

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
FIRENZE**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA DI 1° LIVELLO DELL'AREA
SANITARIA IN INFERMIERISTICA**

***LA NAUSEA ED IL VOMITO NELLE PERSONE
SOTTOPOSTE A CHEMIOTERAPIA: STUDIO
EPIDEMIOLOGICO***

Relatore Prof.

LAURA RASERO

Tesi di

RONCHIADIN MICHELE

A.A. 2003/2004

INDICE

	PAG.
INTRODUZIONE.....	4
CAPITOLO 1:	
EMESI CAUSATA DA CHEMIOTERAPIA.....	5
CAPITOLO 2.....	15
LE TERAPIE:	
• ANTIBLASTICA.....	15
• ANTIEMETICA.....	17
➤ FENOTIAZINE.....	17
➤ BUTIRROFENONI E DERIVATI.....	18
➤ BENZAMIDI.....	19
➤ ANTICOLINERGICI E ANTISTAMINICI.....	20
➤ BENZODIAZEPINE.....	21
➤ CORTICOSTEROIDI.....	21
➤ ANTAGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI 5-HT ₃	23
➤ CANNABINOIDI.....	24
LINEE GUIDA DI PROFILASSI ANTIEMETICA	27
➤ PREVENZIONE DA CISPLATINO AD ALTE DOSI.....	28
➤ PREVENZIONE DELL'EMESI RITARDATA DA CISPLATINO	30
➤ PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA DA CHEMIOTERAPIA AD ALTO MEDIO POTENZIALE EMETOGENO.....	31
➤ PREVENZIONE DELL'EMESI RITARDATA DA CHEMIOTERAPIA AD ALTO MEDIO	

POTENZIALE EMETOGENO.....	32
➤ PREVENZIONE DELL'EMESI	
IN PAZIENTI SOTTOPOSTI	
A CISPLATINO A DOSI BASSE	
E RIPETUTE	
(20-40 MG/M ² /DIE PER 3-5 GIORNI).....	33
➤ PREVENZIONE DELL'EMESI INDOTTA	
DA CICLOFOSFAMIDE PER OS	
IN COMBINAZIONE CON METOTREXATE	
E FLUOROURACILE PER VIA E.V. (C.M.F.).....	34
➤ PREVENZIONE DELL'EMESI	
DA CHEMIOTERAPIA CON	
POTERE EMETOGENO	
MODERATO-BASSO.....	34
➤ TERAPIA ANTIEMETICA DI SALVATAGGIO	
ED EMESI REFRATTARIA.....	35
➤ PREVENZIONE	
DALL'EMESI ANTICIPATORIA.....	35
 CAPITOLO 3:	
GESTIONE INFERMIERISTICA	
DEL PAZIENTE CON NAUSEA E VOMITO	40
 CAPITOLO 4:	
MATERIALI E METODI.....	44
RISULTATI.....	48
DISCUSSIONE.....	54
GRAFICI.....	57
CONCLUSIONI.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	62

INTRODUZIONE

La nausea e il vomito costituiscono una delle reazioni avverse e più comuni dei chemioterapici, per molti pazienti questi effetti collaterali sono considerati i più sgradevoli e possono progredire fino al punto di rallentare o arrestare il trattamento. Il notevole sviluppo che ha raggiunto la chemioterapia e l'uso di polichemioterapie ha provocato anche l'aumento delle strategie per combattere gli effetti che inducono questi farmaci. La strategia adottata non si basa solo sul riconoscimento dell'alto valore della terapia antiemetica, ma anche identificando i fattori prognostici della nausea postchemioterapica¹ ricercando con numerosi studi sulla comprensione della fisiopatologia del vomito, studiando le relazioni tra i neurotrasmettitori². La conoscenza di questi fattori, ha dato la possibilità di eseguire delle indagini strutturate. Da queste indagini sono stati sviluppati protocolli di terapia antiemetica, che hanno aumentato il livello di efficacia e sicurezza e soprattutto hanno elevato il livello di qualità di vita del paziente. Basti pensare a come l'introduzione dei 5-HT₃ antagonisti, nella pratica clinica abbiano segnato progressi significativi nel controllo della nausea e vomito secondari a chemioterapia. Infatti, l'opinione emersa dai pazienti in un'indagine del 1983 rivelava che il vomito e la nausea, erano considerati come gli effetti collaterali più fastidiosi della terapia antitumorale³. Secondo due studi pubblicati rispettivamente alla fine degli anni '96 e '97 il vomito era passato al 3° e al 5° posto

¹ Tonato M, Roila F, Del Favero A. Methodology of antiemetic trials : a review. *Ann Oncol* 1991; 2 : 107-114

² Andrews PLR, Rapeport WG, Sarger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anticancer Therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9 : 334-341

mentre la nausea rimaneva stabile al primo⁴⁻⁵. La possibile spiegazione di questi dati può essere la mancanza di correlazione tra frequenza e intensità dei sintomi vissuti dalla persona, la quale può presentare nausea lieve per dieci giorni e questo può essere più stressante rispetto ad un giorno di vomito intenso, inoltre è da considerare che come precedentemente detto la terapia farmacologica di supporto per il vomito è spesso efficace, non lo è altrettanto per la nausea.

L'obiettivo di questa tesi è quello di eseguire una ricerca epidemiologica sull'incidenza della nausea e del vomito in utenti sottoposti a chemioterapia, somministrando un questionario a persone in cura presso l'ambulatorio di ematologia, del day hospital di oncologia medica e del reparto di tecniche chirurgiche complementari all'oncologia tutti dell'azienda universitaria ospedaliera di Careggi. Il lavoro si compone in due parti, la prima riguarda l'aspetto teorico dei due effetti collaterali di cui si tratterà e il loro trattamento, la seconda parte riguarda più specificamente come è stata strutturata la ricerca e i risultati ottenuti.

³ Coates AS, Abraham S, Kaye SB, et al. on the receiving end: patient perception of the side effects of chemotherapy. *eur j Cancer clin Oncol* 1983; 19: 203-18

⁴ Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. on the receiving end V: patients' perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *ann oncol* 1996; 7: 189-95

⁵ De Boer-Dennert M, de Wit R, Shmitz Pim, et al. patient perception of side effects of chemotherapy: the influence of 5-HT₃ antagonist. *Brj cancer* 1997;76:1055-61

CAPITOLO 1

Emesi causata da chemioterapia

Nausea e vomito sono sintomi comuni nel paziente neoplastico, in regime di terapia chemioterapica. Questi effetti collaterali possono presentarsi insieme o separatamente. Tali sintomi conducono a seri problemi di malnutrizione e squilibrio elettrolitico ed inoltre ad un profondo sconforto fisico e psicologico del malato.

Nausea e vomito possono verificarsi anche in modo disgiunto, ma sono strettamente collegati.

La nausea può essere definita come uno stimolo al vomito ed è una sensazione spiacevole d'imminente azione emetica, spesso accompagnata da manifestazioni vegetative come pallore, sudorazione fredda, salivazione, tachicardia o diarrea.

Per vomito o emesi s'intende l'espulsione forzata del contenuto gastrico. Il vomito è un riflesso abbastanza complesso che coinvolge contemporaneamente le attività viscerali autonome, il diaframma e una serie di muscoli, prevalentemente addominali, determinando un'espulsione forzata del contenuto gastrico. Con poche eccezioni, la nausea è un sintomo premonitore del vomito; quest'ultimo è preceduto da un'attività spastica del diaframma, dei muscoli addominali che suscitano nella persona un'attività respiratoria spasmodica, i cosiddetti conati. I conati se non sono seguiti da vomito in quantità rilevante sono descritti come "asciutti". Il vomito va distinto dal rigurgito, che consiste nell'espulsione di piccole quantità di contenuto gastroduodenale o esofageo, non preceduta da nausea e non accompagnata dall'attività muscolare addominale che caratterizza l'atto del

vomito. Questi sintomi descritti sono generalmente manifestazioni comuni in presenza di patologie organiche e funzionali. In questa sede però è bene scindere le sintomatologie organiche/funzionali da quelle di origine iatrogena, o più specificatamente dagli effetti collaterali della chemio- e della radio-terapia antitumorale. La nausea e il vomito in questo caso hanno maggiore impatto sulla qualità della vita del paziente, già sufficientemente provata sia fisicamente che psicologicamente.

Esiste una zona situata nella formazione laterale reticolare del bulbo, conosciuta come il centro del vomito (cv), che controlla, coordina e integra l'atto dell'emesi⁶. E' stata dimostrata l'esistenza al suo interno di recettori per dopaminergici, istaminergici e colinergici di tipo muscarinico.⁷ Quindi più che un centro, probabilmente costituisce un sistema regolatore di relazioni complesse che esistono tra i vari nuclei che intervengono nella risposta emetica⁸. Questo centro riceve afferenze da varie fonti: 1) chemoreceptor trigger zone (ctz). 2) afferenze simpaticomimetiche provenienti dai visceri, 3) strutture del sistema nervoso centrale, 4) apparato labirintico.⁹ La ctz è una zona chemorecettoriale situata nell'area postrema del pavimento del quarto ventricolo, e ha la capacità di attivare il

⁶ GUYTON AC. FISIOLÓGIA DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES. EN: TRATADO DE FISIOLÓGIA MÉDICA. 8ª.ED. : NUEVA EDITORIAL INTERAMERICANA, S.A. ; 1992. P. 775-776.

⁷ TRIOZZI TL, LASZLO J. OPTIMUM MANAGEMENT OF NAUSEA AND VOMITING IN CANCER CHEMOTHERAPY. *DRUGS* 1987; 34 :136-149.
PEROUTKA SJ, SNYDER SH. ANTIEMETICS : NEUROTRANSMITTER RECEPTOR BINDING PREDICTS THERAPEUTIC ACTIONS. *LANCET* 1982; 1 : 658-659.

⁸ FLÓREZ J. FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD DEL APARATO DIGESTIVO. EN: FARMACOLOGÍA HUMANA. 2ª.ED. : MASSON,S.A.; 1992. P. 671-77

⁹ Billet AL, Sallan SE. Antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1994; 2 : 279-285.

CV⁷ che si trova nella porzione dorsale della formazione reticolare laterale. La sua struttura vascolare è molto finestrata ed è per questo che molti composti non attraversando la barriera emato-encefalica possono accedere alle sue strutture nervose (terminazioni, neuroni e glia)⁷. Nei neuroni dell'area postrema sono stati identificati recettori adrenergici, colinergici, histaminergici (H1, H2), dopaminergici (D₂), oppiacei⁶. Recentemente è stato localizzato un'alta concentrazione di recettori per il neurotrasmettitore (NT) 5-idroxitriptaminergico (5-HT₃)¹⁰. Non si conosce il modo con il quale viene indotta l'emesi da parte dei citostatici. Una parte considera che essi attuano direttamente una emetizzazione a livello del CV o più facilmente sulla CTZ, che a sua volta attiva il CV.¹¹

Altri autori sostengono che vi sia un'attivazione indiretta, all'incrementare della liberazione di NT nella CTZ o in siti periferici. Infatti, recenti studi hanno identificato numerose sostanze che potrebbero mediare nel processo, la quale sintesi e liberazione potrebbe essere stimolata dai citostatici. Un'attenzione particolare merita lo studio del sotto tipo di recettore 5-HT₃ che dà la possibilità di formulare la prima teoria sull'emesi post-chemioterapica conosciuta fino ad ora². Le cellule enterocromaffini dell'intestino tenue sono le principali produttrici di 5-HT², ed è possibile che l'agente chemioterapico, causando un danno della mucosa intestinale, e stimoli la

¹⁰ BARNES JM, BARNES NM, COSTALL B. IDENTIFICATION AND DISTRIBUTION OF 5-HT₃ RECOGNITION SITES WITHIN THE HUMAN BRAINSTEM. *NEUROSCI LETT* 1990; 111 : 80-86

¹¹ WANG SC. EMETIC AND ANTIEMETIC DRUGS. EN : ROOT WS, HOFMANN FE. *PHYSIOLOGICAL PHARMACOLOGY*. NEW YORK : ACADEMIC PRESS; 1965. P. 255-328.

liberazione del NT da queste cellule. Il 5-HT probabilmente attiva neuroni afferenti vagali e simpaticomimetici, che così danno inizio al riflesso del vomito.¹² Potendo esistere recettori 5-HT₃ su tutto il nervo vago localizzati nei nervi terminali della parete dell'intestino.¹³ Questo meccanismo sembra relazionato con l'emesi indotta da cisplatino, che è un forte stimolatore per la liberazione di sostanze neuroattive dell'intestino. E' stato provato che la deplezione dei siti di allacciamento del 5-HT può prevenire l'emesi indotta dall'agente negli animali¹⁴, ed è possibile amministrarlo anche nelle persone alzando la concentrazione dell'acido-idrossindolacetico (5-HIAA), uno dei principali metaboliti del 5-HT¹⁵. E' importante segnalare anche la presenza di una beta-morfina, sostanza la cui liberazione può essere provocata dai citostatici². Questa sostanza può essere una causa di nausea e vomito perchè si sono localizzati recettori oppioidi nel nucleo del tratto solitario e nella CTZ^{6, 16} e ambedue sono strettamente relazionate al processo emetizzante.

