



Linee guida

TERAPIA ANTIEMETICA

Edizione 2018




Coordinatore	Fausto Roila	AIOM	Oncologia Medica - A.O. S.Maria della Misericordia - Perugia
Segretario	Lucia Mentuccia	AIOM	Oncologia Medica - Ospedale SS Trinità - Sora (FR)
Estensori	Claudia Caserta	AIOM	Oncologia - A.O. Santa Maria - Terni
	Sonia Fatigoni	AIOM	Oncologia - A.O. Santa Maria della Misericordia-Perugia
Revisori	Luigi Celio	AIOM	Oncologia Medica 1 – Istituto Nazionale Tumori - Milano
	Silvana Chiara	AIOM	Oncologia Medica - A.O.U. San Martino-IST - Genova
	Alessandra Fabi	AIOM	Oncologia Medica I - I.F.O. Regina Elena - Roma
	Maria Cristina Locatelli	AIOM	Oncologia Medica - A.O. S.Carlo Borromeo - Milano
	Mimma Raffaele	AIOM	Oncologia - Inrca-Ist.naz.rip.e Cura Anziani - Roma
	Fabio Trippa	AIRO	Radioterapia Oncologia – A. O. Santa Maria - Terni

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
	alternativa a yyy”	alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

Indice

1. Principi di terapia antiemetica.....	7
2. Prevenzione dell'emesi da dosi singole di cisplatino.....	7
3. Dosi e modalità di somministrazione dei 5HT3 antagonisti.....	13
4. Prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con AC/EC.....	13
5. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno (dosi singole per via endovenosa di ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina, carboplatino, oxaliplatino e irinotecan usati da soli o in combinazione).....	17
6. Prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia in più giorni consecutivi.....	21
7. Prevenzione dell'emesi da ciclofosfamide per via orale in combinazione con metotrexate e fluorouracile per via endovenosa (C.M.F.).....	23
8. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia a potere emetogeno basso e minimo.....	23
9. Terapia antiemetica di salvataggio ed emesi refrattaria.....	24
10. Prevenzione dell'emesi anticipatoria.....	25
11. Prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia.....	26
12. Nausea e vomito radioindotti.....	27
13. Bibliografia essenziale.....	29
14. Tabelle.....	33

1. 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 del Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) [1a]. 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 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. Molti dei nuovi farmaci antitumorali sono usati per via orale; in questi casi il loro potenziale emetogeno è stato classificato non sulla base di una loro singola somministrazione, come per i farmaci per via endovenosa, ma sull'intero ciclo di terapia.

Di seguito sono riportate le linee guida di profilassi antiemetica per pazienti sottoposti a chemioterapia per via endovenosa e a radioterapia, suggerite sulla base di studi clinici in cui differenti trattamenti antiemetici sono stati posti a confronto (Tabella 3). Mancando studi clinici randomizzati placebo-controllati tali raccomandazioni non sono applicabili ai farmaci antitumorali somministrati per via orale.

2. Prevenzione dell'emesi da dosi singole di cisplatino

QUESITO 1. *Nella prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino è raccomandato un regime a tre farmaci?*

La combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone è stata considerata prima dell'introduzione degli NK1 antagonisti il trattamento di scelta nella prevenzione del vomito acuto da cisplatino [1]. Oggi una combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone è raccomandata solo per la prevenzione dell'emesi acuta da dacarbazina, mecloretamina, streptozocina e nitrosouree anche se tuttora mancano studi clinici controllati

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	La combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone può essere utilizzata per prevenire l'emesi acuta da dacarbazina, mecloretamina, streptozocina e nitrosouree.	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel per mancanza di studi rispondenti al quesito

Nel 2003 sono stati pubblicati due studi randomizzati doppio-cieco, in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 70 mg/m², in cui il trattamento antiemetico allora 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) [2, 3]. 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. Ambedue gli studi dimostravano un aumento significativo della risposta completa nel giorno 1, nei giorni 2-5 e nei giorni 1-5 (63% versus 43% nei giorni 1-5, 83% versus 68% nel giorno 1 e 68% versus 47% nei giorni 2-5 e rispettivamente 73% versus 52%) nel giorno 1 (89% versus 78%) e nei giorni 2-5 (75% versus 56%).

Nel 2011 uno studio ha confrontato il regime standard per via orale di aprepitant somministrato in 3 giorni (125 mg il giorno 1 e 80 mg i giorni 2-3) con una singola dose endovena di fosaprepitant (150 mg il giorno 1). Ambedue i regimi associavano il giorno 1 desametasone 12 mg per via orale e ondansetron 32 mg ev. Nei giorni 2-4 i pazienti trattati con aprepitant inoltre ricevevano in associazione desametasone per os 8 mg die, mentre quelli trattati con fosaprepitant erano sottoposti a desametasone 8 mg os il giorno 2 e 8 mg due volte die il giorno 3 e 4. In 2247 pazienti, sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino, il fosaprepitant ev presentava una risposta completa simile all'aprepitant per os nel giorno 1 (89% versus 88%), nei giorni 1-5 (72% versus 72%) e nei giorni 2-5 (74% versus 74%, rispettivamente) [4] (**Livello di evidenza 1++**).

I risultati sono stati confermati da un altro studio eseguito in Giappone in cui l'aggiunta di fosaprepitant 150 mg ev al granisetron + desametasone aumentava significativamente la risposta completa rispetto al granisetron + desametasone nel giorno 1 (94% versus 81%) nei giorni 2-5 (65% versus 49%) e nei giorni 1-5 (64% versus 47%) dopo la somministrazione del cisplatino [5] (**Livello di evidenza 1+**).

Due nuovi antagonisti dei recettori NK1, il netupitant (NEPA, in combinazione in unica compressa con palonosetron 0.5 mg), ed il rolapitant sono stati recentemente sviluppati.

Il NEPA è stato oggetto di uno studio dose-finding, doppio-cieco in pazienti sottoposti a cisplatino che ha valutato 3 livelli di dose di netupitant (100 mg, 200 mg e 300 mg) in 694 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino. Il desametasone era associato al NEPA e veniva confrontato con l'associazione di palonosetron più desametasone.

Tutte e tre le dosi di netupitant erano significativamente superiori al solo palonosetron nei giorni 1-5 e 2-5. La dose di 300 mg di netupitant è stata scelta per lo studio di fase III eseguito in pazienti con carcinoma della mammella sottoposte ad antracicline + ciclofosfamide (vedi dopo) in base al fatto che questa dose era significativamente superiore al palonosetron anche nel giorno 1 e presentava un numero superiore di pazienti con no vomito, no nausea significativa e protezione completa dal vomito nei giorni 1-5 [6].

Il rolapitant è stato valutato in pazienti trattati con cisplatino in due studi randomizzati doppio-cieco aventi lo stesso disegno e pubblicati in un unico articolo. I due studi hanno confrontato granisetron 10 µg/kg ev + desametasone 20 mg os nel giorno 1 e 8 mg os 2 volte die nei giorni 2-4 con granisetron e desametasone alle stesse dosi e schedula più rolapitant 180 mg per via orale [7]. La dose di desametasone non era ridotta nel braccio sperimentale perché il rolapitant non è un induttore o un inibitore del CYP3A4. L'endpoint primario era la percentuale di risposte complete dal giorno 2 al giorno 5 (prevenzione dell'emesi ritardata) che era significativamente superiore con il rolapitant in ambedue gli studi (73% versus 58% in uno studio e 70% versus 62% nell'altro studio). I pazienti che ricevevano il rolapitant presentavano una risposta completa significativamente superiore rispetto a chi non era sottoposto a rolapitant anche nel giorno 1 e nei giorni 1-5 in uno studio (84% versus 74% e 70% versus 56%) ma non nell'altro studio (83% versus 79% e 68% versus 60%). Combinando i risultati dei due studi l'aggiunta del rolapitant aumentava significativamente l'efficacia

del granisetron e desametasone in tutti gli endpoint primari e secondari. Gli effetti collaterali erano simili tra i due trattamenti (**Livello di evidenza 1++**).

Considerando tutti gli studi con NK1 antagonisti, l'aggiunta di questo farmaco al 5-HT3 antagonista e al desametasone ha aumentato la percentuale di risposte complete (non vomito né terapia di salvataggio) nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del cisplatino dal 4% al 14% rispetto al 5-HT3 antagonista più desametasone. Questo aumento non solo è statisticamente significativo ma anche clinicamente rilevante perché impatta sull'incidenza di emesi ritardata dello stesso ciclo di chemioterapia e sull'incidenza di emesi acuta e ritardata dei cicli di chemioterapia successivi. Per identificare differenze di efficacia e tossicità tra i tre NK1 antagonisti sono necessari studi di confronto. Il primo di tali studi è stato recentemente pubblicato. Si tratta di uno studio di fase III di non inferiorità, doppio cieco, double-dummy, che ha confrontato netupitant, palonosetron e desametasone (braccio sperimentale) versus aprepitant giorni 1-3, granisetron e desametasone (braccio standard) in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 50 mg/m²[8]. L'endpoint primario era la risposta completa nei giorni 1-5. Sono entrati nello studio 834 pazienti. Il trattamento con netupitant, palonosetron e desametasone è stato dimostrato non inferiore al trattamento standard (risposte complete nel 73,8% versus 72,4% nei giorni 1-5, 84,5% versus 87,0% nel giorno 1 e 77,9% versus 74,3% nei giorni 2-5). Anche la percentuale di pazienti con no vomito e con non significativa (VAS < 25) nausea era simile. Gli effetti collaterali non erano significativamente differenti tra i due trattamenti. Pertanto la scelta fra i tre NK1 antagonisti dovrebbe essere basata sul loro rispettivo costo di acquisto.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	<p>Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino è raccomandata una combinazione a 3 farmaci includente dosi singole di un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) somministrata prima della chemioterapia</p> <p>La dose di desametasone, sia orale o endovenosa, raccomandata in associazione all'aprepitant, fosaprepitant e netupitant è 12 mg, mentre è 20 mg in associazione al rolapitant[4, 6, 7].</p>	Positiva forte

QUESITO 2. Si possono aggiungere altri farmaci per aumentare l'efficacia nella prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino?

