

# TERAPIA ANTIEMETICA

*Coordinatore:* Fausto Roila

*Estensori:* C. Caserta  
S. Fatigoni

*Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:*  
AIOM (S. Chiara, A. Fabi, M.C. Locatelli, M. Raffaele)

## PRINCIPI DI 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. E' in genere scatenata dalla vista e/o dall'odore dell'ambulatorio dove la terapia viene somministrata.

Nella Tabella 1 e 2 è riportata la classificazione aggiornata dei farmaci antitumorali in base al loro potenziale emetogeno prodotta dalla Consensus Conference sugli antiemetici tenutasi a Perugia il 20-21 giugno 2009. Il potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali, che sono stati distinti a seconda che siano somministrati per via parenterale o per via orale, è classificato in 4 gruppi: alto (rischio di emesi > 90%), moderato (tra 30 e 90%), basso (tra 10 e 30%) e minimo (< 10%). Tale classificazione, come molte di quelle precedentemente disponibili (1, 2), è arbitraria 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 3).

### Prevenzione dell'emesi acuta indotta da alte dosi singole di cisplatino

#### **Combinazione di 5-HT3 antagonista e desametasone**

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 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, streptozotocina e nitrosouree anche se tuttora mancano studi clinici controllati (**livelli di prova: III, V, VI; forza della raccomandazione: B**).

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 4 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 e da farmaci di moderato potere emetogeno.

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 pubblicati due studi di confronto tra il palonosetron, un 5-HT3 antagonista con un'emivita molto lunga (circa 40 ore), e l'ondansetron ed il granisetron in pazienti

sottoposti a cisplatino (3, 4). Il primo studio ha confrontato due diverse dosi di palonosetron per via endovenosa (ev) (0,25 mg e 0,75 mg) con 32 mg ev di ondansetron. Solo il 67% dei pazienti riceveva desametasone nelle prime 24 ore. La risposta completa (no vomito nè terapia di salvataggio) era non significativamente differente tra i tre bracci dello studio (3). Il secondo studio, uno studio doppio-cieco eseguito in 1114 pazienti ha confrontato il palonosetron 0,75 mg ev con il granisetron 40 mg ev ambedue combinati con il desametasone 16 mg ev seguito, nei giorni 2-3, da 8 mg ev (in pazienti trattati con chemioterapia a base di cisplatino) e da 4 mg per via orale (in pazienti sottoposti ad antracicline + ciclofosfamide). La risposta completa era simile nelle prime 24 ore tra i due trattamenti antiemetici (75.3% vs 73.3%, rispettivamente), invece era significativamente superiore con il palonosetron nei giorni 2-5 (56.8% versus 44.5%) e nei giorni 1-5 (51.5% versus 40.4%) (4).

Nonostante alcuni limiti di questo studio (sono stati messi insieme pazienti trattati con cisplatino e con farmaci moderatamente emetogeni, le dosi di desametasone sono diverse da quelle generalmente usate per la prevenzione dell'emesi acuta e ritardata, etc.), i risultati simili ottenuti nelle prime 24 ore ci permettono di concludere che, grazie alla maggiore emivita, il palonosetron determina una protezione completa dal vomito ritardato significativamente superiore ad una dose singola di granisetron somministrata prima della chemioterapia. Questo studio non affronta però il problema della superiorità del palonosetron rispetto ad altri 5-HT<sub>3</sub> antagonisti quando si utilizzano, come raccomandato, associati al desametasone e ad un NK1 antagonista (vedi dopo). Pertanto considerando che uno dei due studi era negativo, più studi sono necessari per raccomandare il palonosetron come farmaco di scelta tra i 5-HT<sub>3</sub> antagonisti nel prevenire l'emesi acuta da cisplatino.

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

#### **Combinazione di NK1 antagonista, 5-HT<sub>3</sub> antagonista e desametasone**

Negli ultimi anni alcuni studi di fase II avevano riportato risultati interessanti con l'associazione di aprepitant, un antagonista dei recettori NK1, alla terapia di scelta (un 5-HT<sub>3</sub> antagonista + desametasone) (5).

Come conseguenza sono stati eseguiti due studi randomizzati doppio-cieco, in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, 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 (6). 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 sono stati arruolati 530 pazienti (7). 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.