12 ANDREWS PLR, DAVIS CJ, BINGHAM S, DAVIDSON HIM, HAWTHORN J, MASKELL L. THE ABDOMINAL VISCERAL INNERVATION AND THE EMETIC REFLEX : PATHWAYS, PHARMACOLOGY AND PLASTICITY. CAN J PHARMACOL 1990; 68 : 325-45.

13 SORBE B. 5-HT₃ RECEPTOR ANTAGONIST AS ANTIEMETIC AGENT IN CANCER CHEMOTHERAPY. EXP OPIN INVEST DRUGS 1996; 5 : 389-407.

14 BARNES NM, BARRY JM, COSTALL B. ANTAGONISM BY PARACHLOROPHENYLALINE OF CISPLATIN-INDUCED EMESIS. BR J PHARMACOL 1987 ; 92(SUPPL) : 649.

15 CUBEDDU LX, HOFFMANN IS, FUENMAYOR NT, FINN AL. EFFICACY OF ONDANSETRON (GR38032F) AND THE ROLE OF SEROTONIN IN CISPLATIN-INDUCED NAUSEA AND VOMITING. N ENGL J MED 1990 ; 322 : 810-816

16 GIL LEMUS MA. EMESIS INDUCIDA POR CITOSTÁTICOS. ANTIEMÉTICOS : REVISIÓN FARMACOLÓGICA Y MECANISMOS DE ACCIÓN. FARM CLÍN 1990 ; 7: 18-27.

Quando una persona deve eseguire la chemioterapia agli operatori è dato l'incarico di spiegare i vari effetti avversi della terapia, la suddivisione che viene fatta in tre tipologie di emesi si basa sulla manifestazione temporale dei sintomi:

- Emesi acuta: Rappresenta la nausea e vomito che si manifestano nelle prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia. molte volte può capitare alla persona di avere nausea e vomito anche nel momento in cui viene somministrata la terapia.

- Emesi ritardata: Rappresenta la nausea e il vomito che si osservano dopo le prime 24 ore dal trattamento chemioterapico. Esso può persistere per diversi giorni (raggiunge generalmente un picco in terza giornata dalla Terapia e si riduce gradualmente in 5-6 giorni). La nausea persistente è più comune del vomito dopo il trattamento e sembra rispondere meno bene alla terapia antiemetica, e quindi l'impegno del paziente, sul controllo del suo stato nutrizionale e sul calo ponderale è importante per la valutazione clinica dello stato fisico della persona. L'emesi tardiva non è limitata alla terapia eseguita con cisplatino, ma è osservata anche in trattamenti che non lo comprendono, ma a base di farmaci alchilanti ad alte dosi.

- Emesi anticipatoria: E' rappresentata da un riflesso incondizionato che avviene, in pazienti con precedente esperienza d'emesi acuta e ritardata, prima della somministrazione dei cicli successivi di chemioterapia. E' scatenata dalla vista e dagli odori degli ambienti oncologici associati alla chemioterapia. Circa il 20% dei pazienti fanno una esperienza con i sintomi anticipatori di cui la nausea è la più frequente. I soggetti maggiormente a rischio sono persone che

hanno avuto un passato con nausea e vomito post-terapico da moderato ad alto, chi è particolarmente ansioso e in giovane età. Molte volte queste reazioni vengono scatenate da stimoli ambientali particolari che possono includere: odori di disinfettanti o di “Ospedale”, colori riferibili ai farmaci, può anche scatenarsi dalla visione del personale coinvolto nella somministrazione. In alcune persone le alterazioni del gusto e quindi il non saper più associare il gusto al riconoscimento visivo di specifici alimenti, ma anche il tragitto che conduce una persona molte volte induce una sensazione di nausea e molte altre condizioni che inducono la persona verso uno stato ansiogeno continuo.

Il tipo d'agente chemioterapico è certamente il principale determinante del tipo d'emesi. Esiste una classificazione dei farmaci chemioterapici in base al loro potere emetizzante (tabella 1). L'incidenza e la gravità della nausea e del vomito sono correlate al potere emetogeno del farmaco, l'associazione di più farmaci chemioterapici, il loro dosaggio, la via di somministrazione, allo schema di somministrazione, alla velocità d'infusione, all'ora di somministrazione le caratteristiche del paziente. La conoscenza dell'insorgenza e della durata dei sintomi correlati ai singoli farmaci e alla polichemioterapia è essenziale per la programmazione della terapia antiemetica.

Aspetti clinici

Nausea è di norma riferita soggettivamente dai pazienti che la sperimentano, anche se quando è grave comporta una sintomatologia obiettiva e quantificabile anche dall'operatore. Il vomito, può e deve essere misurato o quantificato obiettivamente dal paziente, questo parametro può darci comunque informazioni su possibili effetti collaterali secondari ad un'emesi protratta nel

tempo. E' infatti consigliabile al paziente in cura presso un centro di day-hospital di controllare il proprio bilancio idrico, dal momento che il paziente alla fine del trattamento tornerà alla propria abitazione. La registrazione del peso e il controllo dell'alimentazione può fornirci così dati clinici, per il monitoraggio dei pazienti non completamente protetti dalla nausea chemio-indotta. La misura della sintomatologia soggettiva è raccomandata per documentare la risposta del paziente e per fornire una documentazione per la rivalutazione per le terapie successive. L'utilizzo di scale quantitative aiutano anche al paziente dando una percezione oggettiva dei sintomi. La nausea e il vomito hanno effetti debilitanti sulle condizioni generali del paziente, se in particolare questi effetti durano a lungo e in persone già debilitate fisicamente. Gli aspetti importanti da monitorare sono essenzialmente tre: il bilancio calorico, lo stato nutrizionale e il bilancio idroelettrolitico.

Durante l'atto del vomito aumenta, come si è già detto, il lavoro del sistema cardiovascolare. Durante la nausea e il vomito, la persona, non trattiene il cibo normalmente ingerito ma viene compromesso anche il normale appetito. Infatti, l'apporto calorico risulta inferiore alle necessità nel periodo in cui i processi di cicatrizzazione e di riparazione sono più attivi, oltretutto i pazienti malnutriti rispondono meno alla chemioterapia e sono più esposti ai suoi effetti collaterali. Il vomito interferisce anche con l'assunzione della terapia per o.s. con conseguenze spesso importanti. Un altro parametro importante da tenere sotto stretto controllo è il bilancio idroelettrolitico, perché la nausea e il vomito persistenti possono portare a squilibri elettrolitici importanti. L'alcalosi metabolica provoca ipopotassiemia e disidratazione con conseguenze

nutrizionali, fisiologiche ed emotive. La disidratazione può incrementare la nefrotossicità di alcuni farmaci. E' importante tenere un bilancio idrico, prendendo nota del momento d'insorgenza del vomito, della frequenza e dell'intensità con i quali avvengono questi episodi emetici. Nel caso in cui il paziente si trovi in ambulatorio è opportuno che si preveda: un ambiente calmo ed accogliente, evitare odori o visioni spiacevoli, ventilare bene l'ambiente, fornire una fonte adeguata di distrazione, se necessario utilizzare farmaci ansiolitici e sedativi, tenere un catino nelle vicinanze ma fuori dalla vista, somministrare una terapia antiemetica per il vomito acuto e tardivo. Per quanto riguarda i bambini ai quali viene somministrata una chemioterapia è stato dimostrato che più giovane è il bambino e minore è l'incidenza di nausea e vomito a parità di dose di chemioterapia. Inoltre più giovane è il bambino più veloce sarà la sua ripresa delle attività normali. Il vomito anticipatorio di solito non si verifica prima dei nove anni, e quando compare viene trattato come quello degli adulti, anche in età pediatrica l'utilizzo dei 5-HT₃, sono risultati i più attivi per combattere gli effetti collaterali da chemio-indotti.

TABELLA 1. POTENZIALE EMETOGENO DEI FARMACI
ANTITUMORALI

MASCC		ASCO	
GRADO	FARMACO	GRADO	FARMACO
Alto	Cisplatino $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ Mecloretamina Streptozocina Ciclofosfamide $> 1500 \text{ mg/m}^2$ Carmustina $> 250 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazina	Alto: cisplatino	Cisplatino
Alto-moderato	Cisplatino $< 50 \text{ mg/m}^2$ Citarabina $> 1 \text{ gr/m}^2$ Carboplatino Ifosfamide Carmustina $\leq 250 \text{ mg/m}^2$ Exametilmelamina (orale) Ciclofosfamide $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ Adriamicina Epirubicina Topotecan Irinotecan	Alto: non Cisplatin o	Dacarbazina Actinomicina-D Mecloretamina Streptozocina Exametilmelamina Carboplatino Ciclofosfamide Lomustina Carmustina Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina

	Procarbazina (orale) Metotrexate > 250 mg/m ² Ciclofosfamide (orale) Mitoxantrone		Idarubicina Citarabina Ifosfamide
Moderato-basso	Docetaxel Paclitaxel Etoposide Metotrexate >50 mg e <250 mg/m ² Mitomicina Gemcitabina Fluorouracile < 1000 mg/m ²	Intermedio	Irinotecan Mitoxantrone Paclitaxel Docetaxel Mitomicina Topotecan Gemcitabina Etoposide Teniposide
Basso	Bleomicina Busulfano Clorambucil (orale) 2-Clorodeossiadenosina Fludarabina Idrossiurea Metotrexate ≤ 50 mg/m ² L-Fenilalanina mostarda (orale) 6-Tioguanina (orale) Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Basso	Vinorelbina Fluorouracile Metotrexate 6-Tioguanina Mercaptopurina Bleomicina L-Asparaginasi Vindesina Vinblastina Vincristina Busulfano Clorambucil Idrossiurea Fludarabina 2Clorodeossiadenosina

CAPITOLO 2

LE TERAPIE: ANTIBLASTICA E ANTIEMETICA

Chemioterapici: Quasi tutti i farmaci chemioterapici attualmente disponibili distruggono le cellule del cancro bloccando la sintesi del DNA o altre funzioni del ciclo cellulare.

Le sostanze che generalmente sono impiegate in chemioterapia sono: gli agenti alchilanti, gli antimetabolizzanti, gli alcaloidi vegetali, gli antibiotici antitumorali, e gli ormoni steroidei. Ciascuna medicina è classificata in base al suo effetto sul ciclo cellulare.

Gli agenti alchilanti si legano al DNA della cellula impedendone la duplicazione e uccidendola. Gli agenti alchilanti possono essere usati nel trattamento della leucemia cronica, della malattia di Hodgkin, dei linfomi, e dei carcinomi del polmone, della mammella, della prostata ed e dell'ovaia. Il Cyclophosphamide è un esempio di un agente alchilante usato.

Il Nitrosoureas agisce similmente agli agenti alchilanti ed inoltre inibisce la riparazione del DNA , (che spesso è danneggiato durante la duplicazione della divisione cellulare), favorendo in tal modo la morte delle cellule tumorali. Questi agenti sono in grado di raggiungere il cervello, che ha una protezione naturale contro molti farmaci chemioterapici, e sono perciò utilizzati per trattare tumori cerebrali, linfomi, melanomi multipli, e melanomi maligni. Carmustatina (BCNU) e lomustatina (CCNU) sono medicine di questa categoria.

Gli antimetabolizzanti bloccano la crescita della cellula inibendo la sintesi del DNA. Una volta entrati nella cellula gli

antimetabolizzanti n'arrestano lo sviluppo normale e la riproduzione. Tutte le medicine di questa categoria attaccano la cellula durante la fase "S" del ciclo cellulare. Gli antimetabolizzanti possono essere usati nel trattamento delle leucemie acute e croniche, dei carcinomi, e d'alcuni tumori del tratto gastrointestinale, della mammella e dell'ovaia. Esempi di antimetabolizzanti comunemente utilizzati sono 6-mercaptopurina e 5-fluorouracile (5FU).

Gli antibiotici antitumorali sono un diverso genere di farmaco. In genere, agiscono legandosi con il DNA ed inibendo la sintesi dell' RNA. Questi agenti sono molto usati nel trattamento di una varietà di tumori. I farmaci comunemente usati in questo gruppo sono la doxorubicina Adriamicina, mitomicina-C e bleomicina.

Gli alcaloidi vegetali sono agenti antitumorali estratti dalle piante. Queste sostanze agiscono specificamente per bloccare divisione della cellula durante la mitosi (fase M del ciclo cellulare). Sono comunemente utilizzati nel trattamento di leucemie e di linfoblastoma acuti, dei linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, neuroblastomi, tumori di Wilms, e neoplasie del polmone, della mammella e dei testicoli. La vincristina e la vinblastina sono farmaci di questo gruppo comunemente usati.

Gli ormoni steroidei includono gli adrenocorticosteroidi, gli estrogeni, gli antiestrogeni, i progesteronici, e gli androgeni. Il loro meccanismo specifico d'azione non è chiaro, gli ormoni steroidei rallentano la crescita d'alcuni tumori ormone-dipendenti. Il Tamoxifene per esempio è utilizzato per la terapia del tumore della mammella dipendente dagli estrogeni.