Nel 2011 uno studio di fase III eseguito in 251 pazienti sottoposti a cisplatino o ciclofosfamida + adriamicina, ha valutato l'efficacia e la tossicità dell'olanzapina, rispetto all'aprepitant nel prevenire il vomito da chemioterapia [9]. L'olanzapina è un antipsicotico che blocca numerosi neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale: i recettori della dopamina D₁, D₂, D₃, della serotonina 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ e 5-HT₆, gli α_1 adrenergici, i muscarinici e quelli dell'istamina H₁.

I pazienti erano randomizzati a ricevere olanzapina 10 mg per via orale, palonosetron 0.25 mg ev e desametasone 20 mg ev nel giorno 1 e olanzapina 10 mg orale nei giorni 2-4 o aprepitant 125 per os, palonosetron 0.25 mg ev e desametasone 12 mg ev nel giorno 1 e aprepitant per os 80 mg nei giorni 2-3 e desametasone 4 mg os due volte al giorno nei giorni 2-4. La risposta completa non era significativamente diversa tra i due trattamenti antiemetici nel giorno 1 (97% vs 87%), nei giorni 2-5 (77% vs 73%) e nei giorni 1-5 (77% vs 73%), rispettivamente. La risposta completa della nausea nei giorni 1-5 era superiore con l'olanzapina (69% vs 38%). Purtroppo questo studio ha importanti limiti: è uno studio in aperto e quindi è impossibile valutare l'impatto dei trattamenti su un endpoint soft come la nausea; a causa del piccolo campione di pazienti arruolato lo studio era capace solo di mostrare ampie differenze di efficacia fra i due trattamenti ($\geq 15\%$ delle risposte complete nei giorni 1-5); non era definito il disegno dello studio

(superiorità, non inferiorità, o studio di equivalenza) e infine è stata eseguita un'analisi ad interim non pianificata [10] senza che nella pubblicazione per esteso dei risultati non fosse modificato il livello di significatività come richiesto da Bonferroni (**Livello di evidenza 1-**). Più recentemente uno studio di fase II ha dimostrato una alta percentuale di risposte complete ed un'alta percentuale di protezione dalla nausea in pazienti sottoposti a cisplatino quando l'olanzapina era associata ad un 5-HT3 antagonista, al desametasone e ad un NK1 antagonista [11]. Successivamente, uno studio di fase III ha confrontato l'olanzapina 10 mg os die dal giorno 1 al giorno 4 associata alla tripletta standard di un 5-HT3 antagonista, desametasone e fosaprepitant con la sola tripletta in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino e con la combinazione di antracicline e ciclofosfamide [12]. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti che presentavano no nausea. L'olanzapina aumentava significativamente la protezione completa dalla nausea nel giorno 1 (74% vs 45%), nei giorni 2-5 (42% vs 25%) e nei giorni 1-5 (37% vs 22%). Anche le risposte complete (no vomito né terapia di salvataggio) erano significativamente superiori con l'aggiunta di olanzapina (86% vs 65% al giorno 1, 67% vs 52% nei giorni 2-5 e 64% vs 52% nei giorni 1-5) (**Livello di evidenza 2++**). I pazienti sottoposti ad olanzapina presentavano un incremento significativo dell'incidenza di sedazione (severa nel 5% dei casi) nel giorno 2 che si risolveva nei giorni 3, 4 e 5 anche continuando la somministrazione di olanzapina nei giorni 3 e 4. Nessun paziente discontinuava lo studio a causa della sedazione. Differentemente dai risultati dello studio la percezione di molti oncologi che hanno utilizzato il farmaco è che l'incidenza di sedazione sia più elevata e mal tollerata dai pazienti. E' quindi assolutamente necessario eseguire uno studio dose-finding di confronto dell'efficacia e tossicità di diverse dosi di olanzapina (ad esempio 2,5 mg vs 5 mg vs 10 mg, sempre associata alla tripletta di antiemetici) e di diverse schedule (ad esempio somministrazione di olanzapina solo al giorno 1 o per più giorni) per identificare la dose meno tossica e ugualmente efficace di olanzapina. Questa dose di olanzapina dovrebbe essere associata alla tripletta e valutata vs la sola tripletta di antiemetici sia in pazienti sottoposti a cisplatino che in donne affette da carcinoma della mammella sottoposte ad antracicline + ciclofosfamide per confermare i risultati dello studio pubblicato.

Uno di questi studi è stato recentemente pubblicato. Si tratta di uno studio di fase II doppio cieco, dose-finding eseguito in 153 pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino, che ha valutato efficacia e tossicità di 5 mg versus 10 mg di olanzapina somministrata dal giorno 1 al giorno 4 dopo la chemioterapia. Ambedue le dosi erano associate a palonosetron, aprepitant e desametasone. La percentuale di risposte complete era simile nel giorno 1 (98,7% con 5 mg e 100% con 10 mg), nei giorni 2-5 (85,7% versus 77,6%) e nei giorni 1-5 (85,7% versus 77,6%, rispettivamente). La sedazione riferita non era purtroppo significativamente differente tra i due bracci dello studio (45,5% versus 53,3% dei pazienti). [13]

Uno studio cinese ha valutato efficacia e tossicità della talidomide, farmaco teratogeno tristemente noto per le gravi malformazioni provocate quando oltre 50 anni fa veniva utilizzato come antiemetico in gravidanza, nel prevenire l'emesi indotta dalla chemioterapia [14]. Si tratta di uno studio doppio cieco controllato con placebo eseguito in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino o con adriamicina o epirubicina combinate con ciclofosfamide in cui la talidomide, un inibitore della sostanza P, o placebo erano associati a palonosetron e desametasone. Talidomide era usata a dosi di 100 mg due volte die dal giorno della chemioterapia fino al giorno 5. La risposta completa nei giorni 2-5, endpoint primario dello studio, era significativamente superiore nel braccio con talidomide (76,9% versus 61,7%) così come quella ottenuta nei giorni 1-5 (66,1% versus 53,3%). Anche l'assenza di nausea era significativamente superiore con talidomide. Una significativa maggior incidenza di vertigini, costipazione, sedazione e bocca secca è stata riscontrata nel braccio talidomide. Considerando che gli NK1 antagonisti attualmente disponibili, oltre che più specifici e selettivi sui recettori NK1, sono anche dotati di notevole tollerabilità, non si intravedono possibilità di uso della talidomide se non nei paesi che non si possono permettere di utilizzare aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant.

Un altro farmaco, che in studi preliminari sembrava essere efficace nel controllo della nausea indotta dalla chemioterapia, il ginger (*Zingiber officinalis*) è stato valutato recentemente in uno studio randomizzato, doppio-cieco, controllato con placebo, in associazione alla terapia antiemetica standard (NK1 antagonista, 5-HT3 antagonista e desametasone) in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino \geq 50 mg/m² per almeno 2 cicli [15]. Il ginger veniva somministrato a dosi di 80 mg (2 capsule gelatinose) al

mattino e 80 mg nel tardo pomeriggio per 21-28 giorni consecutivi a partire dal giorno dopo la somministrazione di cisplatino. Dal 23 o 30 giorno in poi lo stesso paziente riceveva placebo e viceversa. L'endpoint primario era l'incidenza di no nausea (VAS score < 5) e incidenza di nausea non significativa (VAS score < 25) ritardata (giorni 2-5). Sono entrati nello studio 251 pazienti. Non vi era differenza significativa tra i pazienti ricevuti il ginger e quelli ricevuti il placebo nell'incidenza di nausea ritardata, nausea nell'interciclo (giorni 6-20/27) e nausea anticipatoria (giorno 21/28) al primo e al secondo ciclo di cisplatino. Infine non vi erano differenze in tossicità. Il ginger non ha quindi finora mantenuto le premesse evidenziate in studi pilota di essere efficace nel controllo della nausea indotta da chemioterapia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino si può considerare una combinazione a 4 farmaci includente dosi singole di un 5-HT3 antagonista, desametasone, un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) e olanzapina somministrata prima della chemioterapia [12]).	Positiva debole

QUESITO 3. Quali farmaci sono raccomandati nella prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino?

Data l'elevata incidenza, tutti i pazienti sottoposti a dosi singole di cisplatino devono 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 due 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

Nei due studi di fase III con l'aprepitant precedentemente descritti, 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 [2, 3]. Considerando anche gli studi sul netupitant e sul rolapitant recentemente pubblicati [6, 7] l'aggiunta di un NK1 antagonista in pazienti sottoposti a cisplatino aumenta del 8-21% la risposta nei giorni 2-5.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti sottoposti a cisplatino che abbiano assunto una combinazione di un NK1 antagonista in unica somministrazione (fosaprepitant, netupitant e rolapitant), più un 5-HT3 antagonista e desametasone per la prevenzione del vomito acuto dovrebbero ricevere solo desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata	Positiva debole

Parte dell'effetto antiemetico dei NK1 antagonisti dei giorni 2-5 potrebbe essere dovuto ad un effetto di dipendenza dai risultati superiori ottenuti nel braccio dell'NK1 antagonista nelle prime 24 ore. Infatti 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 (**Livello di**

evidenza 1+). 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 degli studi eseguiti tale analisi è stata fatta, come del resto 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 [16]. Inoltre nei due studi sopramenzionati non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da cisplatino, che era rappresentato da una combinazione di desametasone più metoclopramide o un 5-HT3 antagonista.