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 (8). Recentemente è stato approvato un profarmaco dell'aprepitant, il fosaprepitant (9). Quando somministrato per via endovenosa viene convertito in 30 minuti in aprepitant. Una dose di 115 mg di fosaprepitant è equivalente a 125 mg di aprepitant e può essere usata come alternativa endovenosa all'aprepitant orale il primo dei tre giorni di aprepitant. Non sono ancora stati pubblicati studi clinici di confronto tra fosaprepitant endovenosa e aprepitant orale.

Un altro antagonista dei recettori NK1, il casopitant, è stato recentemente oggetto di uno studio doppio-cieco, dose-ranging, che ha coinvolto 493 pazienti sottoposti per la prima volta a cisplatino (10). L'aggiunta di casopitant all'ondansetron e al desametasone, somministrato per via orale nei giorni 1-3, a dosi di 50 mg, 100 mg e 150 mg ha significativamente ridotto l'emesi nei giorni 1-5 (risposte complete, rispettivamente, nel 76%, 86% e 77% dei pazienti versus 60% con solo ondansetron più desametasone). In questo studio è stata anche valutata l'aggiunta nel solo giorno 1 di una dose per via orale di 150 mg di casopitant e una terapia con aprepitant per tre giorni associato a ondansetron più desametasone che hanno ottenuto risposte complete, rispettivamente, nel 75% e nel 72% dei pazienti.

Un successivo studio di fase III ha valutato in 810 pazienti sottoposti a cisplatino l'aggiunta di 150 mg di casopitant per via orale solo nel giorno 1 e di casopitant 90 mg endovenosa nel giorno 1 seguiti da 50 mg per via orale nei giorni 2-3 rispetto all'ondansetron + desametasone da soli (11). La percentuale di risposte complete era significativamente superiore con l'aggiunta di casopitant nei giorni 1-5 (86%, 80% versus 66%, rispettivamente), nel giorno 1 (95%, 94% versus 88%) e nei giorni 2-5 (86%, 80% versus 66%). Questi risultati dimostrano l'efficacia del farmaco, che deve ancora essere approvato dalle autorità regolatorie.

Pertanto una combinazione di un NK1 antagonista 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**).

#### **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**).

Nei 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 (6-7).

Purtroppo in questi studi i pazienti sottoposti ai due diversi trattamenti antiemetici avevano ottenuto una diversa risposta completa nelle prime 24 ore, condizione che può aver influenzato i risultati ottenuti nei giorni 2-5. Infatti, per identificare il trattamento più efficace nel vomito ritardato, sarebbe necessario che tutti i pazienti ricevano la stessa terapia antiemetica nelle prime 24 ore, o che almeno sia eseguita un'analisi multifattoriale che valuti l'efficacia ottenuta nel prevenire l'emesi ritardata a parità di risultati ottenuti nel prevenire l'emesi acuta. Purtroppo in nessuno dei due studi tale analisi è stata eseguita, come del resto non è avvenuto in un altro studio pubblicato più recentemente, in cui si confrontava aprepitant più desametasone rispetto ad ondansetron più desametasone nei giorni 2-4 dopo la chemioterapia (12). Inoltre nei due studi sopramenzionati non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da cisplatino, che è rappresentato da una combinazione di desametasone più metoclopramide o un 5-HT3 antagonista. Nonostante ciò la Consensus Conference di Perugia 2009 ha ribadito che nella prevenzione del vomito ritardato indotto da cisplatino, in pazienti che nelle prime 24 ore per prevenire il vomito acuto abbiano assunto una combinazione di aprepitant, 5-HT3 antagonista e desametasone, una combinazione di aprepitant più desametasone è da rac-

comandare essendosi dimostrata superiore al desametasone da solo (**livelli di prova: II; forza della raccomandazione: A**).

Tuttavia 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, streptozotocina e nitrosouree.

**Prevenzione dell'emesi acuta indotta da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno** (dosi singole per via endovenosa di ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina e carboplatino, usati da soli o in combinazione) e dal regime **AC/EC**.

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 moderato potere emetogeno (**livelli di prova: I-II; grado di raccomandazione: A**).

Non vi sono studi controllati in pazienti sottoposti a farmaci di moderato potere emetogeno diversi dalla ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina e carboplatino, usati da soli o in combinazione. E' comunque probabile che tali raccomandazioni valgano anche per questi farmaci.