Inoltre, esistono altri farmaci antitumorali i cui meccanismi d'azione non permettono una descrizione semplice.

Antiemetici: Nel caso dell'emesi indotta da chemioterapia antitumorale, la somministrazione dei farmaci antiemetici dovrebbe essere protratta per un periodo di 24-36 ore dopo l'esposizione all'agente emetogeno. Alcuni farmaci chemioterapici inducono molti più effetti collaterali di altri, per questo che le linee guida sono state scritte in modo tale da prevedere approcci terapeutici diversi, in base al loro potere emetizzante, sia da soli sia in associazione, ora di seguito riporterò una breve trattazione delle classi di farmaci più comunemente usate per combattere la nausea e il vomito causati da chemioterapia.

Fenotiazine Moertel e colleghi nel 1963 realizzarono una sperimentazione clinica nella quale dimostrarono l'utilità delle fenotiazine rispetto al vomito indotto dal fluoracile, riconosciuto come il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'emesi fino agli anni 80. Ha un'alta affinità per i recettori dopamminergici (D2). Il blocco di questo recettore al livello dell'area postrema è il meccanismo che spiega la sua attività antiemetica, determinando anche una depressione del CV, e il suo effetto sedante inibisce lo stimolo eccitatorio che proviene dalla corteccia o dal sistema limbico¹⁷. Si è scoperto che la dopamina può attivare occasionalmente il vomito attivando i neurorecettori della CTZ, e d'altra parte, bloccando i D2 hanno la qualità antiemetica. In vari studi si è notato come la dopamina sia implicata come neurotrasmettitore nello sviluppo dell'azione emetica. Nelle fenotiazine si osserva una correlazione tra l'intensità del blocco e l'efficacia.¹⁸ Si riconoscono due gruppi con caratteristiche proprie : il piperazinico e l'alifatico. Le

fenotiazine rappresentate nel primo gruppo: la tietilperazina e la perfenezina danno con maggior frequenza reazioni extrapiramidali, mentre clorpromazina, del secondo gruppo, dà più frequentemente ipotensione e sedazione come effetti avversi più comuni.¹⁵ In relazione con la sua efficacia antiemetica, qualcuno considera che le piperazine sono più efficaci⁷, mentre altri argomentano che la differenza osservata non è significativa¹⁵. Uno studio controllato ha dimostrato l'esistenza di questa differenza⁶. Oggi giorno il loro livello d'efficace è modesto, possono essere utilizzate come adiuvanti nel potenziare l'azione antiemetica d'altri agenti.

Butirrofenoni e derivati.

All'interno della famiglia dei butirrofenoni si riconoscono due sostanze con attività antiemetica: l'aloferidolo e il droperidolo. Il loro meccanismo d'azione è simile alle fentiazine. Anche se non ampiamente usati possono essere usati come adiuvanti nel controllo dell'emesi causata da chemioterapia altamente emetogena¹⁹. Il domperidone è un derivato dei butirrofenoni con un meccanismo d'azione simile. Si utilizza in oncologia pediatrica per le sue proprietà di attraversare meno la barriera ematoencefalica, la quale diminuisce la possibilità di creare effetti extrapiramidali, tuttavia, il farmaco in preparazione

¹⁹ GRUNBERG SM, GALA KV, LAMPENFELD M. COMPARISON OF THE ANTIEMETIC EFFECTS OF HIGH-DOSE INTRAVENOUS METOCLOPRAMIDE AND HIGH-DOSE INTRAVENOUS HALOPERIDOL IN A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CROSSOVER STUDY. *J CLIN ONCOL* 1984 ; 2 : 782-787.

iniettabile fu ritirato dal mercato per i suoi effetti secondari sul SNC e sul sistema cardiovascolare²⁰.

Benzamidi.

Gli effetti antiemetici d'alte dosi di metoclopramide furono studiati alla fine degli anni 70, dimostrando la sua efficienza e superiorità rispetto alla proclorperazina.²¹ Gralla e i suoi collaboratori furono i primi a pubblicare uno studio sui pazienti che dimostrò la massima efficacia del farmaco, specialmente con dosi di 2mg/Kg di peso.²² La metoclopramide è un antagonista dopaminergico delle benzoamidi e impiega la sua azione antiemetica, tanto a livello centrale che periferico.²³ Andando a bloccare i recettori D2 dell'area postrema¹⁵, per farlo potrebbe andare a livello del CV²⁴. Studi più recenti hanno dimostrato che ad elevate dosi antagonizza i recettori 5-HT₃ nel tratto gastrointestinale e nel SNC²⁵. I suoi principali inconvenienti sono i numerosi effetti extrapiramidali che avvengono in quanto il blocco dopaminergico non è selettivo ma è a livello indistinto nel sistema centrale. Il suo uso come antiemetico nel controllo della nausea e del vomito associato a chemioterapia, ha aumentato parallelamente al numero dei rapporti di neurotossicità, anche un

²⁰ DUPUIS L, CHAN HSL, LACEY CH, MCBRIDE J. THE MANAGEMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING IN CHILDREN. CAN J HOSP PHARM 1986 ; 39 : 38-39.
- MSBORNE RJ, SLAVIN ML, HUNTER RW, HELMER J. CARDIOTOXICITY OF INTRAVENOUS DOMPERIDONE. LANCET. 1985; 2: 385

²¹ GYLIS JA, DORAN KM, BUYNISKI JP. ANTAGONISM OF CISPLATIN INDUCED EMESIS IN THE DOG. RES COMMUN CHEM PHATOL PHARMACOL 1979 ; 23 : 61-68.

²² GRALLA RJ, HRI LM, PISKO S. ANTIEMETIC EFFICACY OF HIGH DOSE METOCLOPRAMIDE : RANDOMIZED TRIALS WITH PLACEBO AND PROCHLORPERAZINE IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING . NEW ENGL J MED 1981 ; 305 : 905-909

²³ BILLET AL, SALLAN SE. ANTIEMETICS IN CHILDREN RECEIVING CANCER CHEMOTHERAPY. SUPPORT CARE CANCER 1994; 2 : 279-285.

²⁴ GRALLA RJ. METOCLOPRAMIDE : A REVIEW OF ANTIEMETIC TRIALS. DRUGS 1983 ; 1 (SUPPL) : 63-73.

²⁵ MINER WD, SANGER GJ. INHIBITION OF CISPLATIN-INDUCED VOMITING BY SELECTIVE 5-HYDROXYTRYPTAMINE H-RECEPTOR ANTAGONISM. BR J PHARMACOL 1986 ; 88 : 497-499.

aumento dei tremori in ognuno di questi pazienti²⁶. Con l'obiettivo di diminuire questi effetti avversi è stata data l'alizapride, una benzadiazina che fino a questo momento non ha provato la sua efficacia che possiede la Metoclopramide²⁷.

La Metoclopramide è il farmaco più intensamente studiato nel controllo dell'emesi provocata dalla chemioterapia antitumorale, continuando ad essere la terapia d'elezione e la base per stabilire diverse combinazioni antiemetiche.

Anticolinergici e antistaminici.

L'anticolinergico scopolamina è un'antiemetico di sicura utilità. Esegue un'azione centrale che sopprime il fastidio e i primi sintomi di nausea, però il suo tempo d'azione è breve. E' questo che limita il suo utilizzo nel trattamento dell'emesi indotta da citostatici. Può anche diminuire gli effetti extrapiramidali causati da altri farmaci, provocando però: xerostomia, ipotensione, difetti dell'accomodazione oculare, disorientamento, disturbi della memoria, vertigini, irrequietezza, allucinazioni, confusione e insonnia.

Gli antistaminici non sono considerati antiemetici effettivi per nausea e il vomito causato dalla chemioterapia, però si può utilizzare per sedare leggermente il paziente ansioso e per prevenire le reazioni extrapiramidali²¹. Tuttavia uno studio prospettico che investigò l'efficacia della difenildramina come adiuvante antiemetico quando si usa con la metoclopramide, mostrò che la combinazione indusse una maggiore sedazione ma non diede una protezione assoluta contro le reazioni

²⁶ MILLER LG, JANKOVIC J. METOCLOPRAMIDE-INDUCED MOVEMENT DISORDERS. CLINICAL FINDINGS WITH REVIEW OF THE LITERATURE. *ARCH INTER MED* 1989 ; 149 : 2486-2492.

²⁷ CAJARAVILLE G, CASTRO I, TAMÉS MJ. ONCOLOGÍA. *FARMACIA HOSPITALARIA*. 1993 ; 794-

extrapiramidali presentate²⁸. Si è trovato l'esistenza di recettori istaminergici nel sistema nervoso centrale relazionati al processo emetico, anche se non sembra essere l'istamina un neurotrasmettitore di grande importanza nel processo, questo è provato anche dal fatto che gli antistaminici non sono potenti antiemetici.

Benzodiazepine.

Il lorazepam è una benzodiazepina utilizzata nel trattamento della nausea e del vomito anticipatorio, sopra tutto in combinazione con altri antiemetici, perché provoca ansiolisi e amnesia anterograda²⁹. Il suo effettivo meccanismo d'azione non si conosce, però si postula che sopprime gli impulsi delle strutture cerebrali al CV²⁵. Associato a Metoclopramide, ondasetron o desametasone, da eccellenti risultati.

Corticosteroidi

Il primo studio sul potenziale antiemetico dei corticosteroidi è stato realizzato nella scorsa decade e da allora le linee guida gli includono. Si postula che la loro azione si attua interferendo nei processi mediati dalle prostaglandinine nelle cellule gliali²⁷ o riducendo la velocità di ricambio della 5-HT nel sistema

²⁸ TSAVARIS N, ZAMANIS N, ZINELIS A, TSOUTSOS E, MYLONAKIS N, BACCOYANNIS C. DIPHENHYDRAMINE FOR NAUSEA AND VOMITING RELATED TO CANCER CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN, *J. PAIN SYMPTOM MANAGE* 1991 ; 6 : 461-465.

²⁹ DODDS LJ. THE CONTROL OF CANCER CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING. *J CLINICAL HOSP PHARMACOL.* 1985; 10 : 143-166.

²⁸ SORBE B, HOGBERG T, HIMMELMANN A, SCHMIDT M, RAISANEN I, STOCKMEYER M, ET AL. EFFICACY AND TOLERABILITY OF TROPISETRON IN COMPARISON WITH A COMBINATION OF TROPISETRON AND DEXAMETHASONE IN THE CONTROL OF NAUSEA AND VOMITING INDUCED BY CISPLATIN-CONTAINING CHEMOTHERAPY. *EUR J CANCER* 1994 ; 30 A : 629-634.
- NAN BELLE SJ, COCQUYT VF, BLEIBERG H, CANON JL, BUYSE M, HULSTAERT F, ET AL. OPTIMAL COMBINATION THERAPY WITH NAVOBAN (TROPISETRON) IN PATIENTS WITH INCOMPLETE CONTROL OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING. *ANTICANCER DRUGS* 1995 ; 6 (SUPPL) : 22-30.

³⁰ SMITH DB, NEWLANDS ES, RUSTIN GJS. COMPARISON OF ONDANSETRON AND ONDANSETRON PLUS DEXAMETHASONE AS ANTIEMETIC PROPHYLAXIS DURING CISPLATIN-CONTAINING CHEMOTHERAPY. *LANCET* 1991 ; 338 : 487-498.

nervoso¹⁵.Oltre tutto si è scoperto che diminuisce la permeabilità della BHE, limitando così la penetrazione degli agenti emetizzanti. L'azione euforizzante che hanno i corticosteroidi può disimpegnare il cervello dalla percezione del paziente rispetto al vomito²⁵. L'esistenza di teorie che risultano controtendenti dimostra che il meccanismo d'azione antiemetica di questo farmaco non è stata ancora chiarita ed è uno dei punti che dovranno essere chiariti, soprattutto perché permetterà di avvicinarsi al complesso meccanismo dell'emesi ritardata.

Diversi tipi di studi hanno dimostrato la sua efficacia, specialmente del desametasone nel controllo dell'emesi indotta per citostatici³², infatti nella terapia moderatamente emetogena, il desametasone ha avuto un'efficacia come l'ondansetron nel controllo dell'emesi acuta e ritardata. Nel caso speciale della nausea ritardata , un maggior numero di pazienti sono stati controllati con il corticosteroide³³.Alcuni autori segnalano che sono adiuvanti molto efficaci^{8,25}, mentre altri riconoscono l'alta efficacia antiemetica in monoterapia³⁴ e in combinazione altri farmaci^{8,35}.