Per definire il ruolo dell'aprepitant nel controllo del vomito ritardato sono però necessari ulteriori studi in cui tutti i pazienti siano sottoposti al trattamento standard per la prevenzione del vomito acuto indotto da cisplatino (aprepitant + un 5-HT3 antagonista + desametasone) e quindi randomizzati a ricevere desametasone + metoclopramide o aprepitant + desametasone, a partire da 24 ore dalla somministrazione del cisplatino. Uno studio randomizzato, doppio cieco controllato, così pianificato è stato recentemente pubblicato [17]. Sono stati arruolati 288 pazienti che ricevevano la stessa profilassi per il vomito acuto (aprepitant 125 mg os, desametasone 12 mg ev e palonosetron 0.25 mg ev). A partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, i pazienti erano randomizzati a ricevere metoclopramide 20 mg os 4 volte die + desametasone 8 mg os 2 volte die nei giorni 2-4 o aprepitant 80 mg os nei giorni 2-3 + desametasone 8 mg os die nei giorni 2-4. Lo studio è stato pianificato come uno studio di superiorità e voleva dimostrare che l'aprepitant inducesse almeno un 12% in più di risposte complete dal vomito ritardato. La risposta completa (no vomito né terapia di salvataggio) era simile nelle prime 24 ore quando i pazienti ricevevano la stessa terapia antiemetica. Nei giorni 2-5 la risposta completa era altresì non significativamente diversa (80% con aprepitant + desametasone versus 82% con metoclopramide + desametasone). Anche gli altri endpoint secondari (no vomito, no nausea, etc.) erano non significativamente differenti nei due bracci di trattamento così come gli eventi avversi. In conclusione l'aprepitant non è superiore alla metoclopramide nella profilassi dell'emesi ritardata da cisplatino (**Livello di evidenza 1+**) ma ottiene simile efficacia e tossicità della metoclopramide costando di più. E' corretto ricordare la recente nota EMA recepita dall'AIFA che limita l'utilizzo di metoclopramide alla dose massima di 0.5 mg/kg al giorno per una settimana per i possibili effetti collaterali di tipo neurologico (sindrome extrapiramidale).

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti che nelle prime 24 abbiano assunto una combinazione di aprepitant, 5-HT3 antagonista e desametasone per la prevenzione del vomito acuto indotto da cisplatino, dovrebbe essere raccomandata una combinazione di aprepitant più desametasone o metoclopramide + desametasone per la prevenzione del vomito ritardato [5, 6, 10].	Positiva debole

3. Dosi e modalità di somministrazione dei 5HT3 antagonisti

QUESITO 4. Quale 5HT3 antagonista va utilizzato, a quale dose e con quale via di somministrazione?

Nonostante tutti concordino che i 5-HT3 antagonisti vadano somministrati in dose singola immediatamente prima della chemioterapia, c'è una ampia differenza 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).

Dal giugno 2012, la dose singola massima di ondansetron per via endovenosa è stata ridotta dagli enti regolatori a 16 mg. Questo sulla base dei risultati di uno studio che ha evidenziato con dosi superiori un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT corretto che può indurre aritmie potenzialmente pericolose per la vita.

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, come dimostrato in numerosi studi controllati doppio-cieco.

Il palonosetron che ha un'emivita molto lunga (circa 40 ore), è stato confrontato in tre studi con l'ondansetron ed il granisetron in pazienti sottoposti a cisplatino [18-20]. In tutti e tre gli studi non vi erano differenze nella percentuale di risposte complete (non vomito né terapia di salvataggio) ottenute nelle prime 24 ore. Due dei tre studi evidenziavano però una percentuale di risposte complete superiori nei giorni 2-5 con il palonosetron.

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

4. Prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con AC/EC

QUESITO 5. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi acuta da antracicline e ciclofosfamide nelle pazienti con carcinoma della mammella?

Recentemente il regime ciclofosfamide più adriamicina (AC)/ciclofosfamide più epirubicina (EC) utilizzato nelle donne con carcinoma della mammella è stato riclassificato come una combinazione altamente emetogena e pertanto la prevenzione dell'emesi da questa chemioterapia sarà trattata separatamente da quella dei farmaci moderatamente emetogeni.

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 ed è stata considerata la prevenzione ottimale dell'emesi acuta da questi farmaci fino all'introduzione in commercio dell'aprepitant [1]. L'aprepitant è stato valutato in uno studio eseguito in 866 pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia con AC/EC. 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). La risposta completa 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 [21] (**Livello di evidenza 1++**).

Più recentemente il netupitant in combinazione nella stessa compressa al palonosetron (NEPA) è stato confrontato con il palonosetron (ambidue i regimi associavano desametasone a dosi rispettivamente di 12 e 20 mg per via orale) in 1455 donne affette da carcinoma della mammella che iniziavano un trattamento chemioterapico con antracicline e ciclofosfamide. L'endpoint principale dello studio era la percentuale di

risposte complete durante i giorni 2-5. Il NEPA era significativamente superiore al palonosetron sia nei giorni 2-5 (77% versus 70%) che nel giorno 1 (88% versus 85%) e nei giorni 1-5 (74% versus 67%). Da notare che l'aggiunta dell'antagonista dei recettori NK1 aumentava la percentuale di risposte complete di circa il 7%, percentuale molto simile a quella che si otteneva con l'aggiunta dell'aprepitant [22].

Un altro studio ha valutato il ruolo del rolapitant, alla dose di 180 mg os in unica somministrazione prima della chemioterapia al giorno 1, in 1369 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (l'80% circa erano donne, oltre il 50% delle quali sottoposte a AC o EC per cancro della mammella) [23].

Il desametasone era somministrato a 20 mg os il giorno 1 e il granisetron a 2 mg os nei giorni 1-3. La risposta completa nei giorni 2-5, che era l'endpoint primario dello studio, era significativamente superiore con rolapitant (71% versus 62%) così come la risposta completa nei giorni 1-5 (69% versus 58%). Superiore ma non statisticamente significativa era la risposta completa al giorno 1 (83% versus 80%). La frequenza di nausea non era significativamente diversa tra i due trattamenti così come gli eventi avversi tra i due trattamenti (**Livello di evidenza 1++**).

Pertanto nella prevenzione dell'emesi acuta in pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia con AC/EC, l'aggiunta di un NK1 antagonista ha aumentato la risposta completa dallo 0 al 7% rispetto alla combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone senza NK1 antagonista. Anche in questo sottogruppo di pazienti attendiamo studi di confronto fra i tre NK1 antagonisti per identificare quello più efficace. In assenza di questi studi dovremmo scegliere quello meno costoso.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La combinazione di aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant con 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. [21, 22, 23]	Positiva forte

L'olanzapina, in associazione ad un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista, è stata valutata anche in questo sottogruppo di pazienti sottoposte a chemioterapia con antracicline più ciclofosfamide. Le osservazioni inerenti l'efficacia e la tossicità fatte nel caso della prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino valgono anche per queste pazienti.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide in pazienti affette da carcinoma della mammella si può considerare una combinazione a 4 farmaci includente dosi singole di un 5-HT3 antagonista, desametasone, un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) e olanzapina somministrata prima della chemioterapia [12].	Positiva debole

QUESITO 6. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi ritardata da antracicline e ciclofosfamide nelle pazienti con carcinoma della mammella?

Solo pochi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa indicazione e quelli disponibili includevano sia regimi AC/EC somministrati in pazienti con carcinoma della mammella che farmaci moderatamente emetogeni. In ogni caso, 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 [24]. Lo studio non aveva come endpoint se trattare tutti i pazienti o meno ma era stratificato in due popolazioni a basso ed alto rischio di emesi. Nell'alto rischio tutti i pazienti ricevevano una profilassi antiemetica per il vomito ritardato confrontando due diversi trattamenti. Nei pazienti a basso rischio un braccio riceveva solo placebo per capire se anche questi dovessero essere trattati. (**Livello di evidenza 1+**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	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. [24]	Positiva forte

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

Nello studio di Warr 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 [21].

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 (**Livello di evidenza 1+**).

Includendo anche gli studi sul netupitant e sul rolapitant [22, 23] gli NK1 antagonisti aumentavano la risposta completa dall'emesi ritardata del 6-9% nei giorni 2-5. Questo miglioramento non è solo statisticamente significativo ma anche clinicamente rilevante a causa del potenziale impatto positivo sulla risposta completa nei cicli successivi di chemioterapia. Ovviamente anche in questo caso le differenze nel beneficio ottenuto possono essere influenzate da differenze nel regime antiemetico di controllo. Inoltre nessuno degli studi eseguiti nel controllo dell'emesi da AC/EC era specificatamente pianificato per verificare l'impatto sull'emesi ritardata degli NK1 antagonisti e parte almeno dell'efficacia dimostrata nel controllo dell'emesi ritardata è da attribuire ad un effetto di dipendenza dai risultati ottenuti nel controllo dell'emesi acuta.

Per meglio 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 dell'emesi acuta indotta da ciclofosfamide più adriamicina o epirubicina (aprepitant + un 5-HT3 antagonista +

desametasone) e randomizzate a ricevere il desametasone o l'aprepitant, a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia. I risultati di uno studio con questo disegno sono stati recentemente pubblicati [25]. Le pazienti affette da carcinoma della mammella e sottoposte a chemioterapia con antracicline + ciclofosfamide, hanno ricevuto la stessa profilassi antiemetica dell'emesi acuta (aprepitant, desametasone e palonosetron) e sono state poi randomizzate, a partire dalla 24 ora, a ricevere per via orale aprepitant 80 mg nei giorni 2 e 3 o desametasone 4 mg ogni 12 ore nei giorni 2 e 3. I risultati nelle prime 24 ore erano simili tra i due gruppi di pazienti. Nei giorni 2-5 la percentuale di protezione completa era identica: 79% dei pazienti sia con desametasone che con aprepitant. Non vi erano differenze neanche nei risultati degli endpoint secondari dello studio (no vomito, no nausea significativa, percentuale di protezione completa, qualità di vita, etc). L'incidenza di insonnia (2.9% vs 0.4%) e di pirosi gastrica (8.1% vs 3.6%) era significativamente superiore con desametasone ma la differenza da un punto di vista clinico era marginalmente significativa. In conclusione il desametasone ha la stessa efficacia dell'aprepitant nel prevenire l'emesi ritardata da antracicline + ciclofosfamide ed una simile tossicità. I costi sono però significativamente diversi: l'aprepitant per la profilassi dell'emesi ritardata costa molto più del desametasone in Italia (**Livello di evidenza 1++**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	<p>Aprepitant o desametasone potrebbero essere utilizzati nella prevenzione del vomito ritardato indotto da ciclofosfamide più adriamicina o epirubicina in donne affette da carcinoma della mammella, che nelle prime 24 ore abbiano assunto una combinazione di aprepitant, un 5-HT₃ antagonista e desametasone per prevenire il vomito acuto. [25]</p> <p>Le pazienti invece che hanno ricevuto fosaprepitant, netupitant e rolapitant nelle prime 24 ore non necessitano di altri farmaci per prevenire il vomito ritardato da AC/EC.</p>	Positiva debole

