- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Sat, 27 Apr 2024, 04:27:32

L'emesi

Nonostante gli importanti progressi raggiunti negli ultimi venti anni, il vomito e, soprattutto, la nausea continuano ad essere tra gli effetti collaterali più importanti della chemioterapia.

Molte sono le variabili che incidono sul rischio di presentare nausea e vomito, alcune legate al paziente (età, sesso, consumo di alcool, emesi gravidica, cinetosi), altre legate alla terapia (tipo di farmaco, combinazione di chemioterapici, modo di somministrazione), ma l'elemento più importante è la presenza o l'assenza di nausea e vomito acuti e ritardati nei cicli precedenti di chemioterapia.

Per questi motivi è estremamente importante utilizzare al meglio i farmaci antiemetici a disposizione, con i quali oggi è possibile ottenere un controllo del vomito in circa l'80-90% dei casi.

I dati riportati di seguito derivano dall'aggiornamento delle linee guida MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) – ESMO (European Society of Medical Oncology)[1] dopo la terza Consensus Conference sugli antiemetici che si è tenuta a Perugia il 20-21 giugno 2009.

Anche se in modo piuttosto arbitrario, nausea e vomito vengono distinti in base al tempo d'insorgenza in acuti (entro la 24ª ora dal trattamento), ritardati (dopo 24 ore dal trattamento) e anticipatori (prima del trattamento).

I farmaci chemioterapici, invece, vengono classificati secondo quattro livelli di rischio (potenziale emetogeno alto, moderato, basso e minimo), suddivisione accettata dalle principali organizzazioni che elaborano raccomandazioni sugli antiemetici[1].

Fausto Roila
Sonia Fatigoni

SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera di Terni

Prevenzione della nausea e del vomito acuti indotti da farmaci ad alto potere emetogeno

Prima dell'introduzione dell'aprepitant, una combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone rappresentava il regime di scelta per la prevenzione della nausea e del vomito acuti nei pazienti trattati con cisplatino.

L'aprepitant, un antagonista del recettore della neurokinina 1 (NK1), in due studi di fase III con un disegno identico in combinazione con un 5-HT3 antagonista più il desametasone, ha dimostrato la superiorità dello schema a tre farmaci rispetto alla combinazione di desametasone e 5-HT3 antagonista da soli nel periodo di studio di 5 giorni. In tutti e due gli studi la risposta completa (no emesi, no utilizzo di antiemetici di salvataggio) è stata significativamente più alta con l'aprepitant (89% versus 78%, e 83% versus 68% rispettivamente, al giorno 1).

Per prevenire la nausea ed il vomito acuti da farmaci altamente emetogeni, quindi, è raccomandato un regime a tre farmaci, comprendente aprepitant, desametasone e un 5-HT3 antagonista, somministrati prima della chemioterapia.

Riguardo al tipo di 5-HT3 antagonista, per prevenire la nausea ed il vomito acuti indotti da chemioterapia ad alto rischio emetogeno, al momento i diversi 5-HT3 antagonisti sono da ritenere tutti ugualmente efficaci con effetti collaterali simili.

Recentemente è stato approvato un profarmaco per via endovenosa dell'aprepitant, il fosaprepitant. Uno studio recente[2] ha confrontato, su 2322 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino, la combinazione di desametasone, ondansetron ed aprepitant (125 mg orale il giorno 1, 80 mg i giorni 2-3) verso desametasone, ondansetron e fosaprepitant (150 mg endovena al giorno 1). Tale studio ha dimostrato la non inferiorità della combinazione con il fosaprepitant.

Prevenzione della nausea e del vomito ritardati indotti da farmaci ad alto potere emetogeno

Tutti i pazienti sottoposti a cisplatino dovrebbero ricevere una terapia antiemetica per prevenire la nausea ed il vomito ritardati.

L'efficacia dell'aprepitant contro l'emesi ritardata è stata valutata negli studi doppio-cieco precedentemente discussi, in cui, durante la fase ritardata (giorni 2-5), i tassi di risposta completa nel braccio con aprepitant e standard erano rispettivamente 75% versus 56% e 68% versus 47%.

Nei pazienti che ricevono cisplatino, trattati con una combinazione di aprepitant, 5-HT3 antagonista e desa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Sat, 27 Apr 2024, 04:27:32

Emesi indotta da chemioterapia: livelli di rischio emetogeno e nuove linee-guida ESMO e MASCC.