I corticosteroidi continueranno per lungo tempo ad essere i principali adiuvanti nel controllo dell'emesi indotta dal trattamento antineoplastico. Risulta interessante apprezzare che

³⁴ JONES AL, HILL AS, SOUKOP M, HUTCHCON AW, CASSIDY J, KAYE SB, ET AL . COMPARISON OF DEXAMETHASONE AND ONDANSETRON IN THE PROPHYLAXIS OF EMESIS INDUCED BY MODERATELY EMETOGENIC CHEMOTHERAPY. *LANCET* 1991 ; 338 : 483-487

³⁵ BRUERA DE, ROCA E, CEDASO L, CHACON R, ESTEVEZ R. IMPROVED CONTROL OF CHEMOTHERAPY INDUCED EMESIS BY ADDITION OF DEXAMETHASONE TO METOCLOPRAMIDE IN PATIENTS RESISTANT TO METOCLOPRAMIDE. *CANCER TREAT REP* 1983 ; 67 : 381-383

questo farmaco , prima di scoprire i suoi effetti sulla nausea era utilizzato per il controllo del dolore ed era inserito nello schema chemioterapico.

Antagonisti selettivi dei recettori 5-HT₃.

La scoperta che da alte dosi di metoclopramide si potevano bloccare i recettori 5-HT₃, hanno condotto alla sintesi e scoperta dei nuovi antagonisti di questo sottotipo di recettori serotoninergici, che hanno riscosso molta simpatia grazie alla loro alta potenza ed eccellente tolleranza. Questo antiemetico, a differenza dei tradizionali, non hanno affinità per i recettori adrenergici, dopaminergici, benzodiazepinici o altri sotto tipi di recettori 5-HT³⁶ ed esistono evidenze che dimostrano come possono bloccare l'emesi indotta dal cisplatino competendo con i recettori di tipo 3 della 5-HT, localizzati nel pareti dell'intestino e anche a livello celebrale³⁷. L'efficacia del ondasetron, tropisetron e granisetron, i rappresentanti più studiati del gruppo, sono stati studiati anche per la prevenzione dell'emesi acuta provocata dalla terapia antineoplastica altamente emetogena¹⁴⁻³⁵, ottenendo un'alta protezione contro la nausea e il vomito. Si è anche studiato il suo potenziale antiemetico durante i cicli di chemioterapia³⁸.

³⁶ VAN WIJNGAARDEN I, TULP MTH, SANDIJN W. THE CONCEPT OF SELECTIVITY IN 5-HT RECEPTOR RESEARCH. *EUR J PHARMACOL* 1990 ; 188 : 301-312.
- AEE CR, GREG L, MCTAVISH P. MCTAVISH D. TROPISETRON. A REVIEW OF ITS PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETICS PROPERTIES, AND THERAPEUTICAL POTENTIAL AS AN ANTIEMETIC. *DRUGS* 1993 ;46 : 925-943.

³⁷ Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1969-1975.

³⁸ Einhorn LH, Nagy C, Werner K. Ondansetron : a new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 731-735.
Blijham GH. On behalf of the granisetron study group : does the granisetron remain effective over multiple cycles ?. *Eur. J Cancer Clin Oncol* 1992 ; 28 A (Suppl1) : 17-21.

Tuttavia, sembra che sia poco efficace nel trattamento dell'emesi ritardata³⁹, e questo è spiegabile perché postuliamo che i processi dei meccanismi dall'emesi acuta siano diversi. I risultati delle prove provano che comparato alla metoclopramide ha uguale efficacia nel controllo del vomito e minore per il controllo della nausea ma soprattutto è preferito perché ha minori effetti collaterali³⁷.

Gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ hanno costituito un importante stimolo nella ricerca d'antiemetici specifici d'alta potenza e con basse reazioni collaterali.

Cannabinoidi.

A partire dagli anni settanta, anni in cui il consumo 'voluttuario' della cannabis iniziò a diffondersi in ampie fasce della popolazione, cominciarono ad emergere le prime testimonianze di pazienti che riferivano che la inalazione di derivati della cannabis li aiutava a controllare la nausea e il vomito causati dalla chemioterapia.

Queste esperienze aneddotiche, divenute sempre più numerose, diedero impulso ad alcune verifiche sperimentali, nelle quali l'efficacia antiemetica del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) veniva messa a confronto, con rigorosa metodologia scientifica, con quella dei farmaci convenzionali o di un placebo. I risultati di questi studi, pubblicati a partire dal 1979, erano tutti concordi nel confermare che i cannabinoidi risultavano più efficaci delle terapie convenzionali⁴⁰.

³⁹ De Mulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin induced nausea and vomiting. *Ann Int Med* 1990 ; 113 : 834-840 .

⁴⁰ Chang AE et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med* 1979; 91: 819-824.
-Frytak S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med* 1979;91:825-30.

Il dato è stato confermato nei successivi anni ottanta in numerosi altri studi⁴¹. Una revisione sistematica pubblicata recentemente sull'autorevole rivista medica British Medical Journal ⁴², ha passato in rassegna tutti gli studi pubblicati sull'argomento e ne ha selezionati almeno trenta che rispondono a criteri di estremo rigore scientifico, coinvolgenti circa millequattrocento pazienti. In tutti questi studi l'efficacia antiemetica dei cannabinoidi è risultata superiore a quella dei farmaci convenzionali (proclorperazina, metoclopramide, clorpromazina, tietilperazina, aloperidolo, domperidone e alizapride).

A seguito di tali indiscutibilievidenze, la severissima Food and Drug Administration (FDA), l'organo statunitense deputato al controllo sui farmaci, ha autorizzato, a partire dal 1985, l'immissione in commercio di un analogo sintetico del THC, il dronabinol (nome commerciale Marinol®), con questa specifica indicazione. Un altro cannabinoide sintetico, il nabilone (nome commerciale Cesamet®), fu di lì a poco autorizzato al commercio in Gran Bretagna. Attualmente tali farmaci sono comunemente reperibili anche in Canada, Belgio, Germania, Olanda, Svizzera, Israele e Sud Africa.

-Herman TS et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1979; 300: 1295-1297.

-Kluin-Neleman JC, Neleman FA, Meuwissen O, Maes R. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy; a double blind cross-over trial against placebo. Vet Hum Toxicol 1979; 21: 228-240.

⁴¹ - Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG, et al. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. Cancer Treat Rep 1984; 68: 163-172.

- Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. Life Sciences 1995;56:2097-2102

- Lane M, Smith FE, Sullivan RA, Plasse TF. Dronabinol and prochlorperazine alone and in combination as antiemetic agents for cancer chemotherapy. Am J Clin Oncol 1990; 13: 480-484

⁴² M.R. Tramèr et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ, 323 (2001):16-24

Un gruppo di ricercatori statunitensi ha recentemente chiarito i presupposti razionali delle proprietà antiemetiche dei cannabinoidi. Gli autori di questo studio hanno dimostrato che i cannabinoidi endogeni hanno un ruolo di primo piano nella modulazione delle aree del cervello deputate al controllo del vomito. I derivati della cannabis, sia quelli naturali che quelli sintetici, agiscono stimolando i recettori CB1 presenti in queste aree ⁴³. I farmaci 5-HT₃-antagonisti come l'ondansetron sono considerati i più efficaci farmaci per trattare nausea e vomito indotti da chemioterapia dei tumori. I cannabinoidi naturali THC e CBD presentano anch'essi notoriamente questo effetto. L'efficacia relativa e combinata di questi farmaci nella soppressione del vomito indotto dal cisplatino è stata indagata nei topi.

I ricercatori della Wilfrid Laurier University di Waterloo, Canada, hanno dimostrato che l'ondansetron e il THC sopprimono entrambi in misura dose-dipendente il vomito e i conati di vomito provocati dal cisplatino nei topi. In più, un pretrattamento combinato dei due farmaci a dosi che da sole erano inefficaci sopprimono completamente sia il vomito che i conati. Questa sperimentazione nell'animale mostra che i cannabinoidi possono essere di giovamento nel sopprimere la nausea e il vomito non controllati dai soli 5-HT₃ antagonisti⁴⁴.

⁴³ Darmani NA. Delta(9)-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB(1) receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A. *Neuropsychopharmacology* 2001 Feb;24(2):198-203

⁴⁴ Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P, Mechoulam R. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl)* 2004 Jan 22,

Il 5 Settembre 2000 la General Hydroponics, una azienda californiana, ha ottenuto una licenza dall'US Patent and Trademark Office per la realizzazione di un sistema di somministrazione transdermica di cannabinoidi, in pratica un "cerotto" che rilascia cannabinoidi nella circolazione sanguigna attraverso la pelle.

Nei test eseguiti il "cerotto" e' stato applicato alla superficie inferiore del polso. L'effetto farmacologico inizia a manifestarsi in circa 10 minuti e si protrae per 4-6 ore.

Questa particolare modalita' di somministrazione dei cannabinoidi puo' risultare particolarmente utile nei pazienti con tumori in chemioterapia, che a causa della nausea e del vomito hanno difficolta' a trattenere i preparati in pillole. Questa è la ragione per cui nel 2000 l'American Cancer Society ha finanziato ricerche per determinare se un cerotto al THC possa essere usato come metodo alternativo e piu' efficace, per offrire i benefici effetti dei cannabinoidi ai pazienti che soffrono di nausea, vomito e altri effetti collaterali provocati dalla chemioterapia.

"Battersi contro questo uso medico della marijuana vuol dire combattere la stessa ricerca scientifica." ha dichiarato Paul M. Hyman, portavoce della American Cancer Society di New York⁴⁵.

LINEE GUIDA DI PROFILASSI ANTIEMETICA PER PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA SUGGERITE SULLA BASE DI STUDI CLINICI IN CUI DIFFERENTI TRATTAMENTI ANTIEMETICI SONO STATI POSTI A CONFRONTO (TABELLA 2).

⁴⁵ - New York Times del 23 settembre 2000, - Bollettino

PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA INDOTTA DA ALTE DOSI SINGOLE DI CISPLATINO (≥ 50 MG/M²).

La combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone ha dimostrato in almeno due studi doppio cieco una maggiore efficacia (protezione completa dal vomito in circa l'80% dei pazienti) e tollerabilità rispetto alla combinazione di alte dosi di metoclopramide più desametasone, più difenidramina o lorazepam. Inoltre la sua efficacia si mantiene, almeno per quanto riguarda la protezione completa dal vomito, per i primi tre cicli di chemioterapia. Pertanto la combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone è stata finora considerata il trattamento di scelta nella prevenzione del vomito acuto da cisplatino. Tali conclusioni probabilmente valgono anche per la prevenzione dell'emesi acuta da dacarbazina, mecloretamina, streptozocina e nitrosouree anche se tuttora mancano studi clinici controllati.

Recentemente alcuni studi hanno riportato risultati interessanti con l'associazione di un nuovo farmaco, l'aprepitant, un antagonista dei recettori NK1, alla terapia di scelta (un 5-HT₃ antagonista + desametasone)⁴⁶.

Come conseguenza sono stati eseguiti due studi, in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 70 mg/m².

In conclusione, in ambedue gli studi, l'aprepitant, associato all'ondansetron e al desametasone, aumenta significativamente

⁴⁶ Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Support Care Cancer 2001; 9: 350-354.

la protezione antiemetica rispetto alla terapia standard ed è generalmente ben tollerato. Pertanto una combinazione di aprepitant più un 5-HT₃ antagonista e desametasone è attualmente da considerare il trattamento di scelta per prevenire l'emesi acuta da cisplatino La dose ottimale dell'aprepitant (125 mg os 1 ora prima della somministrazione del cisplatino)⁴⁷.

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

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

Infatti, in numerosi studi doppio-cieco controllati i 5-HT₃ antagonisti hanno dimostrato una simile efficacia e tollerabilità.

Recentemente, sono stati riportati, in forma di abstracts, alcuni studi di confronto tra un nuovo 5-HT₃ antagonista con un'emivita molto lunga (circa 40 ore), il palonosetron e l'ondansetron ed il dolasetron. Questi studi, pur riportando differenze nelle protezioni complete dal vomito acuto e ritardato, erano metodologicamente mal pianificati (non associazione con

⁴⁷ 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.

-Warr D, Gralla RJ, Hesketh PJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: 2 randomized, double-blind, placebo controlled trials. Proc. ASCO 2003; 22: 726 (abstr. 2919).

-Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2003; 97: 2290-2300.

il desametasone per prevenire l'emesi acuta o ritardata, molti pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con possibile diversa pregressa incidenza di nausea e vomito tra i diversi trattamenti antiemetici). Pertanto più studi sono necessari per poter affermare che il palonosetron è una reale innovazione terapeutica.

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

Prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino.

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

I 5-HT₃ antagonisti, usati da soli, non si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllo del vomito ritardato indotto da cisplatino. Invece le combinazioni di desametasone (8 mg due volte al giorno nei giorni 2-3 e 4 mg 2 volte al giorno nei giorni 4-5 per via orale o intramuscolare) con metoclopramide (0.5 mg/kg o 20 mg os 4 volte al giorno nei giorni 2-5) o un 5-HT₃ antagonista (ad esempio, ondansetron 8 mg os due volte al giorno nei giorni 2-5) iniziate 24 ore dopo la chemioterapia e per un minimo di 72 ore, si sono dimostrate efficaci e dovrebbero essere considerate il migliore trattamento per prevenire l'emesi ritardata da cisplatino. Nei due studi con l'aprepitant prima riassunti⁴⁴, 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 .