Uno studio di non-inferiorità ha confrontato un'unica dose di desametasone al giorno 1 (12 mg ev) versus desametasone per 3 giorni consecutivi (12 mg ev il giorno 1 e desametasone 8 mg ev o os nei giorni 2 e 3 dopo la somministrazione della chemioterapia) [26]. Il desametasone era associato a fosaprepitant 150 mg ev il giorno 1 o aprepitant 125 mg il giorno 1 e 80 mg i giorni 2 e 3 + palonosetron 0,75 mg ev il giorno 1. I pazienti erano sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 50 mg/m² (23%) o una combinazione di antracicline + ciclofosfamide (77%). L'endpoint primario dello studio, che mirava a ridurre l'uso del desametasone, era la percentuale di risposte complete nei giorni 1-5. Globalmente sono stati arruolati 396 pazienti e la risposta completa nei giorni 1-5 non era significativamente diversa tra i due bracci dello studio (46,9% con 3 giorni di desametasone versus 44,0% con un giorno di desametasone). Non differenze si evidenziavano inoltre nel giorno 1 (63,3% versus 64,5%) e nei giorni 2-5 (56,6% versus 51,5%, rispettivamente). L'analisi per sottogruppi dimostrava una non-inferiorità tra i due regimi nei pazienti sottoposti ad antracicline più ciclofosfamide ma non nei pazienti sottoposti a cisplatino. Questo è importante sottolinearlo perché, come prima ricordato, la profilassi con desametasone del vomito ritardato (giorni 2 e 3 dopo la chemioterapia) è raccomandata solo nei pazienti sottoposti a cisplatino in cui viene fatto da solo se l'NK1 antagonista è stato utilizzato solo nel giorno 1 e in associazione ad aprepitant se questo era stato usato nel giorno 1. Nelle pazienti con cancro della mammella trattate con antracicline + ciclofosfamide il desametasone si può usare in alternativa all'aprepitant nei giorni 2-3 quando quest'ultimo è stato utilizzato al giorno 1, ma non è raccomandato con tutti gli altri NK 1 antagonisti. Questo studio pertanto non modifica le raccomandazioni finora suggerite dalle varie associazioni oncologiche internazionali. Per quanto riguarda la tossicità vampate di calore e tremori nei giorni 4 e 5 erano più frequenti con 3 giorni di desametasone mentre anoressia, depressione e fatigue erano più frequenti nei giorni 2 e 3 con 1 giorno di desametasone.

5. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno (dosi singole per via endovenosa di ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina, carboplatino, oxaliplatino e irinotecan usati da soli o in combinazione)

QUESITO 7. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno (dosi singole per via endovenosa di ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina, carboplatino, oxaliplatino e irinotecan usati da soli o in combinazione)?

Una combinazione di un 5-HT3 antagonista e desametasone è stata considerata la prevenzione ottimale dell'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni.

Il palonosetron è stato valutato in tre differenti studi che includevano anche pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a AC/EC oltre che chemioterapia moderatamente emetogena. Nei primi due, dosi differenti di palonosetron (0.25 e 0.75 mg ev) sono state confrontate con dolasetron 100 mg ev [27] e ondansetron 32 mg ev [28] in pazienti naive o pretrattati, sottoposti a regimi moderatamente emetizzanti.

Il palonosetron in ambedue gli studi era superiore agli altri 5-HT3 antagonisti. Purtroppo:

- erano studi di non inferiorità e gli autori concludono invece che il palonosetron era superiore al 5-HT3 antagonista di controllo;
- il 5-HT3 era associato come da linee guida al desametasone nella prevenzione del vomito acuto solo nel 5% dei pazienti;
- non veniva somministrato desametasone per la profilassi dell'emesi ritardata;
- venivano arruolati una percentuale importante di pazienti pretrattati senza riportare l'incidenza nei gruppi di trattamenti della nausea e del vomito acuto e ritardato prima della randomizzazione.

(Livello di evidenza 1-).

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 regime AC/EC [19].

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 [19]. In tale studio hanno messo insieme pazienti sottoposti a regimi ad alto e a moderato potenziale emetogeno, che richiedono una differente profilassi antiemetica sia per il vomito acuto che ritardato; hanno inoltre usato dosi non standard del desametasone associato ai 5-HT3 antagonisti sia nella profilassi del vomito acuto che ritardato **(Livello di evidenza 1+)**.

Sulla base di questi risultati veniva suggerito di utilizzare il palonosetron come 5-HT3 di scelta nella prevenzione dell'emesi acuta da farmaci moderatamente emetogeni, ma gli studi di confronto del palonosetron con altri 5-HT3 antagonisti come sottolineato prima sono stati quasi esclusivamente eseguiti in pazienti sottoposti a cisplatino o con carcinoma della mammella trattati con regimi AC/EC. Una metanalisi degli studi randomizzati concludeva che il palonosetron nei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena era superiore ad altri 5-HT3 antagonisti. Una forte limitazione di queste conclusioni deriva dal fatto che gli studi sul palonosetron non associavano la somministrazione degli steroidi [29].

Pertanto mancando studi comparativi contro altri 5-HT3 antagonisti in pazienti sottoposti a farmaci moderatamente emetogeni per la prevenzione dell'emesi acuta si raccomanda un 5-HT3 antagonista + desametasone.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Per prevenire l'emesi acuta indotta da chemioterapia di moderato potere emetogeno può essere raccomandato un regime a base di un 5-HT3 antagonista e desametasone.	Positiva debole

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato, doppio cieco, per identificare la dose di palonosetron da utilizzare per via orale in 639 pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potenziale emetogeno [30]. Questi ricevevano dosi di 0.25 o 0.50 o 0.75 di palonosetron per via orale che erano confrontate con 0.25 mg per via endovenosa. La percentuale di risposte complete ottenute nei giorni 1, 1-5 e 2-5 non era significativamente differente tra le tre dosi orali e quella endovena di palonosetron. E' stata scelta una dose di 0.50 mg in quanto dava una percentuale numericamente superiore di risposte complete rispetto alla dose di 0.25 e 0.75 mg. Questa è la dose che è stata utilizzata in associazione al netupitant negli studi di fase II e III.

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 [31] in cui 587 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nelle prime 24 ore tre diverse dosi e modalità di somministrazione del desametasone: 1) 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; 2) 24 mg ev in dose singola e 3) 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: 85% / 67%, 84% / 57%, 89% / 61% 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% / 47%, 81% / 45%, 80% / 46%, rispettivamente.

Gli effetti collaterali erano lievi e non significativamente differenti. **(Livello di evidenza 1++)**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La dose ottimale di desametasone per prevenire l'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni è 8 mg ev immediatamente prima della chemioterapia [31].	Positiva forte

QUESITO 8. *Gli NK1 antagonisti possono essere utilizzati per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno?*

Per valutare il ruolo degli NK1 antagonisti nella prevenzione dell'emesi da farmaci moderatamente emetogeni sono stati eseguiti due studi randomizzati doppio cieco controllati. Il primo in 848 pazienti ha valutato la combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone più o meno un NK1 antagonista [32]. Circa metà dei pazienti ha ricevuto AC che all'epoca era considerato un regime moderatamente emetogeno. L'endpoint primario, no vomito nei giorni 1-5, era significativamente superiore nei pazienti che erano sottoposti al NK1 antagonista. In particolare tra i pazienti che erano sottoposti a regimi non AC la percentuale di pazienti con assenza di vomito nei giorni 1-5 era più frequente nel gruppo aprepitant (giorni 1-5: 83% versus 71%; giorno 1: 96% versus 92%; giorno 2-5: 84% versus 74%). Non veniva eseguito una

valutazione statistica perchè questa era un'analisi post hoc. In ogni caso non tutti i pazienti MEC trattati potrebbero richiedere un NK1 antagonista già fin dal primo ciclo di chemioterapia.

Il secondo studio, doppio-cieco, placebo-controllato ha confrontato fosaprepitant (150 mg ev) più ondansetron per os (8 mg prima della chemioterapia e 8 mg dopo 8 ore) più desametasone per os (12 mg) versus ondansetron per os alle stesse dosi nelle prime 24 ore più 8 mg ogni 12 ore nei giorni 2 e 3, più desametasone (20 mg) in 1015 pazienti ricevanti chemioterapia moderatamente emetogena non AC [33]. Il fosaprepitant aumentava significativamente la percentuale di risposte complete nei giorni 2-5, endpoint primario, (79% versus 68%), così come le risposte complete nei giorni 1-5 (77% versus 67%) ma non le risposte complete nel giorno 1 (93% versus 91%).

Nei pazienti sottoposti a carboplatino per valutare l'efficacia dell'aggiunta di un NK1 antagonista, sono stati eseguiti sei studi, di cui solo due pubblicati in una rivista peer-reviewed. Uno studio randomizzato doppio-cieco di fase III eseguito in 297 pazienti con carcinoma ovarico, dell'endometrio e della cervice uterina, sottoposti per la prima volta a chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, sono state randomizzate a ricevere aprepitant o placebo in associazione con un 5-HT3 antagonista più desametasone. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di risposte complete, di assenza di vomito e di assenza di nausea significativa nei giorni 1-5 dopo la chemioterapia. L'aggiunta dell'aprepitant ha migliorato significativamente la risposta completa (62% versus 47% dei pazienti), l'assenza di vomito (78% versus 55%) e di nausea significativa (85 versus 75%) (**Livello di evidenza 1+**). [34].

Un altro studio pubblicato recentemente [35] e due abstracts hanno riportato i risultati di analisi per sottogruppi o post hoc analisi di studi che arruolavano pazienti trattati sia con AC che senza AC. In questi studi sembra che l'NK1 antagonista aumenti le risposte complete di circa il 10-15% nei pazienti trattati con carboplatino.