Recentemente l'aprepitant è stato valutato in uno studio eseguito in 866 pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia con ciclofosfamide ± adriamicina o epirubicina. Le pazienti erano randomizzate a ricevere il trattamento di controllo (giorno 1: ondansetron 8 mg os + desametasone 20 mg os prima della chemioterapia e ondansetron 8 mg os 8 ore dopo; giorni 2-3: ondansetron 8 mg ogni 12 ore) o il trattamento sperimentale contenente aprepitant (giorno 1: aprepitant 125 mg os + ondansetron 8 mg os + desametasone 12 mg os prima della chemioterapia e ondansetron 8 mg os 8 ore dopo; giorni 2-3: aprepitant 80 mg os) (13). La risposta completa (non vomito 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.

Il casopitant è stato valutato in uno studio doppio-cieco, dose ranging in 719 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena. L'aggiunta di casopitant all'ondansetron e al desametasone, somministrato per via orale nei giorni 1-3 a dosi di 50 mg, 100 mg e 150 mg ha significativamente ridotto l'emesi nei giorni 1-5 (risposte complete, rispettivamente, nel 81%, 79% e 85% dei pazienti versus 70% con solo ondansetron più desametasone) (14). In questo studio è stata anche valutata l'aggiunta nel solo giorno 1 di una dose per via orale di 150 mg di casopitant che ha ottenuto risposte complete nell' 80% dei pazienti.

Un successivo studio di fase III, pubblicato solo come abstract, ha valutato, in 1933 pazienti quasi tutte affette da carcinoma della mammella e sottoposte a chemioterapia a base di antracicline più ciclofosfamide, l'aggiunta di 150 mg di casopitant per via orale solo nel giorno 1, di casopitant 150 mg per via orale nel giorno 1 e 50 mg per via orale nei giorni 2-3 e di casopitant 90 mg endovena nel giorno 1 seguiti da 50 mg per via orale nei giorni 2-3 rispetto all'ondansetron + desametasone da soli (15). La percentuale di risposte complete era simile nelle prime 24 ore (88%, 89% e 86%, rispettivamente, con casopitant versus 85% con solo ondansetron + desametasone) mentre era significativamente superiore con l'aggiunta di casopitant nei giorni 2-5 (73%, 73% e 74% versus 59% rispettivamente).

Pertanto la combinazione di un NK1 antagonista, un 5-HT3 antagonista ed il desametasone è il trattamento da raccomandare per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da ciclofosfamide più antracicline in donne affette da cancro della mammella (**livelli di prova: I; grado di raccomandazione: A**).

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potere emetogeno i 5-HT3 antagonisti possono essere utilizzati sia per via endovenosa che per via orale (Tabella 4).

Il palonosetron è stato valutato in tre differenti studi. Nei primi due, dosi differenti di palonosetron (0.25 e 0.75 mg ev) sono state confrontate con dolasetron 100 mg ev (16) e ondansetron 32 mg ev (17) 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, 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 emetizzante (cisplatino o regime AC/EC). Come già riportato precedentemente, il controllo dell'emesi acuta è simile nei due bracci di trattamento, mentre palonosetron si dimostra superiore nel controllo dell'emesi tardiva (4). Pertanto per prevenire l'emesi acuta indotta da chemioterapia di moderato potere emetogeno, può essere consigliato un regime a base di palonosetron e desametasone.

La dose, la via e la modalità di somministrazione ottimale dei corticosteroidi nella prevenzione dell'emesi acuta da farmaci di moderato potenziale emetogeno è stata determinata da uno studio doppio cieco controllato (18).

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: - 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, - 24 mg ev in dose singola e - 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 moderato potenziale emetogeno**

Solo pochi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa indicazione. Il desametasone o un 5-HT3 antagonista somministrati per via orale 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 moderato potere emetogeno (19). 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 2-3 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.

Recentemente uno studio, pubblicato solo in forma di abstract, ha messo in discussione l'utilità del desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata in pazienti che utilizzavano palonosetron nelle prime 24 ore (20). Infatti, in 300 donne, affette da neoplasia della mammella in trattamento chemioterapico con regimi includenti antracicline e/o ciclofosfamide, palonosetron 0.25 mg ev più desametasone 8 mg ev nel giorno 1 ha dimostrato simile efficacia rispetto allo stesso regime seguito da desametasone 8 mg per os nei giorni 2 e 3.