Purtroppo in questi due studi non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da cisplatino che come detto prima è rappresentato da una combinazione di desametasone più metoclopramide o un 5-HT₃ antagonista.

Pertanto per definire il ruolo dell'aprepitant nel controllo del vomito ritardato è necessario eseguire ulteriori studi.

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

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

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

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

In quest'indicazione i 5-HT₃ antagonisti possono essere utilizzati sia per via endovenosa che per via orale. Nella Tabella 4 sono

riportate le dosi e la modalità di somministrazione dei 5-HT₃ antagonisti per via orale ritenute equivalenti.

La dose, la via e la modalità di somministrazione ottimale dei corticosteroidi nella prevenzione dell'emesi acuta da farmaci di alto-moderato potenziale emetogeno è stata determinata da uno studio controllato recentemente pubblicato come abstract⁴⁸.

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

Gli effetti collaterali erano lievi e non significativamente differenti. Pertanto la dose ottimale di desametasone per prevenire l'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni è 8 mg ev immediatamente prima della chemioterapia

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

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

⁴⁸ Roila F, Basurto C, Bosnjak S, et al. Optimal dose of dexamethasone in preventing acute emesis induced by highly-moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, dose-finding study. Proc. ASCO 2003; 22: 729 (abstr. 2930).

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

Uno studio doppio cieco controllato ha dimostrato la necessità di eseguire comunque una profilassi antiemetica per il vomito ritardato in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia di alto-moderato potere emetogeno ⁴⁹. Il farmaco di scelta, almeno per i pazienti che non hanno presentato vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore è il desametasone 4 mg os due volte die nei giorni 2-5 dopo la chemioterapia. Più studi sono invece necessari per identificare il trattamento ottimale nei pazienti con vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore.

PREVENZIONE DELL'EMESI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CISPLATINO A DOSI BASSE E RIPETUTE (20-40 MG/M²/GIORNO PER 3-5 GIORNI).

Una combinazione per via endovenosa di un 5-HT₃ antagonista più desametasone si è dimostrata efficace ed in grado di determinare circa il 55%-83% di protezione completa durante i 3-5 giorni di somministrazione del cisplatino. Tale combinazione si è dimostrata superiore alla metoclopramide ad alte dosi per via endovenosa più desametasone, all'alizapride più desametasone e ad un 5-HT₃ antagonista da solo.

⁴⁹ The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. N Engl J Med 342: 1554, 2000.

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

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

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

PREVENZIONE DELL'EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA CON POTERE EMETOGENO MODERATO-BASSO.

Ad esempio, fluorouracile, methotrexate o basso usando bleomicina, vinblastina, vinorelbina. Purtroppo sono stati eseguiti pochi studi controllati e pertanto è impossibile identificare i pazienti che, sottoposti a tali chemioterapie, richiedono una profilassi antiemetica e quale sia il trattamento antiemetico ottimale. In tali pazienti comunque va somministrata una terapia di salvataggio nel momento in cui presentassero emesi acuta e/o ritardata.

TERAPIA ANTIEMETICA DI SALVATAGGIO E EMESI REFRATTARIA.

Il trattamento antiemetico di salvataggio è quello che viene somministrato, a richiesta del paziente, in presenza di nausea e vomito, nonostante una profilassi antiemetica.

Alcuni studi hanno valutato pazienti con emesi refrattaria, definita come nausea e vomito presente nel precedente ciclo di chemioterapia, ma senza vomito prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio). In due studi randomizzati, la metopimazina ha aumentato l'efficacia dell'ondansetron e dell'ondansetron più metilprednisolone nei pazienti con emesi refrattaria, ma più dati sono necessari prima di poter trarre conclusioni definitive.

Prevenzione dell'emesi anticipatoria.

Insorge solo se il paziente ha sofferto precedentemente di frequente e/o severa nausea e vomito post-chemioterapia. Pertanto, la migliore prevenzione dell'emesi anticipatoria è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia.

I trattamenti farmacologici attualmente disponibili non sono in grado di determinare una protezione completa dalla nausea e dal vomito anticipatorio.

In numerosi studi, tecniche di desensibilizzazione e ipnosi si sono dimostrate efficaci nel prevenire la nausea e il vomito anticipatorio.

Prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia.

Solo pochi studi hanno descritto la storia naturale dell'emesi indotta da alte dosi di chemioterapia.

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

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

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

TABELLA 1 LINEE GUIDA DI PROFILASSI ANTIEMETICA*

CHEMIOTERAPIA	ANTIEMETICI
ALTE DOSI SINGOLE DI CISPLATINO ($\geq 50\text{MG/M}^2$)	
EMESI ACUTA	APREPITANT + 5-HT ₃ ANTAGONISTA + DESAMETASONE
EMESI RITARDATA	- METOCLOPRAMIDE + DESAMETASONE - 5-HT ₃ ANTAGONISTA + DESAMETASONE
DACARBAZINA, MECCLORETAMINA, STREPTOZOTOCINA, NITROSOUREE	
EMESI ACUTA	5-HT ₃ ANTAGONISTA + DESAMETASONE
CHEMIOTERAPIA CON ALTO-MODERATO POTERE EMETOGENO (CICLOFOSFAMIDE, EPIRUBICINA, ADRIAMICINA, CARBOPLATINO)	
EMESI ACUTA	5-HT ₃ ANTAGONISTA + DESAMETASONE
EMESI RITARDATA	DESAMETASONE
DOSI BASSE E RIPETUTE DI CISPLATINO	5-HT ₃ ANTAGONISTA + DESAMETASONE

C.M.F. (CICLOFOSFAMIDE ORALE)	- METOCLOPRAMIDE + DESAMETASONE - 5-HT ₃ ANTAGONISTA
CHEMIOTERAPIA CON MODERATO-BASSO O BASSO POTERE EMETOGENO EMESI ACUTA O RITARDATA	- SOLO COME TERAPIA DI SALVATAGGIO
QUALSIASI CHEMIOTERAPIA EMESI ANTICIPATORIA	- TECNICHE DI DESENSIBILIZZAZIONE - IPNOSI
ALTE DOSI DI CHEMIOTERAPIA EMESI ACUTA	- 5-HT ₃ ANTAGONISTA ± DESAMETASONE

TABELLA 3. DOSE, VIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE DEI 5HT₃ ANTAGONISTI NELLA PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA DA CISPLATINO

FARMACO	DOSE GIORNALIERA	Modalità di SOMMINISTRAZIONE	VI A	LIV ELL O DI PR OV A	FORZ A DELLA RACC OMAN DAZIO NE
ONDANSETRON	8 MG	DOSE	E	I	A

GRANISETRON	24 MG	SINGOLA DOSE SINGOLA	V O. S	II	B
	10 µG/KG	DOSE	E	I	A
	2 MG	SINGOLA DOSE SINGOLA	V O. S	II	B
TROPISETRON	5 MG	DOSE SINGOLA	E V	II	A
DOLASETRON	1.8 MG/KG	DOSE	E	I	A
	200 MG	SINGOLA	V	II	B
		DOSE SINGOLA	O. S.		

TABELLA 4. DOSE E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE
DEI 5HT₃
ANTAGONISTI PER VIA ORALE NELLA PREVENZIONE
DELL'EMESI
DA CHEMIOTERAPIA DI ALTO-MODERATO POTERE
EMETOGENO

FARMACO	DOSE GIORNALIERA	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	Livello di PROVA	FORZA DELLA RACCOMANDA ZIONE
---------	---------------------	---------------------------------	---------------------	------------------------------------

ONDANSETRON	12-16 MG	TID OR BID	I	A
GRANISETRON	2 MG	OD (OR BID)	I	A
TROPISETRON	*	*	*	*
DOLASETRON	100-200 MG	OD	I	A

* DATI DISPONIBILI INSUFFICIENTI;

OD: UNA VOLTA AL GIORNO; BID: DUE VOLTE AL GIORNO; TID: TRE
VOLTE AL GIORNO

CAPITOLO 3

Gestione del paziente con nausea e vomito

Riguardo agli effetti collaterali dei farmaci antitumorali, un documento importante per la professione infermieristica è rappresentato dalle linee guida dell'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Questo documento è stato redatto con la collaborazione dell'ONS- Oncology Nursing Society⁵⁰. Nella parte iniziale spiega brevemente quali sono le tipologie di chemioterapia, con delle considerazioni infermieristiche fondamentali dei vari farmaci citotossici. Il documento illustra quali sono le attenzioni assistenziali nelle varie fasi: nella preparazione, premedicazione, infusione e valutazione degli effetti collaterali dei farmaci.

Questa linea guida dà delle raccomandazioni sulla gestione olistica della persona. Prima di tutto si considera che l'educazione sia una base di partenza per una relazione efficace. L'operatore quindi deve accertarsi del livello di conoscenza e le attese del paziente, prima di illustrare gli effetti collaterali della terapia, perché le esperienze del paziente o quelle di conoscenti possono portare a misconoscenze sulla terapia. Si osserva in alcune persone che hanno avuto delle esperienze con la chemioterapia, tramite amici o familiari una componente ansiosa maggiore, che può poi prevenire la persona verso tutti i

⁵⁰ Oncology Nursing Society (ONS). Chemotherapy and biotherapy: guidelines and recommendations for practice. Pittsburgh (PA): Oncology Nursing Society (ONS); 2001. 226 p

trattamenti. Educare quindi la persona o la famiglia sulla terapia e sugli effetti collaterali, sottolineando l'importanza del monitoraggio, dell'identificazione e dell'intervento. L'operatore sfruttando le sue conoscenze sulla comunicazione può usare strumenti diversi per raggiungere il suo scopo. Nel reparto di day hospital di ematologia ho letto un opuscolo, scritto e redatto dagli infermieri e dai medici, che ha al suo interno, una spiegazione sulla terapia e sugli effetti collaterali e oltretutto ha il pregio di spiegare tutti i passaggi al paziente senza però spaventarlo troppo. Dopodiché quando il paziente ha eseguito la terapia in caso di nausea e vomito l'operatore ne deve determinarne le cause.

L'infermiere deve collaborare anche nella scelta dell'antiemetico appropriato all'agente chemioterapico, nella dose da somministrare tenendo conto del tempo di azione emetizzante dell'antineoplastico.

Prima di iniziare il ciclo le persone sono suddivise in gruppi in dipendenza del rischio associato alla chemioterapia.

Ad alcuni pazienti capita di avere nausea e vomito durante l'infusione, in questi casi l'operatore deve accertarsi che la terapia antiemetica sia stata somministrata, valutandone anche l'adequatezza. In questa situazione è opportuno valutare l'ansia del paziente, lo stadio del tumore e le condizioni generali della persona.

Gli interventi di sostegno psico-sociologico sono vari:

La Musicoterapia, in pratica l'ascolto durante la terapia di musica, ha ridotto significativamente l'incidenza della nausea e del vomito. Questa tecnica usa l'influenza fisiologica e psicologica che poi si riflette sulle risposte emotive, riducendo così la percezione della nausea.

Gli esercizi di respirazione controllata sono efficaci nell'alleviare i sintomi percettivi della nausea. L'operatore spiega alla persona di concentrarsi sugli atti respiratori, di modo che il pensiero ricorrente della nausea e del vomito sia sostituito con il pensiero della respirazione.

L'agopuntura è usata con alcuni successi, questa tecnica sviluppa un massaggio tramite aghi in particolari canali energetici, chiamati meridiani, i quali aumentano l'energia e le emozioni.

La tecnica dell'autocontrollo, in associazione con la terapia farmacologica ha dato buoni risultati. Questa tecnica prevede una sorta di auto ipnosi che prevede un'allenamento costante a più tappe. Iniziare da un progressivo rilassamento dei muscoli per poi continuare con sviluppo della propria immaginazione, distraendosi cognitivamente per infine arrivare ad una desensibilizzazione del corpo.

Nei pazienti con nausea la dieta è una delle strategie fondamentali per ridurre la percezione di questo sintomo. L'infermiere deve promuovere, con l'educazione al paziente, una dieta composta da pasti piccoli e frequenti, consigliando di assumere la terapia prima dei pasti cosicché l'effetto antiemetico sia attivo sia mentre mangia sia subito dopo. Consigliare al paziente di evitare gli alimenti grassi, piccanti o

Altamente salati e suggerire di tentare di mangiare cibi con odori forti, perché si è riscontrata una relazione con la nausea. Nella medicina popolare lo zenzero è conosciuto per la sua influenza nei processi di nausea e vomito. Infatti, si è notato che le persone che ne mangiano hanno sollievo alla nausea⁴⁷. Suggerire inoltre al paziente di mangiare del cibo freddo o gli alimenti a temperatura ambiente perché questi emanano meno odori

rispetto agli alimenti caldi. Determinare insieme alla persona quali misure sono state efficaci nel controllo della nausea e del vomito, per poi ripeterle nelle fasi acute. Nel caso in cui il paziente sia il “cuoco” della famiglia, chiedere se nel periodo di terapia il compito di cucinare possa essere svolto da un altro membro del nucleo familiare. Sugerite al paziente di non mangiare i cibi preferiti il giorno della chemioterapia cosicché non si sviluppi un’avversione per quei cibi. La famiglia e il paziente devono essere informati, insegnando al paziente adulto ad informare il personale se la nausea e vomito persistono per più di 24 ore o nel caso in cui lui o lei si trovassero in difficoltà nell’effettuazione di un bilanciamento idrico. Assicurarsi che una famiglia con un paziente pediatrico sappia che dopo alcune ore di vomito deve essere informato il personale. Nei bambini, appena poche ore di vomito possono causare disidratazione. E’ anche necessario ricordare alle persone di assumere la terapia prima di arrivare in ambulatorio per effettuare il trattamento, ricordandosi che ad alcune persone deve essere ricordato più frequentemente. In alcuni casi è utile ricontattare il paziente dopo 24-48 ore per informarsi sull’effettiva efficacia della terapia antiemetica.