In uno studio di fase II che ha arruolato 91 pazienti la combinazione di granisetron (1 mg ev) più desametasone (20 mg ev nel giorno 1 e 8 mg ev nei giorni 2 e 3) è stata confrontata con aprepitant (125 mg os nel giorno 1 e 80 mg nei giorni 2 e 3) più granisetron (stessa dose) e desametasone (12 mg ev nel giorno 1 e 4 mg ev nei giorni 2 e 3) [36].

Quasi tutti i pazienti (89/91) ricevevano chemioterapia a base di carboplatino e molti di questi avevano una neoplasia ginecologica. La risposta completa era superiore ma non statisticamente significativa con aprepitant (62% versus 52%).

Infine, uno studio di fase II ha valutato aprepitant in combinazione con un 5-HT3 antagonista più desametasone (8 mg nei giorni 1-3) versus un 5-HT3 antagonista più desametasone in 134 pazienti affetti da carcinoma del polmone avanzato non microcitoma sottoposti a chemioterapia a base di carboplatino [37]. L'endpoint primario era la percentuale di risposte complete nei giorni 1-5. Questa era numericamente superiore in pazienti sottoposti ad aprepitant (80% versus 67%) ma la differenza non era statisticamente significativa.

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi degli studi che hanno valutato l'efficacia degli NK1 antagonisti nella prevenzione della nausea e del vomito in pazienti sottoposti a chemioterapia con carboplatino. Rispetto alla combinazione di desametasone e un 5-HT3 antagonista l'aggiunta di un NK1 aumenta significativamente la risposta completa nei giorni 1 (94,5% versus 90,1%), nei giorni 2-5 (76,4% versus 61,7%) e nei giorni 1-5 (75,3% versus 60,4%) [38].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La combinazione di un NK1 antagonista, un 5-HT3 antagonista ed il desametasone dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da carboplatino.	Positiva forte

Infine alcuni studi hanno valutato il ruolo degli NK1 antagonisti nei pazienti sottoposti a chemioterapia con oxaliplatino. Uno studio doppio-cieco, eseguito in 710 pazienti affetti da carcinoma del colonretto sottoposti

a chemioterapia a base di oxaliplatino, ha valutato il ruolo del casopitant 90 mg ev nel giorno 1 rispetto al placebo, ambedue associati a ondansetron (8 mg 2 volte die nei giorni 1-3) più desametasone (8 mg ev il giorno 1). La risposta completa nei giorni 1-5 era 86% con casopitant e 85% con placebo. L'incidenza di non vomito nei giorni 1-5 era alta in ambedue i bracci dello studio (90% e 89%, rispettivamente), mentre l'incidenza di non nausea nei giorni 1-5 era 55% e 63% [39] (**Livello di evidenza 1++**).

Uno studio randomizzato in aperto eseguito in 413 pazienti sottoposti a chemioterapia a base di oxaliplatino ha confrontato un 5-HT3 antagonista somministrato solo nel giorno 1 associato al desametasone (somministrato nei giorni 1-4) e all'aprepitant rispetto al 5-HT3 antagonista più desametasone [40]. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con non vomito. La percentuale di pazienti con non vomito era significativamente superiore nel braccio con aprepitant sia nei giorni 1-5 che 2-5 (96% versus 84%, e 96% versus 85%, rispettivamente). (**Livello di evidenza 1+**). Dati i risultati discordanti dei due studi non si può raccomandare un NK1 antagonista associato a un 5-HT3 antagonista più desametasone per il controllo dell'emesi acuta da oxaliplatino.

QUESITO 9. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi ritardata da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno?

Come sottolineato prima, in questi pazienti il grado di protezione dall'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata.

Uno studio doppio cieco controllato ha dimostrato la necessità di eseguire una profilassi antiemetica per il vomito ritardato nei pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potere emetogeno [24]. Lo studio non aveva come endpoint se trattare tutti i pazienti o meno ma era stratificato in due popolazioni a basso ed alto rischio di emesi. Nell'alto rischio tutti i pazienti ricevevano una profilassi antiemetica per il vomito ritardato confrontando due diversi trattamenti. Nei pazienti a basso rischio un braccio riceveva solo placebo per capire se anche questi dovessero essere trattati. Lo studio concludeva che nei pazienti che non vomitano nelle prime 24 ore o hanno al massimo nausea lieve il desametasone 4 mg due volte die nei giorni 2-5 era superiore al placebo. (**Livello di evidenza 1+**). Non sono stati recentemente pubblicati nuovi dati che permettano di identificare i pazienti ad alto rischio di emesi ritardata che potrebbero richiedere una profilassi.

In ogni caso è stato dimostrato che alcuni pazienti, ma non tutti, possono presentare meno emesi ritardata con la somministrazione di desametasone oltre le prime 24 ore. Questo ovviamente in pazienti che non hanno ricevuto un NK1 antagonista per prevenire l'emesi acuta.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nella prevenzione del vomito ritardato da farmaci moderatamente emetogeni con un conosciuto potenziale per l'emesi ritardata, desametasone 4 mg os due volte die nei giorni 2-3 dopo la chemioterapia dovrebbe essere considerato come prima opzione. [24]	Positiva forte

Gli studi sul carboplatino non sembrano indicare l'uso del desametasone nella prevenzione dell'emesi ritardata quando nelle prime 24 ore viene somministrato un NK1 antagonista in dose singola prima della chemioterapia.

Infine, uno studio osservazionale in 44 pazienti, affetti da neoplasie del colon-retto trattati con irinotecan, acido folinico e fluorouracile e che ricevevano desametasone e ondansetron nel giorno 1, ha dimostrato una risposta completa durante l'emesi ritardata nell'82% dei pazienti [41] (**Livello di evidenza 3**). Se questi risultati fossero confermati da altri studi una profilassi per l'emesi ritardata indotta da irinotecan non sarebbe appropriata.

Due studi hanno messo in discussione l'utilità del desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata in pazienti che utilizzavano palonosetron nelle prime 24 ore [42, 43]. In questi studi tutti i pazienti ricevevano una combinazione di palonosetron 0.25 mg ev e desametasone 8 mg ev per la prevenzione dell'emesi acuta ed erano poi randomizzati a ricevere desametasone per os (8 mg in dose singola in uno studio e 4 mg due volte al giorno nell'altro studio) nei giorni 2-3 o placebo.

Nel primo studio [42], eseguito in 300 donne, affette da neoplasia della mammella in trattamento chemioterapico con regimi includenti antracicline e/o ciclofosfamide, la risposta completa nel giorno 1 era 68 % e 69%, rispettivamente, in pazienti che successivamente ricevevano desametasone o placebo, mentre era 66% e 62% nei giorni 2-5 e 54% verso 54% nei giorni 1-5 (**Livello di evidenza 1-**).

Nel secondo studio [43], eseguito in 324 pazienti trattati con differenti farmaci moderatamente emetogeni (antracicline + ciclofosfamide, oxaliplatino, carboplatino e irinotecan) la risposta completa era osservata al giorno 1 nell' 84% versus 89%, nei giorni 2-5 nel 78% versus 69% e nei giorni 1-5 nel 71% versus 67% dei pazienti (**Livello di evidenza 1-**). Questi studi presentano alcune importanti limitazioni; infatti, ambedue sono stati disegnati come studi di non inferiorità fissanti una soglia uguale al 15% in termini di risposte complete. Questa soglia molto ampia non è realistica per il fatto che il desametasone nello studio randomizzato più ampio finora riportato ha aumentato le percentuali di risposte complete dal vomito ritardato o dalla nausea moderata-severa ritardata del 10% rispetto al placebo [24]. Inoltre, uno degli studi [43] era in aperto e includeva pazienti riceventi farmaci antitumorali con un potenziale di indurre nausea e vomito molto differente. Pertanto, differenze minori nella distribuzione di farmaci antineoplastici fra i due gruppi di pazienti dello studio avrebbero potuto determinare importanti differenze nel controllo dell'emesi ritardata.

Infine, l'altro studio [42] è stato eseguito in una popolazione di pazienti richiedenti una differente profilassi antiemetica (l'aggiunta di aprepitant nei giorni 1-3). In conclusione i due studi non ci permettono di modificare la raccomandazione attuale circa l'uso del desametasone nella prevenzione dell'emesi ritardata indotta da chemioterapia moderatamente emetogena non AC.

6. Prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia in più giorni consecutivi

QUESITO 10. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a cisplatino a basse dosi 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 è superiore alla metoclopramide ad alte dosi per via endovenosa più desametasone, all'alizapride più desametasone e ad un 5-HT₃ antagonista da solo.

Pertanto, prima dell'introduzione degli NK1 antagonisti, questa combinazione, somministrata tutti i giorni di chemioterapia con cisplatino, doveva essere considerata il trattamento di scelta. [44]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Una combinazione per via endovenosa di un 5-HT ₃ antagonista più desametasone dovrebbe essere somministrata giornalmente come prima opzione ai pz sottoposti a chemioterapia con cisplatino a basse dosi ripetute. [44]	Positiva forte

Finora non erano stati pubblicati studi relativi all'utilizzato l'aprepitant. Recentemente è stato pubblicato uno studio doppio-cieco di valutazione dell'efficacia dell'aprepitant in combinazione con un 5-HT₃ antagonista e desametasone rispetto alla sola associazione di un 5-HT₃ antagonista più desametasone in 69 pazienti con tumori del testicolo sottoposti a cisplatino per più giorni consecutivi [45].

Tutti i pazienti ricevevano un 5-HT₃ antagonista per 5 giorni e desametasone 20 mg i primi due giorni della chemioterapia. Nei giorni successivi i pazienti sono stati randomizzati a ricevere aprepitant 125 mg os il giorno 3 e 80 mg os nei giorni 4-7 più desametasone 4 mg os due volte die nei giorni 6-8 oppure placebo nei giorni 4-7 più desametasone 8 mg due volte die i giorni 6-7 e 4 mg due volte die il giorno 8.