Livello di rischio	*Chemioterapia*	*Linee guida*	*MASCC Livello di evidenza scientifica/livello di consenso*	*ESMO Livello di evidenza/ forza della raccomandazione*
Alto (>90%)	Cisplatino	• Giorno 1: 5-HT3 antagonista + desa + aprepitant	Alto/alto	I/A
		• Giorni 2-3: desa + aprepitant	Alto/moderato	II/A
		• Giorno 4: desa	Alto/moderato	
Moderato (30%-90%)	AC, EC, FAC, FEC	• Giorno 1: 5-HT3 antagonista + desa + aprepitant	Alto/alto	I/A
		• Giorni 2-3: aprepitant	Moderato/moderato	II/B
	Non antraciclina + ciclofosfamide (ad es. carboplatino, oxaliplatino, irinotecano, ecc.)	• Giorno 1: palo + desa	Moderato/moderato	II/B
		• Giorni 2-3: desa	Moderato/moderato	II/B
Basso (10%-30%)	Ad es. taxani, gemcitabina, etoposide, ecc.	• Giorno 1: desa o 5-HT3 antagonista o anti-dopaminergico • Giorni 2-3: no profilassi di routine	No confidenza possibile/moderato	III, IV/D
Minimo (<10%)	Ad es. vinorelbina, bleomicina, ecc.	• Giorno 1: no profilassi di routine	No confidenza possibile/alto	V/D
		• Giorni 2-3: no profilassi di routine		

Desa, desametasone; AC, adriamicina e ciclofosfamide; EC, epirubicina e ciclofosfamide; FAC, fluorouracile, adriamicina, ciclofosfamide; FEC, fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide.

metasone per la prevenzione dell'emesi acuta, si suggerisce la combinazione di desametasone e aprepitant per prevenire nausea e vomito ritardati, sulla base della sua superiorità rispetto al desametasone da solo.

Prevenzione della nausea e del vomito acuti indotti da farmaci a moderato potere emetogeno

Le donne sottoposte ad una combinazione di antracicline e ciclofosfamide rappresentano una condizione con un rischio particolarmente alto di nausea e vomito.

Uno studio condotto su 866 pazienti ha valutato il ruolo dell'aprepitant, aggiunto a desametasone e 5-HT3 antagonista, in queste pazienti. La risposta completa (no emesi né terapia di salvataggio) era significativamente superiore con l'aprepitant nel giorno 1 (76% vs 69%), nei giorni 2-5 (55% vs 49%) e nei giorni 1-5 (51% vs 42%). Invece la protezione completa dalla nausea non era significativamente diversa tra i due trattamenti, così come la tollerabilità.

Per prevenire nausea e vomito acuti in queste donne, viene raccomandato, quindi, un regime a tre farmaci, comprendente una singola dose di 5-HT3 antagonista, desametasone e aprepitant, somministrati prima della chemioterapia.

Per prevenire l'emesi acuta indotta da chemioterapia a moderato potere emetogeno, non comprendente la combinazione di antraciclina e ciclofosfamide, può essere consigliato un regime a base di palonosetron e desametasone.

Questo suggerimento deriva dall'analisi di tre differenti studi che hanno valutato il palonosetron rispetto ad altri 5-HT3 antagonisti.

Nei primi due studi, due dosi differenti di palonosetron (0,25 e 0,75 mg ev) sono state confrontate con dolasetron 100 mg ev ed ondansetron 32 mg ev, in pazienti naive o pretrattati, sottoposti a regimi moderatamente emetizzanti. Il palonosetron in ambedue gli studi era superiore agli altri 5-HT3 antagonisti. Purtroppo in questi studi, differentemente da quanto raccomandato dalle linee guida, spesso il 5-HT3 antagonista non era combinato con il desametasone.

Nel terzo studio il palonosetron 0,75 mg ev è stato confrontato con granisetron, ambedue combinati a 16 mg ev di desametasone in pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena con cisplatino o regimi AC/EC. Il controllo dell'emesi acuta era simile nei due bracci di trattamento, mentre palonosetron si dimostrava superiore nel controllo dell'emesi tardiva.