MATERIALI E METODI

I questionari sono stati somministrati nel periodo compreso tra 13-9-2004 al 10-10-2004 a utenti sottoposti a terapia antitumorale presso in tre reparti dell'azienda universitaria ospedaliera di Careggi (day hospital ematologico dell'U. O. di Ematologia, il day-hospital oncologico dell'U. O. Oncologia e il reparto universitario di tecniche chirurgiche applicate alla chirurgia).

Il progetto iniziale prevedeva che la somministrazione avvenisse distribuendo i questionari che sarebbero stati ritirati in un secondo momento, ma la scelta finale è stata quella di somministrare i questionari, aiutando gli utenti alla loro compilazione. Tale scelta ha indubbiamente aumentato i tempi di raccolta dei dati, ma si è resa necessaria per conoscere in modo più approfondito quali fossero le problematiche dei pazienti oncologici, inoltre è garantito che non ci fosse rischio che le domande venissero mal interpretate e non ultimo, questa strategia ha permesso di non perdere dati importanti o di non avere un numero di questionari sufficienti. L'essere stato primo interlocutore con gli utenti "intervistati" mi ha permesso di migliorare "in corso d'opera" lo strumento.

Il questionario mi ha permesso di raccogliere i dati epidemiologici sufficienti per rendere possibile una valutazione dell'incidenza della nausea e del vomito in chemioterapia e quanto questi effetti collaterali possono incidere sulla qualità di vita dei pazienti sottoposti a terapia antitumorale.

Il questionario è stato preceduto dalla presentazione dello stesso con le adeguate motivazioni. (vedi allegato1) Dopo una adeguata spiegazione delle tipologie di domande è stato garantito

all'utente l'anonimato e richiesto allo stesso di rispondere in maniera fedele.

La parte iniziale prevedeva una raccolta dei dati generali (Sesso, l'età, la professione svolta, la scolarità) della persona utili in seguito per poter effettuare una correlazione con alcune domande specifiche. E' stato chiesto inoltre a tutti i pazienti se erano a conoscenza della terapia alla quale erano sottoposti. Ovviamente non si è preteso che dichiarassero i nomi dei farmaci o le abbreviazioni delle polichemioterapie ma semplicemente, questo dato era importante per capire se la persona era a conoscenza che le venisse somministrata terapia chemioterapica. Questo ha permesso di modulare le domande a coloro che dimostravano di non esserne a conoscenza.

Questo dato inseguito è stato correlato al sesso e la scolarità.

Nella terza pagina del questionario sono stati posti quesiti su diversi aspetti della nausea e del vomito e della loro percezione. Il questionario è risultato scorrevole in tutte le sue parti e le risposte facilmente e velocemente annotabili. Nella prima domanda è stato chiesto il numero di cicli effettuati, correlandola con la possibilità d'essere più o meno soggetto alle varie tipologie di nausea. La seconda interrogava le persone sul timore d'avere nausea dopo aver fatto terapia, correlandola in seguito con il sesso e grado di scolarizzazione. La terza domanda chiedeva se la persona avesse sofferto della nausea acuta o del vomito, correlandola con l'incidenza di nausea ritardata in quei pazienti. La quarta domanda era diretta alla valutazione quantitativa del vomito indotto da chemioterapia, chiedendo più precisamente il numero di volte che avevano vomitato. La sesta prevedeva che l'utente attraverso una scala numerica desse un voto alla propria percezione di nausea avendo come riferimento:

0 assenza di nausea e 10 nausea o vomito insopportabili. Questa domanda è stata poi correlata con il sesso, la scolarità e il numero di trattamenti eseguiti. La settima domandava se era stata percepita una nausea anticipatoria, questa l'ho correlata con il sesso, l'età, la scolarità ed i trattamenti effettuati. L'ottava cercava di capire se con gli operatori sanitari esisteva un rapporto empatico professionale, in pratica ho chiesto se nel caso in cui le persone avessero sofferto di nausea o vomito, se n'avessero parlato con i sanitari.

Lo schema della domanda numero nove conteneva un insieme d'attività di vita quotidiana e al paziente era richiesto di enunciare se dopo le terapie riusciva a compierle. Queste attività le ho pensate osservando le basic activity day living (BADL), Instrumental Activity Daily Living (IADL) ,Advanced Activity Daily Living (AADL). Questa serie di domande studia anche altre tipologie d'effetti collaterali della chemioterapia come: astenia, anoressia, alterazioni del gusto, aumento della percezione soggettiva d'alcuni odori e oltre tutto anche la correlazione tra questi con la nausea e il vomito. All'interno della domanda c'è il posto per un colloquio mirato con il paziente per raccogliere notizie utili sulle alterazioni da lui percepite.

L'allegato interrogava solo un piccolo numero di candidati, in pratica coloro che avevano avuto nausea e/o vomito. Era composto da quattro quesiti principali, che poi successivamente si dividevano per raccogliere informazioni con domande aperte. Le domande erano semplici, la prima chiedeva se la persona nel momento in cui aveva nausea o vomito riusciva a mangiare e se sì, quali tipologie di cibo riusciva, doveva o voleva assumere e ovviamente il rapporto con i fluidi. La seconda domanda

chiedeva se per il paziente l'impegno fisico o mentale comportava un qualche miglioramento nella propria gestione della nausea e del vomito a casa. La terza domanda riguardava il rapporto con le medicine alternative che comprendono omeopatia, fitoterapia e i rimedi "casalinghi" ecc; chiedendo anche per quali canali era stato informato e se n'aveva tratto dei giovamenti. La quarta domanda curava l'aspetto delle terapie alternative come pranoterapia, riflessologia e agopuntura, chiedendo anche qui se n'avesse tratto vantaggio e da chi erano state informate sulle potenzialità di queste cure e se ovviamente era seguita da qualche specialista di fiducia. Le risposte all'allegato sono state poi correlate con il sesso, la scolarità e l'età.

RISULTATI.

Il campione studiato è di 60 persone. Questo è composto da 23 donne e 37 uomini, rispettivamente il 38% e il 52%. Sono stati suddivisi anche per età e scolarità. La popolazione è stata così suddivisa: dai 18→35 anni, 36→60 anni ed infine >60 anni. Nel primo gruppo ci sono 6 persone di cui 2 maschi e 4 femmine in tutto il 10% degli intervistati, nel secondo 25 persone di cui 14 maschi e 11 femmine in tutto il 41,6% del campione e nel terzo 29 persone di cui 21 maschi e 8 donne in tutto il 48,3% della popolazione intervistata. 11 intervistati di cui 7 uomini e 4 donne in tutto sono il 18,3% degli intervistati hanno come titolo di studio la licenza elementare, 17 persone di cui 12 uomini e 5 donne il 28 % delle persone intervistate la licenza di scuola media, 25 soggetti di cui 15 uomini e 10 donne cioè il 41,3 % titolo di studio di scuola superiore e 7 persone di cui 4 maschi e 3 donne (11,6 %) hanno dichiarato di possedere una laurea.

Alla domanda “ se sono a conoscenza della terapia”, il dei 60 intervistati 24 (40%) hanno risposto in modo affermativo, dei restanti 36 alcuni hanno dato la loro interpretazione mentre altri più hanno risposto che non ne hanno mai voluto sapere.

Delle 24 persone a conoscenza della terapia la distribuzione tra i sessi è equivalente. Della restante popolazione 25 uomini sono allo scuro dei trattamenti ai quali vengono sottoposti e il restante sono donne.

Tra le persone che sono a conoscenza della diagnosi/terapia alle quali sono sottoposte la maggior parte hanno un titolo di studio compreso tra il diploma di scuola superiore e la laurea (80%). Alla domanda “quanti cicli di terapia ha effettuato” la

popolazione ha risposto in modo disomogeneo dividendo la popolazione in tre gruppi si può notare che nel primo gruppo sono riunite tutte quelle persone che hanno effettuato da 1→5 cicli di terapia, (37) 61% del campione. Nel secondo gruppo sono riunite le persone che hanno eseguito da 6→10 cicli di chemioterapia, (15) 25 %. Nel terzo ed ultimo gruppo sono state raggruppate quelle persone che hanno effettuato un numero di cicli maggiore di 10,(8) 13%.

Analizzando le tipologie di nausea e correlandole ai trattamenti (n° di clicli) si può osservare che nel primo gruppo (1→5) delle 37 persone si è riscontrato che 17 (45%) hanno avuto il timore della nausea dopo il ciclo,18 (48 %) hanno sofferto di nausea acuta, 13 (35%) hanno avuto episodi di vomito, 10 (27%) hanno sofferto di nausea ritardata, 4 (11%) hanno avuto una nausea anticipatoria e di questi 3 (0,8%) ne hanno parlato con gli operatori sanitari. Nel secondo gruppo (6→10) , che composto da 15 persone, è stato calcolato che 5 (33%) hanno avuto timore della nausea, 9 (60%) hanno sofferto di nausea acuta, 5 (33%) hanno avuto episodi emetici, 8 (53%) hanno sofferto di nausea ritardata, 4 (26%) hanno avuto la nausea anticipatoria e 2 di questi ne hanno parlato con gli operatori sanitari. Nel terzo gruppo (<10) che è composto da 8 intervistati, 4 (50%) hanno il timore della nausea, 5 (62%) hanno una nausea acuta nelle prime ore dopo il ciclo, 4 (50%) hanno avuto episodi di emesi, 3 (37%) hanno avuto una nausea ritardata, 3 (37%) hanno avuto una nausea anticipatoria e di questi 2 ne hanno parlato con gli operatori sanitari.

La seconda domanda chiedeva il timore che la persona aveva della nausea, questa è stata correlata con il sesso e il grado di scolarizzazione. In totale sono 24 (40%) le persone che hanno

avuto nausea ritardata di cui 13 sono maschi (35% rispetto al totale degli uomini), 11 sono donne (47%). Rispetto alla scolarizzazione è emerso che il gruppo di persone con scolarità inferiore “elementari” 5 (45%) ne hanno sofferto, le persone con licenza media 7 (41%) , quelle con diploma di maturità 7 (28%) ed coloro che sono in possesso di laurea 5 (71%).

La terza domanda ha valutato l’incidenza della nausea acuta, correlata poi con chi ha sofferto anche di nausea ritardata ed anticipatoria. In totale hanno sofferto di nausea acuta 28 persone (46%) delle quali 16 (57%) hanno sofferto di nausea ritardata e 10 persone (35%) hanno avuto una nausea anticipatoria. Alla quarta hanno risposto negativamente 39 persone (65%). Vedi grafico n°5 Per la sesta domanda si è cercato di trovare delle correlazioni suddividendo il campione in base alla percezione di nausea che hanno avuto. La popolazione è stata divisa in tre gruppi: chi ha percepito la propria nausea come leggera, da 1→3 sulla scala che gli ho proposto nel questionario (domanda 6). In questo gruppo sono 30 cioè il 50% di tutto il campione. Nel secondo gruppo, coloro che hanno classificato la loro nausea come moderata, da 4→7, in questo sono 20 cioè il 33%. Nel terzo gruppo fanno parte persone che hanno classificato la propria nausea come alta, da 8→10, in questo sono 10 cioè il 16% del campione. Questi risultati sono stati in seguito correlati con il sesso, l’età, la scolarità ed i cicli di terapia eseguiti. Vedi grafici n° 1, 2, 3, 4.

La settima domanda riguardava la nausea anticipatoria. Hanno risposto affermativamente 12 persone, di cui 5 donne (41%) e 7 maschi(58%), dei quali 2 sono compresi tra18→35 anni (16%), 7 tra i 36→60 anni (58%) e 3 hanno più di 60anni (42%). Per la ottava domanda hanno risposto affermativamente 7 persone.