Nello studio di fase III con l'aprepitant la protezione completa dal vomito ritardato (giorni 2-5)

era significativamente superiore nelle pazienti che ricevevano aprepitant (80 mg os nei giorni 2 e 3 dopo la chemioterapia) rispetto a quelle sottoposte ad ondansetron (13).

Purtroppo in questo studio non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da chemioterapia di moderato potere emetogeno rappresentato dal desametasone. La Consensus Conference di Perugia 2009 ha ribadito che nella prevenzione del vomito ritardato indotto da ciclofosfamide più adriamicina o epirubicina in donne affette da carcinoma della mammella, che nelle prime 24 ore per prevenire il vomito acuto abbiano assunto una combinazione di aprepitant, un 5-HT3 antagonista e desametasone, i farmaci da raccomandare sono l'aprepitant o il desametasone.

Tuttavia per definire il ruolo dell'aprepitant nel controllo del vomito ritardato è necessario eseguire ulteriori studi in cui tutte le pazienti siano sottoposte al nuovo trattamento standard per la prevenzione del vomito acuto indotto da ciclofosfamide più adriamicina o epirubicina (aprepitant + ondansetron + desametasone) e vengano poi, a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, randomizzate a ricevere il regime standard (desametasone) o l'aprepitant.

### **Prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a cisplatino a dosi basse e ripetute (20-40 mg / m<sup>2</sup> / 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: I; 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.

Pur in assenza di dati, la Consensus Conference di Perugia 2009 ha inoltre raccomandato di somministrare in questi pazienti desametasone per la Prevenzione dell'emesi ritardata.

### **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 acuta indotta da chemioterapia con potere emetogeno basso** (ad esempio, mitoxantrone, fluorouracile). In pazienti sottoposti a queste chemioterapie, nonostante manchino risultati di studi clinici controllati, la Consensus Conference di Perugia 2009 ha raccomandato l'uso di un antiemetico (ad esempio, desametasone 4 o 8 mg ev) immediatamente prima della loro somministrazione. (**livelli di prova: V, VI; forza della raccomandazione: C**).

### **Prevenzione dell'emesi acuta indotta da chemioterapia con potere emetogeno minimo e dell'emesi ritardata indotta da chemioterapia con potere emetogeno basso e minimo**

Non dovrebbero essere somministrati antiemetici routinariamente in queste indicazioni (**livelli di prova: V, VI; forza della raccomandazione: C**). 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 quali l'aprepitant.

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

**TABELLA 1. POTENZIALE EMETOGENO DEI FARMACI ANTITUMORALI  
(somministrati per via parenterale)**

GRADO	FARMACO
Alto	Cisplatino $\geq 50$ mg/m <sup>2</sup> Mecloretamina Streptozotocina Ciclofosfamide $> 1500$ mg/m <sup>2</sup> Carmustina Dacarbazina Regimi AC o EC (pazienti con ca mammella)
Moderato	Oxaliplatino Citarabina $> 1$ gr/m <sup>2</sup> Carboplatino Ifosfamide Ciclofosfamide $\leq 1500$ mg/m <sup>2</sup> Adriamicina Epirubicina Idarubicina Irinotecan Bendamustina Clofarabina Alentuzumab Azacitidina
Basso	Docetaxel Paclitaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Metotrexate Mitomicina Gemcitabina Citarabina $\geq 100$ mg/m <sup>2</sup> Fluorouracile Adriamicina liposomiale Bortezomib Cetuximab Trastuzumab Temsilolimus Catumaxumab Ixabepilone Panitumumab
Minimo	Bleomicina Busulfano 2-Clordeossadenosina Fludarabina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Bevacizumab

**TABELLA 2. POTENZIALE EMETOGENO DEI FARMACI ANTITUMORALI  
(somministrati per via orale)**

GRADO	FARMACO
Alto	Exametilmelamina Procarbazina
Moderato	Ciclofosfamide Temozolomide Vinorelbina Imatinib
Basso	Capecitabina Etoposide Tegafur uracile Everolimus Lapatinib Sunitinib Lenalidomide Talidomide
Minimo	Clorambucil Idrossiurea L-Fenilalanina mostarda 6-Tioguanina Metotrexate Gefitinib Sorafenib Erlotinib