Prevenzione della nausea e del vomito ritardati indotti da farmaci di moderato potere emetogeno

Le linee guida raccomandano che i pazienti sottoposti ad una chemioterapia a moderato potere emetogeno, che si conosce essere associata con un rischio significativo di nausea e vomito ritardati, ricevano una profilassi antiemetica per l'emesi ritardata.

Le pazienti con carcinoma della mammella sottoposte ad una combinazione di antracicline e ciclofosfamide e trattate con una combinazione di aprepitant, 5-HT3 antagonista e desametasone per la prevenzione di nausea e vomito acuti **dovrebbero ricevere aprepitant per prevenire la nausea ed il vomito ritardati**, sulla base dello studio precedentemente discusso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Sat, 27 Apr 2024, 04:27:32

Nei pazienti che ricevono chemioterapia a moderato rischio emetogeno non comprendente la combinazione di antracicline e ciclofosfamide ed in cui è raccomandato il palonosetron in combinazione con il desametasone per la profilassi dell'emesi acuta, una terapia di più giorni con il **desametasone orale è il trattamento da preferire per la prevenzione della nausea e del vomito ritardati**.

Prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati indotti da chemioterapia a basso e minimo potere emetogeno

Per i pazienti trattati con chemioterapia a potenziale emetogeno basso e minimo ci sono poche evidenze derivanti da studi clinici a supporto della scelta di somministrare una terapia antiemetica.

Ciononostante, le linee guida raccomandano che i pazienti senza una storia precedente di nausea e vomito, sottoposti a chemioterapia a basso potenziale emetogeno ricevano un singolo antiemetico come profilassi, come ad esempio il desametasone, un 5-HT3 antagonista o un antidopaminergico.

Ai pazienti sottoposti a chemioterapia a minimo potere emetogeno e senza una precedente storia di nausea e vomito non dovrebbe essere somministrato di routine un trattamento antiemetico.

Per la prevenzione dell'emesi ritardata indotta da farmaci a potere emetogeno basso e minimo non non dovrebbe essere somministrata alcuna terapia profilattica.

Prevenzione della nausea e del vomito anticipatori

Il rischio di nausea e vomito anticipatori tende ad aumentare con il numero di cicli di chemioterapia ricevuti ed i sintomi possono persistere a lungo dopo il completamento della chemioterapia; una volta insorti, inoltre, sono difficili da controllare con i farmaci.

Le linee guida raccomandano un controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia come migliore prevenzione dell'emesi anticipatoria.

Terapie comportamentali, in particolare un training di rilassamento muscolare progressivo, tecniche di desensibilizzazione e l'ipnosi, possono essere impiegate per trattare nausea e vomito anticipatori.

Le benzodiazepine sono i soli farmaci che riducono l'incidenza di nausea e vomito anticipatori ma la loro efficacia tende a decrescere con il progredire dei cicli di chemioterapia.

Conclusioni

Come già sottolineato, negli ultimi anni il controllo del vomito è nettamente migliorato, mentre resta ancora da migliorare il controllo della nausea, fenomeno diverso rispetto al vomito e che può rispondere a farmaci diversi.

L'obiettivo dei prossimi anni sarà, quindi, cercare di identificare e caratterizzare nuovi agenti anti-nausea che vadano a migliorare i regimi antiemetici attualmente utilizzati.

Un'altra sfida altrettanto importante è però, nel frattempo, cercare di implementare le linee guida, ottimizzando l'impiego degli antiemetici già a disposizione, per fornire ai pazienti il miglior controllo possibile dell'emesi, con minimi effetti collaterali.

Un terzo obiettivo è quello di potenziare la ricerca su altri aspetti della terapia antiemetica tuttora irrisolti, come la profilassi dell'emesi ritardata da giorni multipli di cisplatino, la nausea e il vomito da alte dosi di chemioterapia, l'emesi indotta da chemio-radioterapia e la profilassi antiemetica nei bambini.

È necessaria, perciò, sicuramente una ricerca più ampia su tali argomenti, ma anche e soprattutto un'attenzione costante a queste problematiche nella pratica clinica quotidiana. •

Bibliografia

1. *Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia multinational Consensus Conference. Ann Oncol 2010; 21: (Suppl. 5): 228-39.*
2. *Grunberg SM, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. J Clin Oncol 2011; 29: 1495-501.*