LO SCHEMA DELLA DOMANDA NOVE È COMPOSTO DA 13 QUESITI:

1. Quanto torna a casa riesce a compiere queste attività	Si	No
a) Farsi il bagno	54	6
b) Vestirsi	60	0
c) Andare in gabinetto	59	1
d) Riesce a muoversi in casa senza l'aiuto di qualcuno	59	1
e) Riesce a mangiare da solo/a	60	0
f) La nausea e il vomito interferiscono con la sua normale assunzione di cibi?	27	33
g) Riesce ad assumere un pasto completo dopo aver fatto la terapia?	45	15
h) Ha mai percepito un'alterazione del gusto degli alimenti dopo la terapia?	45	15
i) Pensa che questa alterazione possa incidere con la sua nausea e il vomito?	10	50
j) Svolge un lavoro a tempo pieno	31	29
k) Andare al cinema, in chiesa, a un incontro o da amici	16	44
l) Salire e scendere due piani di scale	50	10
m) Cosa le fa maggiormente percepire la nausea o scatenare il vomito? _____(es odori forti, profumi, odore dell'ospedale)	27	33

Le ultime quattro domande (allegati) sono stati correlati con sesso, l'età e la scolarità. Agli allegati hanno risposto 34 persone di cui 19 maschi (56%) e 15 femmine (44%) di cui 7 sono di età compresa tra 18→35 anni (20%), 18 sono compresi tra 36→60 (52%) e 9 hanno più di 60 anni (26%). Rispetto alla scolarità si ha che 6 persone hanno la licenza elementare (17%), 9 hanno la licenza media (26%), 13 hanno il diploma superiore (38%) e 6 sono universitari (17%). Le tabelle che seguono riportano i risultati ottenuti.

Hanno risposto alle quattro domande nel seguente modo.

Rispetto al sesso:

DOMANDE	SI	maschi	NO	SI	femmine	NO
Riesce a mangiare?	16		3	9		6
Esegue attività particolare?	10		9	4		11
Assume farmaci particolari?	4		15	4		11
Esegue terapie alternative?	1		18	1		14

Rispetto all'età:

DOMANDE	SI	18 → 35	NO	SI	35 → 60	NO	SI	>60anni	NO
Riesce a mangiare?	4		3	13		5	8		1
Esegue attività particolare?	4		3	8		10	1		8
Assume farmaci particolari?	3		4	5		13	0		9
Esegue terapie alternative?	3		4	0		18	0		9

Rispetto alla scolarità:

DOMANDE	SI elementari	NO	SI medie	NO	Si Superiori	NO	Si universitari	NO
Riesce a mangiare?	4	2	7	2	9	4	5	1
Esegue attività particolare?	2	4	2	7	9	4	3	3

Assume farmaci particolari?	15	27	49	33
Esegue terapie alternative?	06	09	013	33

DISCUSSIONE.

Il questionario è organizzato in modo tale da poter essere correlato con specifici aspetti: età sesso, grado di scolarità ecc. Queste sono state scelte per valutare le possibili sfumature che un questionario è in grado di esacerbare. L'età è una discriminante molto efficace per poter osservare il cambiamento del rapporto con la malattia e la terapia con gli anni. Le persone intervistate in tre gruppi perché a mio avviso queste fasce sono rappresentative della popolazione studiata. Il sesso, potrebbe avere una valenza, portando a delle differenze di percezione degli stimoli. La scolarità, una componente fondamentale della vita di oggi, potrebbe essere un fattore che modifica il modo di rapportarsi con la malattia e gli effetti collaterali della terapia. Nel Grafico n°3 si può notare come la scolarità possa incidere sulla consapevolezza della malattia e dei farmaci impiegati, infatti all'aumentare del titolo di studio aumenta la conoscenza della terapia effettuata. Molte volte durante la somministrazione dei questionari molte persone hanno riferito che l'incidenza della nausea e del vomito è direttamente proporzionale all'aumentare del numero di somministrazioni della terapia dato intuibile e facilmente spiegabile come azione tossica cumulativa. Nel grafico 1 ho correlato il numero di cicli con le varie tipologie di nausea e di vomito. Si può notare come il rapporto tra esse non sia correlato al n° di cicli ma è il "vissuto" di una persona sottoposta a chemioterapia che la rende più soggetta a questi effetti collaterali. Le persone che hanno avuto la nausea acuta sono state osservate ed è stato chiesto loro se avessero avuto

anche nausea ritardata o anticipatoria. Dal grafico 2 si può notare che l'aver già sofferto di nausea acuta può predisporre ad altri tipi di nausea. Nel II° capitolo si è spiegato che la nausea anticipatoria è molte volte sedata con lorazepam, una benzodiazepina che influisce sull'ansia e sulla memoria. La terapia antiemetica deve essere efficace, cosicché il paziente non abbia un ricordo troppo negativo della terapia effettuata. Dalle risposte aperte raccolte molte persone hanno sottolineato che l'ambiente dove è somministrata la terapia, il rapporto con gli operatori, gli odori dell'ambiente ospedaliero percepiti durante o dopo l'infusione, il gusto del cibo che dopo la terapia diventa invariato ed il sapore dell'acqua alterata, possono con diversa intensità scatenare episodi di nausea e di vomito anche non collegabili alla terapia. Somministrando il questionario ad ogni persona ho avuto la possibilità di chiedere quali sono le alterazioni che provano. Molti mi hanno spiegato che quando tornano a casa, non riescono ad andare in cucina perché gli odori sono percepiti maggiormente. Questa sensazione mi è stata descritta anche da altri, però riferendosi alla percezione di profumi sia da uomo che da donna. Le alterazioni del gusto sono variabili d'intensità ma molto simili qualitativamente tra loro. Per molti l'acqua rappresenta un problema, perché acquista un sapore amaro spesso è mitigato da aggiunte di succhi di frutta. Altre differenze o meglio difficoltà di percezione, molti le trovano con il sale e lo zucchero queste due sostanze sono percepite in modo molto minore, provocando nella persona un'anoressia riflessa. Il campione intervistato riferisce di eseguire regolarmente una completa igiene personale, molti di loro mi hanno spiegato che l'odore che dell'urina che

percepiscono dopo essere andati in bagno è insopportabile tanto che giustifica una abbondante igiene.

Alla fatigue post-chemioterapica molte delle persone rispondono che cercano di andare a lavoro o comunque svolgono le proprie attività in modo regolare. Alcuni di loro invece chiedono ferie o malattia per tre giorni dopo il ciclo. All'interno della domanda nove ho chiesto anche se durante il periodo successivo alla terapia gli intervistati cercano la compagnia di conoscenti, molti mi hanno risposto di preferire la solitudine perché sono stanchi mentalmente, mentre altri cercano la compagnia di persone di riferimento. Gli allegati, in tutto 39, hanno dato una chiave di lettura correlando tutte le domande con il sesso, l'età e la scolarizzazione ed ho potuto studiare come queste variabili possono incidere sul modo di porsi nei confronti della nausea e al vomito. Dai grafici si nota che il sesso non incide sul comportamento rispetto a questi effetti collaterali e l'utilizzo di metodi non convenzionali. Nei Grafici correlati con l'età, si può notare che a parte il rapporto con il cibo il quale è simile nelle tre fasce d'età, per le domande successive che riguardano i comportamenti che sono utilizzati per contrastare la nausea si può osservare che nelle fasce più giovani ci sia un utilizzo maggiore di terapie alternative o non farmacologiche. Riguardo alla scolarità il rapporto con il cibo è omogeneo in tutte i gruppi. Con questa correlazione, come nella precedente, ci sono delle differenze di comportamenti tra le scolarità. All'aumentare del livello d'istruzione aumenta l'utilizzo terapie occupazionali ed alternative.

GRAFICO 1



GRAFICO 2

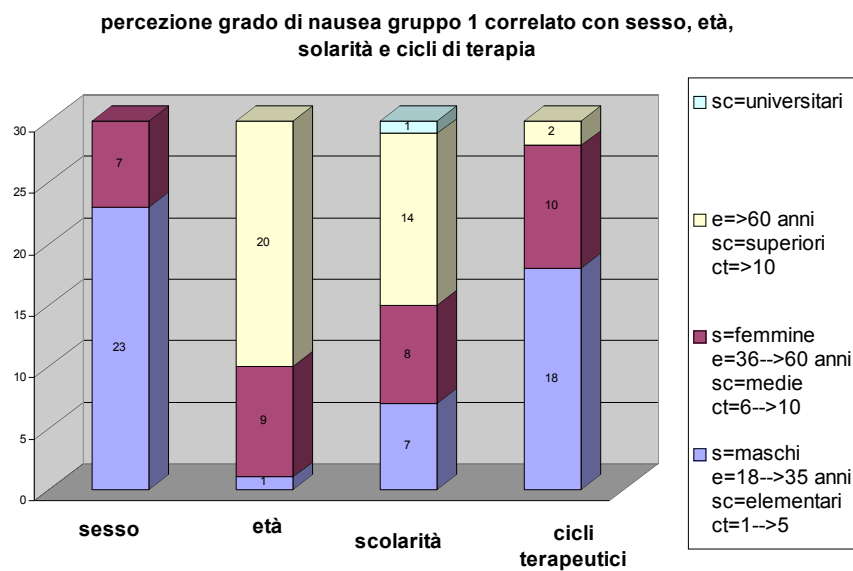


GRAFICO 3

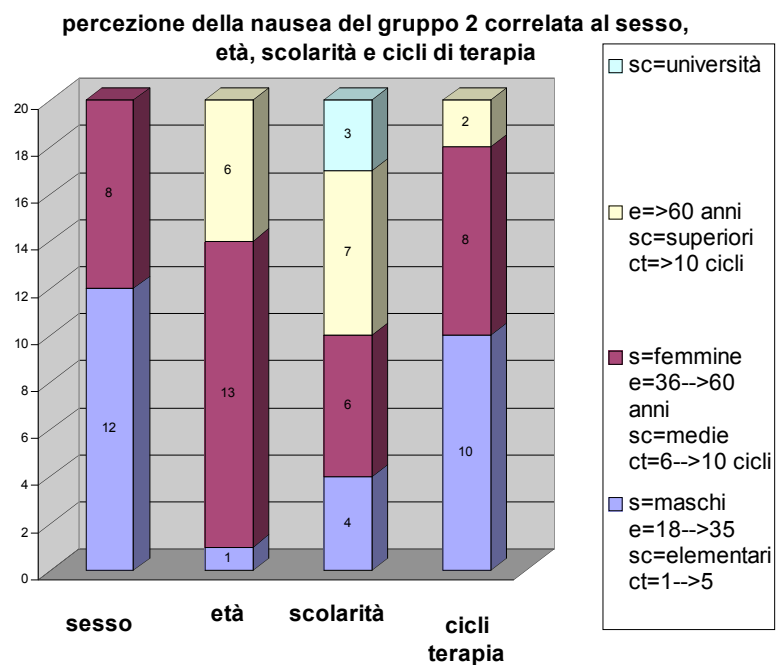


GRAFICO 4

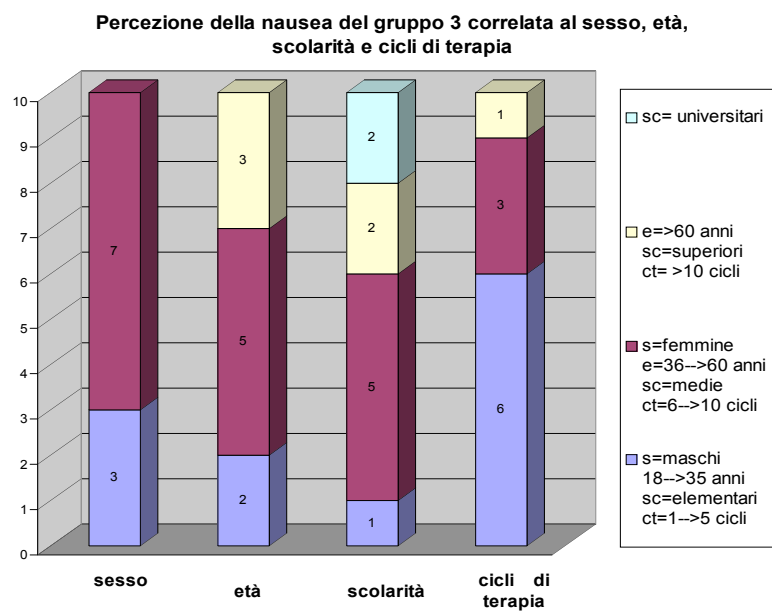
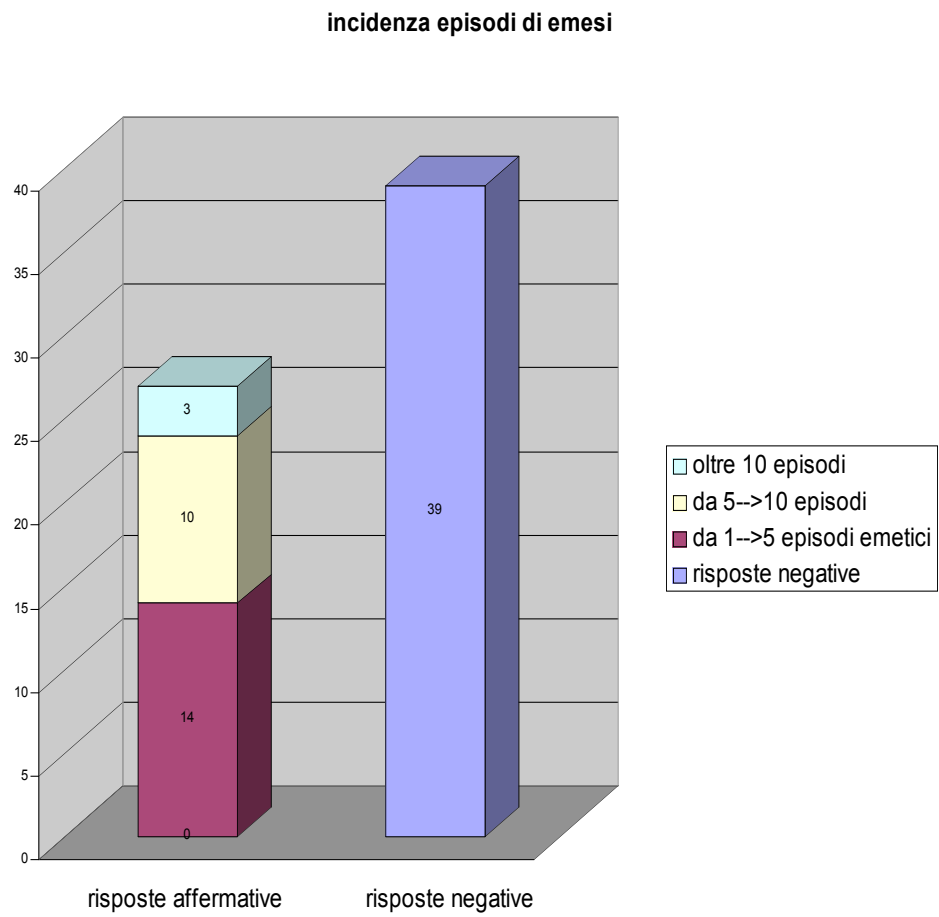


