studi per determinare la dose e la modalità di somministrazione ottimale dei 5-HT₃ antagonisti, così come l'efficacia di una loro combinazione con il desametasone o altri farmaci.

Nessuna terapia si è dimostrata efficace nel controllare l'emesi ritardata indotta da alte dosi di chemioterapia.

Tabella 1. Potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali

| <i>grado</i> | <i>Masc</i> <i>farmaco</i> | <i>Asco</i> <i>grado</i> | <i>farmaco</i> |
|----------------|--|-----------------------------|--|
| Alto | Cisplatino 50 mg/m ² Mecloretamina Streptozocina Ciclofosfamide > 1500 mg/m ² Carmustina > 250 mg/m ² Dacarbazina | Alto: | Cisplatino Cisplatino |
| Alto-moderato | Cisplatino < 50 mg/m ² Citarabina > 1 gr/m ² Carboplatino Ifosfamide Carmustina 250 mg/m ² Exametilmelamina (orale) Ciclofosfamide 1500 mg/m ² Adriamicina Epirubicina Topotecan Irinotecan Procarbazine (orale) Metotrexate > 250 mg/m ² Ciclofosfamide (orale) Mitoxantrone | Alto: non Cisplatino | Dacarbazina Actinomicina-D Mecloretamina Streptozocina Exametilmelamina Carboplatino Ciclofosfamide Lomustina Carmustina Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Citarabina Ifosfamide |
| Moderato-basso | Docetaxel Paclitaxel Etoposide Metotrexate > 50 mg e < 250 mg/m ² Mitomicina Gemcitabina Fluorouracile < 1000 mg/m ² | Intermedio | Irinotecan Mitoxantrone Paclitaxel Docetaxel Mitomicina Topotecan Gemcitabina Etoposide Teniposide |
| Basso | Bleomicina Busulfano Clorambucil (orale) 2-Clorodeossiadenosina Fludarabina Idrossiurea Metotrexate 50 mg/m ² L-Fenilalanina mostarda (orale) 6-Tioguanina (orale) Vinblastina Vincristina Vinorelbina | Basso | Vinorelbina Fluorouracile Metotrexate 6-Tioguanina Mercaptopurina Bleomicina L-Asparaginasi Vindesina Vinblastina Vincristina Busulfano Clorambucil Idrossiurea Fludarabina 2-Clorodeossiadenosina |

Tabella 2. Linee guida di profilassi antiemetica*

| <i>Chemioterapia</i> | <i>Antiemetici</i> |
|--|---|
| <i>Alte dosi singole di cisplatino (50mg/m²)</i> | |
| Emesi acuta | Aprepitant + 5-HT ₃ antagonista + desametasone |
| Emesi ritardata | - Metoclopramide + desametasone - 5-HT ₃ antagonista + desametasone |
| <i>Dacarbazina, mecloretamina, streptozotocina, nitrosouree</i> | |
| Emesi acuta | 5-HT ₃ antagonista + desametasone |
| <i>Chemioterapia con alto-moderato potere emetogeno (ciclofosfamide, epirubicina, adriamicina, carboplatino)</i> | |
| Emesi acuta | 5-HT ₃ antagonista + desametasone |
| Emesi ritardata | Desametasone |
| <i>Dosi basse e ripetute di cisplatino</i> | |
| | 5-HT ₃ antagonista + desametasone |
| <i>C.M.E (ciclofosfamide orale)</i> | |
| | - Metoclopramide + desametasone - 5-HT ₃ antagonista |
| <i>Chemioterapia con moderato-basso o basso potere emetogeno</i> | |
| Emesi acuta o ritardata | Solo come terapia di salvataggio |
| <i>Qualsiasi chemioterapia</i> | |
| Emesi anticipatoria | - tecniche di desensibilizzazione - ipnosi |
| <i>Alte dosi di chemioterapia</i> | |
| Emesi acuta | - 5-HT ₃ antagonista desametasone |

*Vedi testo e tabelle per dosi, via e modalità di somministrazione consigliate

Tabella 3. Dose, via e modalità di somministrazione dei 5HT₃ antagonisti nella prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino

| <i>Farmaco</i> | <i>Dose Giornaliera</i> | <i>Modalità di Somministrazione</i> | <i>Via</i> | <i>Livello di prova</i> | <i>Forza della raccomandazione</i> |
|----------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------|------------------------------------|
| Ondansetron | 8 mg | Dose singola | EV | I | A |
| | 24 mg | Dose singola | Orale | II | B |
| Granisetron | 10 g/kg | Dose singola | EV | I | A |
| | 2 mg | Dose singola | Orale | II | B |
| | Tropisetron | 5 mg | Dose singola | EV | II A |
| Dolasetron | 1.8 mg/kg | Dose singola | EV | I | A |
| | 200 mg | Dose singola | Orale | II | B |

Tabella 4. Dose e modalità di somministrazione dei 5HT3 antagonisti per via orale nella prevenzione dell'emesi da chemioterapia di alto-moderato potere emetogeno

| <i>Farmaco</i> | <i>Dose Giornaliera</i> | <i>Modalità di Somministrazione</i> | <i>Livello di prova</i> | <i>Forza della raccomandazione</i> |
|----------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Ondansetron | 12-16 mg | TID or BID | I | A |
| Granisetron | 2 mg | OD (or BID) | I | A |
| Tropisetron | * | * | * | * |
| Dolasetron | 100-200 mg | OD | I | A |

* Dati disponibili insufficienti;

OD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno; TID: tre volte al giorno

Bibliografia essenziale

1. Antiemetic Subcommittee of the Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 9: 811, 1998.
2. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 17: 2971, 1999.
3. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350-354.
4. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 3090-8.
5. Warr D, Gralla RJ, Hesketh PJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: 2 randomized, double-blind, placebo controlled trials. *Proc. ASCO* 2003; 22: 726 (abstr. 2919).
6. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290-2300.
7. Roila F, Basurto C, Bosnjak S, et al. Optimal dose of dexamethasone in preventing acute emesis induced by highly-moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, dose-finding study. *Proc. ASCO* 2003; 22: 729 (abstr. 2930).
8. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 342: 1554, 2000.