La risposta completa era significativamente superiore con aprepitant rispetto a placebo (42% versus 13% dei pazienti). Aprepitant era inoltre preferito dai pazienti (38 versus 11 pazienti). La tossicità non era aumentata dall'aprepitant. Lo studio ha purtroppo arruolato solo pochi pazienti e la dose e la schedula dell'aprepitant non era stata testata in precedenti studi (**Livello di evidenza 1+**). Recentemente due studi di fase II, eseguiti in Australia e Giappone, hanno confermato i dati di questo studi [46, 47].

Pertanto i pazienti affetti da neoplasia del testicolo riceventi cisplatino a basse dosi per più giorni consecutivi dovrebbero ricevere aprepitant, un 5-HT₃ antagonista e desametasone per prevenire l'emesi acuta e aprepitant più desametasone per prevenire l'emesi ritardata.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti affetti da neoplasia del testicolo riceventi cisplatino a basse dosi per più giorni consecutivi potrebbero ricevere aprepitant, un 5-HT ₃ antagonista e desametasone per prevenire l'emesi acuta e aprepitant più desametasone per prevenire l'emesi ritardata. [45]	Positiva debole

Per identificare la dose ottimale dei 5-HT₃ antagonisti e del desametasone in questo sottogruppo di pazienti sono necessari studi dose-finding attualmente mancanti.

Pur in assenza di dati, si potrebbe raccomandare di somministrare desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata in questi pazienti [45]. (**Livello di evidenza 4**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	I pz sottoposti a chemioterapia con cisplatino a basse dosi ripetute potrebbero essere trattati con desametasone per prevenire l'emesi ritardata [45].	Positiva debole

Quesito 11. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi da giorni multipli di chemioterapia?

Recentemente è stata approvata la formulazione di granisetron come cerotto transdermico nella prevenzione dell'emesi da chemioterapia moderatamente o altamente emetogena della durata di 3-5 giorni consecutivi, in pazienti in cui la somministrazione di antiemetici per via orale sia complicata da fattori che rendono difficoltosa la deglutizione. Il cerotto contiene 34.3 mg di granisetron, rilascia 3.1 mg di farmaco ogni 24 ore per 7 giorni e deve essere applicato 24-48 ore prima dell'inizio della chemioterapia. L'autorizzazione è stata ottenuta sulla base di uno studio [48] randomizzato disegnato per dimostrare la non inferiorità del cerotto di granisetron rispetto a granisetron orale alla dose di 2 mg/die per 3-5 giorni, in 641 pazienti sottoposti a giorni multipli di chemioterapia ad alto o moderato potere emetogeno. L'obiettivo primario dello studio era la risposta completa (no emesi, no farmaci rescue) dall'inizio fino a 24 ore dopo la fine della terapia; il cerotto

di granisetron è risultato non inferiore al granisetron orale (65% verso 60%). Gli effetti collaterali erano simili, con un'incidenza maggiore di stitichezza (7% verso 3%) e minore di mal di testa (0.3% verso 2.5%) per il cerotto. Questo studio ha diverse limitazioni (una parte di pazienti era pretrattata e non sappiamo se avesse o meno avuto emesi; i regimi antiemetici usati erano variabili, gli schemi di chemioterapia erano differenti) e quindi ulteriori studi sono necessari per comprendere i possibili ulteriori impieghi di questo farmaco.

7. Prevenzione dell'emese da ciclofosfamide per via orale in combinazione con metotrexate e fluorouracile per via endovenosa (C.M.F.)

QUESITO 12. *Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emese in pazienti sottoposti a ciclofosfamide per via orale in combinazione con metotrexate e fluorouracile per via endovenosa (CMF)?*

Nonostante l'uso diffuso di questo regime terapeutico, solo due studi controllati sono stati pubblicati [49, 50] (**Livello di evidenza 1+**). 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. Come già prima segnalato tale dose di metoclopramide non dovrebbe superare la settimana di profilassi per ridurre il rischio di tossicità neurologica. Un 5-HT3 antagonista per via orale è un trattamento alternativo nei pazienti che non tollerano questa combinazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	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) potrebbe essere utilizzata nei pz sottoposti a ciclofosfamide per via orale in combinazione con metotrexate e fluorouracile ev. I pz intolleranti alla combinazione sopradescritta possono ricevere un 5-HT3 antagonista [49, 50].	Positiva debole

8. Prevenzione dell'emese da chemioterapia a potere emetogeno basso e minimo

QUESITO 13. *Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emese in pazienti sottoposti a chemioterapia con potere emetogeno basso?*

Molte delle nuove terapie a bersaglio molecolare rientrano nella categoria dei farmaci di basso o minimo potenziale emetogeno. Per pazienti sottoposti a chemioterapia di basso o minimo potenziale emetogeno ci sono poche evidenze che supportano la scelta di un determinato antiemetico o di qualsiasi farmaco. Inoltre il grado di nausea e vomito correlato a questi agenti non è stato ben documentato, né ci sono studi clinici randomizzati che descrivano chiaramente l'incidenza e l'intensità della nausea e del vomito indotto da questi farmaci. Recentemente uno studio ha confrontato il granisetron rispetto al desametasone e alla

metoclopramide in pazienti sottoposti a chemioterapia di basso potenziale emetogeno [51]. (**Livello di evidenza 1-**). Il granisetron determinava una più alta percentuale di risposte complete nelle prime 24 ore ma non vi erano differenze in termini di protezione dalla nausea acuta e dalla nausea e dal vomito ritardato. Inoltre un altro studio ha dimostrato che dopo una profilassi dell'emesi acuta solo il 6% dei pazienti presenta emesi acuta ma il 23% dei pazienti presentano emesi ritardata [52]. (**Livello di evidenza 2-**).

Pertanto in pazienti senza precedente esperienza di nausea o vomito, sottoposti a farmaci di basso potere emetogeno è stato raccomandato l'uso profilattico di un antiemetico (ad esempio, desametasone, un 5-HT3 antagonista o un antagonista dei recettori della dopamina) immediatamente prima della loro somministrazione. (**Livello di evidenza 4**)

Non è raccomandato invece alcun farmaco per la prevenzione dell'emesi ritardata. In tali pazienti comunque va somministrata una terapia di salvataggio nel momento in cui presentassero emesi ritardata. (**Livello di evidenza 4**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	I pz sottoposti a farmaci a basso potere emetogeno possono ricevere un antiemetico (desametasone, un 5-HT3 antagonista o un antagonista dei recettori della dopamina) immediatamente prima della loro somministrazione.	Positiva debole

QUESITO 14. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia con potere emetogeno minimo?

Ai pazienti senza precedente esperienza di nausea o vomito non dovrebbero essere somministrati antiemetici routinariamente. In tali pazienti comunque va somministrata una terapia di salvataggio nel momento in cui presentassero emesi acuta e/o ritardata. (**Livello di evidenza 4**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti sottoposti a chemioterapia a minimo potere emetogeno non dovrebbero ricevere un antiemetico a scopo profilattico routinariamente.	Negativa debole

9. Terapia antiemetica di salvataggio ed emesi refrattaria

QUESITO 15. Quali farmaci possono essere utilizzati come terapia antiemetica di salvataggio e nell'emesi refrattaria?

Gli antiemetici sono più efficaci quando somministrati in profilassi. Pertanto, è preferibile usare la terapia più efficace fin dal primo ciclo di chemioterapia piuttosto che eseguire un trattamento antiemetico di salvataggio.

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 aveva fino a tempi recenti valutato l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa condizione.

In uno studio doppio cieco controllato 108 di 276 pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena hanno presentato nausea e vomito nonostante una profilassi con palonosetron 0.25 mg ev più fosaprepitant

150 mg ev e desamethasone 12 mg ev nel giorno 1 e 8 mg per via orale nei giorni 2-4 [53]. I 108 pazienti con nausea e vomito sono stati randomizzati a ricevere olanzapina 10 mg os per 3 giorni versus una bassa dose di metoclopramide, 10 mg os 3 volte die per 3 giorni. Non ulteriori episodi di vomito sono stati osservati durante le 72 ore di osservazione dal 70% dei pazienti sottoposti a olanzapina versus 31% di quelli trattati con metoclopramide. Inoltre il 68% dei pazienti non ha presentato nausea con olanzapina rispetto al 23% di quelli trattati con metoclopramide. Olanzapina ha indotto sedazione lieve-moderata. Uno studio di supporto di fase II è stato recentemente pubblicato [54]. (**Livello di evidenza 1+**)

Per il trattamento di nausea e vomito si raccomanda di usare un antiemetico con un diverso meccanismo di azione di quelli usati per la profilassi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pz che hanno sofferto di nausea e/o vomito nonostante una profilassi antiemetica standard può essere considerato il trattamento con olanzapina alla dose di 10 mg die per 3 giorni. La presenza di sedazione lieve-moderata specie in pazienti anziani è un potenziale problema dell'uso dell'olanzapina.	Positiva debole

Pochi studi hanno valutato pazienti con emesi refrattaria definita come presenza di nausea e vomito nel precedente ciclo di chemioterapia, ma in assenza di emesi prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio). Numerosi approcci sono stati testati tra cui il passare ad un differente 5-HT₃ antagonista, o l'aggiunta di un antagonista della dopamina o una benzodiazepina [1]. Due studi randomizzati [55, 56] hanno valutato pazienti con emesi refrattaria. In questi studi, 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. Alcuni studi hanno documentato l'attività antiemetica degli NK1 antagonisti in pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa dall'emesi quando trattati con desametasone ed un 5-HT₃ antagonista [1]. Anche in questi casi sembra ragionevole aggiungere un antiemetico con un altro meccanismo di azione rispetto a quello usato nel ciclo precedente ciclo di chemioterapia.

10. Prevenzione dell'emesi anticipatoria

QUESITO 16. Quali farmaci possono essere utilizzati nella 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. Tre studi che hanno valutato tre interventi farmacologici con le benzodiazepine (alprazolam, diazepam and lorazepam) e sono stati riassunti in una revisione sistematica [57]. Le benzodiazepine sono raccomandate per ridurre l'incidenza della nausea e del vomito anticipatorio.