**TABELLA 3. LINEE GUIDADI PROFILASSI ANTIEMETICA \***

CHEMIOTERAPIA	ANTIEMETICI
<b>Alte dosi singole di cisplatino</b> Emesi acuta  Emesi ritardata	NK1 antagonista + 5-HT3 antagonista + desametasone  – Metoclopramide + desametasone – 5-HT3 antagonista + desametasone – Aprepitant + desametasone**
<b>Dacarbazina, mecloretamina, streptozotocina, nitrosouree</b> Emesi acuta	5-HT3 antagonista + desametasone
<b>Chemioterapia di moderato potere emetogeno (esclusa ciclofosfamida ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella)</b> Emesi acuta  Emesi ritardata	5-HT3 antagonista + desametasone  Desametasone
<b>Chemioterapia contenente ciclofosfamida ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella</b> Emesi acuta  Emesi ritardata	NK1 antagonista + 5-HT3 antagonista + desametasone  Aprepitant o desametasone**
<b>Dosi basse e ripetute di cisplatino</b>	– 5-HT3 antagonista + desametasone – (desametasone per vomito ritardato)**
<b>C.M.F. (ciclofosfamida orale)</b>	– Metoclopramide + desametasone – 5-HT3 antagonista
<b>Chemioterapia con basso potere emetogeno</b> Emesi acuta  Emesi ritardata	– (Desametasone o altro antiemetico diverso dai 5-HT3 antagonisti)**  – Solo come terapia di salvataggio
<b>Chemioterapia con minimo potere emetogeno</b>  Emesi acuta  Emesi ritardata	– Solo come terapia di salvataggio  – Solo come terapia di salvataggio
<b>Qualsiasi chemioterapia</b> Emesi anticipatoria	– tecniche di desensibilizzazione – ipnosi
<b>Alte dosi di chemioterapia</b> Emesi acuta	– 5-HT3 antagonista ± desametasone
* Vedi testo e tabelle per dosi, via e modalità di somministrazione consigliate ** Vedi testo per questa indicazione	

**TABELLA 4. DOSE, VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DEI 5HT<sub>3</sub> ANTAGONISTI NELLA PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA**

FARMACO	DOSE GIORNALIERA	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	VIA
Ondansetron	8 mg o 0,15 mg/kg 24 mg*	Dose singola Dose singola	EV Orale
Granisetron	1 mg o 0,01 mg/kg 2 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale
Tropisetron	5 mg 5 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale
Dolasetron	100 mg o 1,8 mg/kg 100 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale
Palonosetron	0.25 mg	Dose singola	EV

\* Nei pazienti trattati con chemioterapia moderatamente emetogena la dose orale di ondansetron è 8 mg due volte die

## BIBLIOGRAFIA

1. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20-28.
2. American Society of Clinical Oncology. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 20: 2932-2947.
3. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron, compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441-1449.
4. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115-124.
5. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350-354.
6. 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.
7. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-4119.
8. 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.
9. Lasseter KC, Gambale J, Jin B, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834-840.
10. Roila F, Rolski J, Ramlau R, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2009; doi: 10.1093/annonc/mdp194.
11. Grunberg SM, Rolski J, Strausz J, et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin-1 receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 549-558.
12. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1000-1006.
13. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822-2830.
14. Airpornwirat W, Albert I, Hansen VL, et al. Multicenter, randomized, double-blind, ondansetron-controlled, dose-ranging, parallel trial of the neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Proc ASCO* 2006; 24: 471a (abstr 8512).
15. Grunberg SM, Aziz Z, Shaharyar A, et al. Phase III results of a novel oral neurokinin-1 receptor antagonist, casopitant: single oral and 3-day oral dosing regimens for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Proc ASCO* 2008; 26: abstr 9540.
16. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist. Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473-2482.
17. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570-1577.
18. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725-729.
19. 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; 342: 1554-1558.
20. Fabi A, Nolè F, Roila F, et al. comparison of palonosetron plus dexametasone on day 1, with or without dexametasone on day 2 and 3, in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in breast cancer patients treated with anthracycline/cyclophosphamide regimens. *SABCS 2008, 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstr. n° 4088.