In numerosi studi [58, 59, 60] (**Livello di evidenza 1+**), tecniche di desensibilizzazione e ipnosi si sono dimostrate efficaci nel prevenire la nausea e il vomito anticipatorio.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pz che hanno sofferto di frequente o severo nausea/vomito post-chemioterapia, a rischio di nausea e vomito anticipatori possono essere considerate sia tecniche di desensibilizzazione e ipnosi sia la somministrazione di benzodiazepine.	Positiva debole

11. Prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia

QUESITO 17. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi?

Solo pochi studi hanno descritto la storia naturale dell'emesi indotta da alte dosi di chemioterapia. L'emesi in questi casi ha parecchie cause quali l'uso profilattico di antibiotici e oppioidi, prescritti per combattere il dolore da mucosite. Un altro fattore confondente è l'uso dell'irradiazione corporea totale.

Tre piccoli studi randomizzati hanno evidenziato una superiorità dei 5-HT3 antagonisti rispetto ai vecchi antiemetici.

Alcuni studi di fase II [61, 62] (**Livello di evidenza 3**) hanno valutato l'attività di un 5-HT3 antagonista associato al desametasone. L'interpretazione di questi studi era problematica a causa dei vari trattamenti chemioterapici usati, alle piccole dimensioni del campione, alla durata delle alte dosi di chemioterapia, alle differenti popolazioni di pazienti e di neoplasia.

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 e l'aprepitant.

Il primo di questi studi è stato recentemente pubblicato [63]. Si tratta di uno studio randomizzato doppio cieco in 362 pazienti sottoposti ad alte dosi di melphalan e trapianto autologo di midollo che confrontava l'aggiunta dell'aprepitant (125 mg per os il giorno 1 e 80 mg nei giorni 2-4) al desametasone (4 mg per os nel giorno 1 e 2 mg per os nei giorni 2-3) e al granisetron (2 mg per os nei giorni 1-4) rispetto alla combinazione di desametasone (8 mg per os nel giorno 1 e 4 mg nei giorni 2-3) e granisetron. La risposta completa nei giorni 1-5 era significativamente superiore con aprepitant (59% versus 42%). Anche l'incidenza di vomito (22% versus 35%) e di nausea significativa (6% versus 12%) era inferiore nei pazienti che ricevevano aprepitant. (**Livello di evidenza 1+**) Un altro studio ha valutato 179 pazienti trattati con alte dosi di ciclofosfamide prima del trapianto di midollo [64]. I pazienti erano randomizzati a ricevere ondansetron e desametasone con o senza aprepitant somministrato ogni giorno e per 3 giorni dopo il completamento del trapianto. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione dell'emesi senza un aumento della tossicità o della terapia di salvataggio. Infatti la percentuale di risposte complete (no vomito e no o solo lieve nausea) era 82% con l'aprepitant rispetto al 66% con il placebo. Purtroppo non vi era differenza nell'intensità di nausea e nella quantità di trattamenti di salvataggio (**Livello di evidenza 1+**).

Il farmaco non è stato approvato dagli enti regolatori per tale indicazione, ma se ne suggerisce comunque l'impiego.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La combinazione di aprepitant più desametasone e un 5HT3 antagonista potrebbe essere considerata nella prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia. (Va ricordato che aprepitant non è approvato per questa indicazione)	Positiva debole

Il ruolo dell'olanzapina nella prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia non è stato identificato. Recentemente uno studio doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato efficacia e tossicità dell'olanzapina associata alla tripletta di farmaci antiemetici standard (fosaprepitant, ondansetron e desametasone) rispetto alla stessa tripletta standard in pazienti ematologici sottoposti a chemioterapia altamente emetogena somministrata in dose singola o per più giorni (melfalan, BEAM, BuCy, BuFlu, BuMel, etc) [65]. L'endpoint primario dello studio era la risposta completa dal giorno della somministrazione della chemioterapia per 5 giorni consecutivi. Olanzapina era somministrata alla dose di 10 mg al giorno durante tutti i giorni della chemioterapia e fino tre giorni dopo. Sono entrati nello studio 101 pazienti. La durata media dell'olanzapina era 7,7 giorni (4-11 giorni). Nessun paziente sottoposto ad olanzapina interrompeva il trattamento. La risposta completa globale era significativamente superiore con olanzapina (55% versus 26%) così come lo era per l'emesi ritardata (60,8% versus 30%) ma non per l'emesi acuta. Risultati altrettanto importanti erano ottenuti nel controllo della nausea.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	La combinazione di un NK1 antagonista, desametasone, un 5HT3 antagonista e olanzapina potrebbe essere considerata nella prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia.	Positiva debole

12. Nausea e vomito radioindotti

QUESITO 18. Quali farmaci sono raccomandati per la prevenzione dell'emesi da radioterapia?

Nausea e vomito indotti dalla radioterapia (RINV) sono ancora spesso sottovalutati dai radioterapisti oncologi sebbene il fenomeno riguardi circa un terzo dei pazienti sottoposti a radioterapia [66, 67]. Oltre all'impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, la RINV, in particolare negli schemi di radioterapia frazionata, può causare ritardi o interruzioni del trattamento, con ripercussioni negative sull'evoluzione della neoplasia. Incidenza e gravità di nausea e vomito dipendono da fattori legati alla radioterapia (sede corporea irradiata, dosi singola e totale, frazionamento della dose, volume irradiato, tecnica radiante) e da fattori correlati al malato (sesso, condizioni generali, età, pregressa chemioterapia, condizioni psicologiche e stadio di malattia) [67, 68].

Il rischio di emesi in radioterapia è diviso in 4 livelli di rischio: alto, moderato, basso e minimo (Tabella 4). Il livello di rischio dipende dal sito di irradiazione e non prende in considerazione la dose di radiazione, il frazionamento o altri fattori di rischio, come le dimensioni del campo. Il rischio viene classificato in base all'incidenza di emesi in studi clinici ed opinioni di esperti. Due studi osservazionali dell'Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy, ha identificato che la regione irradiata (addome superiore), le dimensioni del campo > 400 cm², e la chemioterapia concomitante sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di RINV [67, 68]. Il solo fattore di rischio identificato, correlato al paziente, è il precedente trattamento con la chemioterapia.

Le linee-guida MASCC, ASCO, NCCN sull'uso degli antiemetici in radioterapia sono piuttosto diverse fra loro sia nella classificazione del rischio che nella prescrizione farmacologica suggerita.

Questa diversità nelle raccomandazioni riflette la scarsità di pubblicazioni scientifiche con alto livello di evidenza sull'argomento (pochi studi randomizzati e un numero basso di malati entrati in ciascuna pubblicazione).

Le linee-guida MASCC/ESMO dividono le sedi d'irradiazione in 4 livelli di rischio emetogeno: alto, moderato, basso, minimo. Nella tabella 5 il potenziale emetogeno associato alla radioterapia e le raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci antiemetici sono riportati in base alla regione corporea irradiata e all'eventuale associazione della chemioterapia concomitante.

Nel 2012 una revisione sistematica e una metanalisi ha valutato la profilassi con 5-HT3 in pazienti sottoposti a dosi singole o multiple di radioterapia. Nove studi sono stati inclusi. Gli autori concludono che i 5-HT3 antagonisti sono superiori al placebo o agli antagonisti della dopamina nel prevenire l'emesi da radioterapia [69]. L'evidenza è meno concreta per il controllo della nausea. La dose e la durata della profilassi con un 5-HT3 antagonista rimane non chiara così come il confronto fra differenti 5-HT3 antagonisti.

Una revisione sistematica, focalizzata sul tempo e la durata della profilassi con 5-HT3 antagonisti dell'emesi indotta da radioterapia ha valutato 25 studi [70]. A causa dell'eterogeneità degli studi non vi era correlazione tra la durata della profilassi e la percentuale di risposta.

In pazienti sottoposti a chemio-radioterapia gli antiemetici vanno prescritti in rapporto al rischio emetogeno della chemioterapia a meno che il rischio di nausea o vomito da radioterapia sia superiore.

Recentemente è stato pubblicato il primo studio randomizzato, doppio cieco in donne con carcinoma della cervice che ha confrontato palonosetron più desametasone e fosaprepitant rispetto al palonosetron più desametasone durante 5 settimane di radioterapia frazionata e cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/m² [71]. Vi era un rischio cumulativo di emesi significativamente inferiore nel gruppo di pazienti che ricevevano fosaprepitant rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Ovviamente sono necessari ulteriori studi in questo setting.

13. Bibliografia essenziale

1. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): 119-133.
2. 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.
3. 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.
4. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study Protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1495-1501.
5. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1067-1073.
6. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized, dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1340-1346.
7. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1079-1089.
8. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018; 29: 452-458.
9. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188-195.
10. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 641s abstract 9020.
11. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 675-82.
12. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 375: 134-142.
13. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 382-388.
14. Zhang L, Qu X, Teng Y, et al. Efficacy of thalidomide in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, double-blind placebo-controlled phase III trial (CLOG1302 study). *J Clin Oncol* 2017; 35: 3558-3567.
15. Bossi P, Cortinovis D, Fatigoni S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Ann Oncol* 2017; 28: 2547-2551.
16. 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.
17. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized double-blind study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1248-1253.
18. 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.

19. 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.
20. Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann Oncol* 2016; 27: 1601-1606.
21. 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.
22. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 1328-33.
23. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active –controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1071-1078..
24. 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* 2000; 342: 1554-1559.
25. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis induced by anthracyclines + cyclophosphamide chemotherapy in patients with breast cancer patients: a randomized double-blind, multicenter, randomized study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 101-106.
26. Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, et al. Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1 to 3 with combined neurokinin-1 receptor antagonist and palonosetron in high emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1000-1006.
27. 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.
28. 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.
29. Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1685-1697.
30. Boccia R, Grunberg S, Franco-Conzales E, et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1453-1460.
31. 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.
32. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423-31.
33. Weinstein, C., K. Jordan, S. A. Green, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 172-178.
34. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 491-497.
35. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2016; 122: 2418-2425.
36. Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, et al. A randomized, placebo controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2013; 109: 859-865.

37. Ito Y, Karayama M, Inui N, et al. Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2014; 84: 259-264.
38. Di Maio M, Baratelli C, Bironzo P, et al. Efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Critical Review Oncol/Hematol* 2018; 124: 21-28.
39. Hesketh PJ, et al. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1471-1478.
40. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicenter, randomized, controlled phase III trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1274-1282.
41. Hesketh PJ, Bosnjak SM, Nikolic V, et al. Incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving irinotecan-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011; 19: 2063-2066.
42. Aapro M, Fabi A, Nolè F, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexametasone for day 1, with or without dexametasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1083-1088.
43. Celio L, Frustaci S, Denaro A, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1217-1225.
44. Antiemetic subcommittee of the MASCC. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9: 811-819.
45. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized phase III, placebo-controlled crossover study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5 day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group (HOG) study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3998-4003.
46. Olver I, Grimson P, Chatfield M, et al. Results of a 7 day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in a 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1561-1568.
47. Hamada S, Hinotsu S, Kawaj K, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2161-2166.
48. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1609-17.
49. Levitt M, Warr D, Yelle L, et al. Ondansetron compared with dexamethasone and metoclopramide as antiemetics in the chemotherapy of breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *N Engl J Med* 1993; 328: 1081-4.
50. Buser KS, Joss RA, Piquet D, et al. Oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) in women with breast cancer. Results of a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 1993; 4: 474-9.
51. Keat CH, Phua G, Kassim MSA et al. Can granisetron injection used as a primary prophylaxis improve the control of nausea and vomiting with low-emetogenic chemotherapy? *Asia Pacific J Cancer Prev* 2013; 14: 469-473.
52. Fabi A, Barduagni M, Lauro S et al. Is delayed chemotherapy-induced emesis well managed in oncological clinical practice? An observational study. *Support Care Cancer* 2011; 11: 156-161.
53. Navari RM, Nagy CK, and Gray SE, et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655-1663.
54. Chanthawong S, Subongkot S, Sookprasert A: Effective of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Med Assoc Thai* 2014; 97: 349-355.
55. Herrstedt J, Sigsgaard T, Boesgaard M, et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 1076-80
56. Lebeau B, Depierre A, Giovannini M, et al. The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 887-92.
57. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 172-179.

58. Razavi D, Delvaoux N, Farvacques C, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy. A double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993;11:1384-90.
59. Morrow GR. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 431-2.
60. Zeltzer LK, Dolgin M, LeBaron S, et al. A randomised, controlled study of behavioural intervention for chemotherapy distress in children with cancer. *Pediatrics* 1991; 88: 34-42.
61. Piulichowski W, Barzal J, Gawronski K et al. A triple-drug combination to prevent nausea and vomiting following BEAM chemotherapy before autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proceedings* 2011; 43: 3107-3110.
62. Bechtel T, McBride A, Crawford B, et al. Aprepitant for the control of delayed nausea and vomiting associated with the use of high-dose melphalan for autologous peripheral blood stem cell transplants in patients with multiple myeloma: a phase II study. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2911-2916.
63. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 49-55.
64. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3413-3420.
65. Clemmons AB, Orr J, Andrick B, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of fosaprepitant, ondansetron, dexamethasone (FOND) versus FOND plus olanzapine (FOND-O) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with hematologic malignancies receiving highly emetogenic chemotherapy and hematopoietic cell transplantation regimens: the FOND-O trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Jun 12. Doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.005.
66. Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009; 17: 23-32.
67. Italian Group for Antiemetic Research. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 619-625.
68. Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol* 2010; 94: 36-41.
69. Salvo N, Doble B, Khan L et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 408-417.
70. Dennis K, Makhani L, Maranzano E et al. Timing and duration of 5-HT₃ receptor antagonist therapy for the prophylaxis of radiotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized and non-randomized studies. *J Radiat Oncol* 2012; 2: 271-284.
71. Ruhlmann CH, Christensen TB, Dohn LH et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:509-518.

14. Tabelle

Tabella 1. Potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali (somministrati per via endovenosa)

GRADO	FARMACO
Alto	Cisplatino Mecloretamina Streptozocina Ciclofosfamide > 1500 mg/m ² Carmustina Dacarbazina Regimi AC o EC (in pazienti con ca mammella)
Moderato	Oxaliplatino Citarabina > 1 gr/m ² Carboplatino Ifosfamide Ciclofosfamide ≤ 1500 mg/m ² Adriamicina Epirubicina Daunorubicina Idarubicina Irinotecan Bendamustina Clofarabina Azacitidina Romidepsina Temozolomide Thiotepa Trabectedina Alemtuzumab
Basso	Docetaxel Paclitaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Metotrexate Mitomicina Gemcitabina Citarabina ≤ 1000 mg/m ² Fluorouracile Adriamicina liposomiale Bortezomib Cetuximab Temsirrolimus Cabazitaxel Catumaxumab Ixabepilone Panitumumab Aflibercept Belinostat Blinatumomab Brentuximab

GRADO	FARMACO
Basso	Carfilzomib Eribulin Ipilimumab Nab-paclitaxel Pertuzumab Trastuzumab-emtansine Vinflunina
Minimo	Bleomicina Busulfano 2-Clorodeossiadensina Fludarabina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Trastuzumab Bevacizumab Cladribina Nivolumab Ofatumumab Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab

Tabella 2. Potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali (somministrati per via orale)

GRADO	FARMACO
Alto	Exametilmelamina Procarbazina
Moderato	Ciclofosfamide Temozolomide Vinorelbina Imatinib Bosutinib Ceritinib Crizotinib
Basso	Capecitabina Etoposide Fludarabina Tegafur uracile Everolimus Lapatinib Sunitinib Lenalidomide Talidomide Afatinib Axatinib Dabrafenib Dasatinib Ibrutinib Idelalisib Olaparib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Vandetanib Vorinostat
Minimo	Clorambucil Idrossiurea L-Fenilalanina mostarda 6-Tioguanina Metotrexate Gefitinib Sorafenib Erlotinib Melfalan Pomalidomide Ruxolitinib Vemurafemib Vismodegib

Tabella 3. Linee guida di profilassi antiemetica*

Chemioterapia	Antiemetici
Dosi singole di cisplatino	
Emesi acuta	- Aprepitant o fosaprepitant o netupitant o rolapitant + 5-HT3 antagonista + desametasone ± olanzapina***
Emesi ritardata	- Aprepitant** + desametasone*** - Metoclopramide + desametasone - 5-HT3 antagonista + desametasone
Dacarbazina, mecloretamina, streptozotocina, nitrosouree	
Emesi acuta	- 5-HT3 antagonista + desametasone
Chemioterapia contenente ciclofosfamide ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella	
Emesi acuta	- Aprepitant o fosaprepitant o netupitant o rolapitant + 5-HT3 antagonista + desametasone ± olanzapina***
Emesi ritardata	- Aprepitant** o desametasone
Chemioterapia di moderato potere emetogeno	
Carboplatino	
Emesi acuta	- Aprepitant o fosaprepitant o netupitant o rolapitant + 5-HT3 antagonista + desametasone
Altra	
Emesi acuta	- 5-HT3 antagonista + desametasone
Emesi ritardata	- Desametasone ***
Dosi basse e ripetute di cisplatino	- Aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone - (desametasone per vomito ritardato)***
C.M.F. (ciclofosfamide orale)	- Metoclopramide + desametasone - 5-HT3 antagonista

Chemioterapia	Antiemetici
Chemioterapia con basso potere emetogeno	
Emesi acuta	- (Desametasone, o un antagonista della dopamina o un 5-HT3 antagonista)***
Emesi ritardata	- Solo terapia di salvataggio
Chemioterapia con minimo potere emetogeno	
Emesi acuta	- Solo terapia di salvataggio
Emesi ritardata	- Solo terapia di salvataggio
Qualsiasi chemioterapia	
Emesi anticipatoria	- tecniche di desensibilizzazione - ipnosi - benzodiazepine
Alte dosi di chemioterapia	
Emesi acuta e ritardata	- aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone ± olanzapina

N.B. L'aprepitant nella prevenzione di dosi basse e ripetute di cisplatino e di alte dosi di chemioterapia non è stato approvato dagli enti regolatori;

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

** Se somministrato aprepitant os nelle prime 24 ore

*** Vedi testo per questa indicazione

Tabella 4. Dose, via e modalità di somministrazione dei 5-HT₃ antagonisti nella prevenzione dell'emesi acuta

Farmaco	Dose Giornaliera	Modalità di Somministrazione	Via
Ondansetron	8 mg o 0.15 mg/kg * 16 mg**	Dose singola Dose singola	EV Orale
Granisetron	1 mg o 0.01 mg/kg 2 mg (o 1 mg***)	Dose singola Dose singola	EV Orale
Tropisetron	5 mg 5 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale
Dolasetron	100 mg	Dose singola	Orale
Palonosetron	0.25 mg 0.50 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale

*Non superare la dose singola massima di 16 mg ev

** Studi randomizzati hanno testato ondansetron 8 mg due volte die per via orale

*** Dose preferita da alcuni

Tabella 5. Nausea e vomito da radioterapia*

Livello di rischio emetogeno	Area di trattamento	Linee-guida	Grado di raccomandazione SIGN	Forza della raccomandazione clinica
Alto	Irradiazione corporea totale	Profilassi con 5-HT ₃ antagonisti + DEX	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Moderato	Addome superiore, Craniospinale	Profilassi con 5-HT ₃ antagonisti + DEX opzionale	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Basso	Cranio	Profilassi o salvataggio con DEX	C	Positiva debole
	H&N, regione torace, pelvi	Profilassi o salvataggio con DEX, antagonisti dei recettori della dopamina o dei 5-HT ₃	C (Per il salvataggio: D)	Per il salvataggio: positiva debole
Minimo	Estremità, mammella	Salvataggio con DEX, antagonisti dei recettori della dopamina o dei 5-HT ₃	D	Positive debole

H&N: testa-collo, DEX: dexametasone.

*In caso di radio – chemioterapia concomitante, la profilassi antiemetica va prescritta in base alle categorie delle linee-guida dell'emesi indotta dalla chemioterapia. Fanno eccezione i casi in cui il rischio emetogeno radioindotto sia maggiore di quello chemioindotto.