GRAFICO 5



CONCLUSIONI

Durante lo svolgimento del mio lavoro, mentre intervistavo le persone, ho riflettuto principalmente sugli strumenti che l'infermiere potrebbe avere nel controllo della nausea e del vomito nei pazienti sottoposti a chemioterapia. La mancanza di conoscenza, la paura che può derivare da racconti ascoltati da amici o conoscenti, creano nel soggetto delle misconoscenze le quali portano la persona ad uno stress molto alto. Il trauma di una paziente che per la prima volta si sente strano, cioè non riesce più a percepire i sapori, gli odori che per tutto l'arco della sua vita ha imparato come costanti, sono sicuramente dei fattori che incidono negativamente sull'accettazione della terapia. L'informazione o meglio l'educazione al paziente è fondamentale per prevenire le nausee provocate dagli eccessivi stati d'ansia. Lo sviluppo della rete informativa, con varie tipologie, rende anche più accessibile all'utente la reperibilità delle informazioni. Lo sviluppo di metodologie informative personalizzate, sarebbe utilissimo nel contenimento dei fattori ansiogeni e predisponenti della nausea e del vomito. Il day hospital ematologico ha realizzato un libretto informativo, che in 31 pagine spiega la chemioterapia nel suo insieme. Particolarmente interessante sono le spiegazioni degli effetti collaterali. Questo strumento molto efficace e funzionale non può sostituirsi al rapporto che si instaura tra operatore e paziente. In questo rapporto l'infermiere è l'operatore che può farsi carico dell'educazione della persona. In alcuni reparti ho notato la figura dello psicologo come supporto per i pazienti, questa

presenza è molto importante, perché le persone che lo desiderano hanno la possibilità di far emergere le proprie tensioni e paure. Il supporto psicologico dovrebbe essere fornito anche agli operatori che lavorano in reparti a rischio emotivo. All'ospedale pediatrico Meyer dove ho svolto il mio tirocinio pratico al secondo anno, la figura di appoggio psicologico agli infermieri è molto utilizzata con incontri a cadenza regolare. Un altro fattore molto importante, che incide sulla nausea acuta e ritardata, è la terapia antiemetica. La gestione della terapia per la nausea acuta è completamente affidata all'infermiere che deve al momento della preparazione controllare il tipo di farmaco e il dosaggio monitorando successivamente l'efficacia. In alcune strutture straniere l'infermiere è anche responsabile della monitorizzazione post-ospedaliera chiamando telefonicamente il paziente a casa dopo 24 ore per accertarsi dello stato di salute della persona.

Per la terapia contro la nausea ritardata la gestione è affidata alla persona stessa, la quale si deve attenere ad un rigido protocollo. L'importanza della figura dell'infermiere nell'educazione all'autosomministrazione della terapia è fondamentale, perché la persona si affida alle informazioni erogategli. Gli strumenti utilizzabili sono le componenti fondamentali della comunicazione, specialmente la rielaborazione dei concetti da parte del paziente è molto efficace per avere un feedback delle informazioni. Il successo del passaggio di queste sarà reso ancor più efficace scegliendo una proprietà di linguaggio specifica e variabile in rapporto alla persona che si ha davanti. L'operatore deve anche spiegare ai familiari le gravità della nausea e del vomito e quando diviene necessario un supporto opportuno chiedendo aiuto ai servizi territoriali o ospedalieri.

L'informazione dei pazienti su cure alternative è limitato a poche fasce di popolazione. Una informazione totale dovrebbe prevedere la possibilità di conoscenza di terapie non farmacologiche/alternative. Questo compito educativo deve essere ancora sviluppato. L'implemento di terapie occupazionali potrebbe essere di aiuto nel superamento della fase acuta.

BIBLOGRAFIA

- ⁴¹Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences* 1995;56:2097-2102
- ¹²Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S, Davidson HIM, Hawthorn J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex : pathways, pharmacology and plasticity. *Can J Pharmacol* 1990; 68 : 325-45.
- ²Andrews PLR, Rapeport WG, Sarger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anticancer Therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9 : 334-341.
- ¹⁰Barnes JM, Barnes NM, Costall B. Identification and distribution of 5-HT₃ recognition sites within the human brainstem. *Neurosci Lett* 1990; 111 : 80-86.
- ¹⁴Barnes NM, Barry JM, Costall B. Antagonism by parachlorophenylaline of cisplatin-induced emesis. *Br J Pharmacol* 1987 ; 92(Suppl) : 649.
- ³⁷Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1969-1975.
- ⁹Billet AL, Sallan SE. Antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. *Suppor Care Cancer* 1994; 2 : 279-285.

³⁸Blijham GH. On behalf of the granisetron study group : does the granisetron remain effective over multiple cycles ?. Eur. J Cancer Clin Oncol 1992 ; 28 A (Suppl1) : 17-21.

³⁵Bruera DE, Roca E, Cedaso L, Chacon R, Estevez R. Improved control of chemotherapy induced emesis by addition of dexamethasone to metoclopramide in patients resistant to metoclopramide. Cancer Treat Rep 1983 ; 67 : 381-383

²⁷Cajaraville G, Castro I, Tamés MJ. Oncología. Farmacia Hospitalaria.1993 ; 794

⁴⁰Chang AE et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. Ann Intern Med 1979; 91: 819-824.

⁴⁷Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2003; 97: 2290-2300.

³Coates AS, Abraham S, Kaye SB, et al. On the receiving end: patient perception of the side effects of chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19: 203-18

¹⁵Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 1990 ; 322 : 810-816

⁴³Darmani NA. Delta(9)-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB(1)

receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A.
Neuropsychopharmacology 2001 Feb;24(2):198-203

⁵De Boer –dennert M, de wit R, shmitz Pim, et al. patient perception of side effects of chemotherapy: the influence of 5-HT₃ antagonist. Br J cancer 1997;76:1055-61

³⁹De Mulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin induced nausea and vomiting. Ann Int Med 1990 ; 113 : 834-840 .

²⁹Dodds LJ. The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Clinical Hosp Pharmacol. 1985; 10 : 143-166.

²⁰Dupuis L, Chan HSL, Lacey CH, McBride J. The management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. Can J Hosp Pharm 1986 ; 39 : 38-39.

³⁸Einhorn LH, Nagy C, Werner K. Ondansetron : a new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 731-735.

⁸Flórez J. Farmacología de la motilidad del aparato digestivo. En: Farmacología Humana. 2ª.ed. : Masson,S.A.; 1992. p. 671-77

⁴⁰Frytak S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. Ann Intern Med 1979;91:825-30.

¹⁶Gil Lemus MA. Emesis inducida por citostáticos. Antieméticos : revisión farmacológica y mecanismos de acción. Farm Clín 1990 ; 7: 18-27.

²¹Gylis JA, Doran KM, Buyniski JP. Antagonism of cisplatin induced emesis in the dog. Res Commun Chem Phatol Pharmacol 1979 ; 23 : 61-68.

²²Gralla RJ, Hri LM, Pisko S. Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide : randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting . New Engl J Med 1981 ; 305 : 905-9091

²⁴Gralla RJ. Metoclopramide: a review of antiemetic trials. Drugs 1983; 1 (Suppl): 63-73.

⁴¹Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG, et al. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. Cancer Treat Rep 1984; 68: 163-172.

⁴Griffin Am, butow Pn, Coates As ,et al. on the receiving end V : patients perceptions of the side effects of cancer chemioterapy in 1993. ann oncol 1996; 7: 189-95

¹⁹Grunberg SM, Gala KV, Lampenfeld M. Comparison of the antiemetic effects of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind crossover study. J Clin Oncol 1984 ; 2 : 782-787.

⁶Guyton AC. Fisiología de los trastornos gastrointestinales. En: Tratado de Fisiología Médica. 8ª.ed. : Nueva editorial interamericana, S.A. ; 1992. p. 775-776.

⁴⁰Herman TS et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979; 300: 1295-1297.

⁴⁶Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350-354.

³⁴Jones AL, Hill AS, Soukop M, Hutchcon AW, Cassidy J, Kaye Sb, et al . Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet* 1991 ; 338 : 483-487

⁴⁰Kluin-Neleman JC, Neleman FA, Meuwissen O, Maes R. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy; a double blind cross-over trial against placebo. *Vet Hum Toxicol* 1979; 21: 228-240.

⁴⁴Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P, Mechoulam R. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl)* 2004 Jan 22,

⁴¹Lane M, Smith FE, Sullivan RA, Plasse TF. Dronabinol and prochlorperazine alone and in combination as antiemetic agents for cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 480-484

³⁶Lee CR, Greg L, McTavish P. McTavish D. Tropisetron. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and therapeutic potential as an antiemetic. *Drugs* 1993 ;46 : 925-943.

²⁶Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with review of the literature. Arch Inter Med 1989 ; 149 : 2486-2492

²⁵Miner WD, Sanger GJ. Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamina H-receptor antagonism. Br J Pharmacol 1986 ; 88 : 497-499.

⁴⁵New York Times del 23 settembre 2000, - Bollettino IACM 1 ottobre 2000.

⁵⁰Oncology Nursing Society (ONS). Chemotherapy and biotherapy: guidelines and recommendations for practice. Pittsburgh (PA): Oncology Nursing Society (ONS); 2001. 226 p

²⁰Osborne RJ, Slavin ML, Hunter RW, Helmer J. Cardiotoxicity of intravenous domperidone. Lancet. 1985; 2: 385

⁷Peroutka SJ, Snyder SH. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. Lancet 1982; 1 : 658-659.

⁴⁷Poli-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.

⁴⁸Roila F, Basurto C, Bosnjak S, et al. Optimal dose of dexamethasone in preventing acute emesis induced by highly-moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, dose-finding study. Proc. ASCO 2003; 22: 729 (abstr. 2930).

³⁰Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS. Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 1991 ; 338 : 487-498.

¹³Sorbe B. 5-HT₃ receptor antagonist as antiemetic agent in cancer chemotherapy. *Exp Opin Invest Drugs* 1996; 5 : 389-407.

²⁸Sorbe B, Hogberg T, Himmelmann A, Schmidt M, Raisanen I, Stockmeyer M, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in comparison with a combination of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin-containing chemotherapy. *Eur J Cancer* 1994 ; 30 A : 629-634.

⁴⁹The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 342: 1554, 2000.

¹Tonato M, Roila F, Del Favero A. Methodology of antiemetic trials : a review. *Ann Oncol* 1991; 2 : 107-114

⁴² Tramèr M.R. et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*, 323 (2001):16-24

⁷Trizzi TL, Laszlo J. Optimum management of nausea and vomiting in cancer chemotherapy. *Drugs* 1987; 34 :136-149.

²⁸Tsavaris N, Zamanis N, Zinelis A, Tsoutsos E, Mylonakis N, Bacoyannis C. Diphenhydramine for nausea and vomiting related to

cancer chemotherapy with cisplatin, J. Pain Symptom Manage 1991 ; 6 : 461-465.

²⁸Van Belle SJ, Cocquyt VF, Bleiberg H, Canon JL, Buyse M, Hulstaert F, et al. Optimal combination therapy with Navoban (tropisetron) in patients with incomplete control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Anticancer drugs 1995 ; 6 (Suppl) : 22-30.

³⁶Van Wijngaarden I, Tulp MTH, Sandijn W. The concept of selectivity in 5-HT receptor research. Eur J Pharmacol 1990 ; 188 : 301-312.

¹¹Wang SC. Emetic and antiemetic drugs. En : Root WS, Hofmann FE. Physiological pharmacology . New York : Academic Press; 1965. p. 255-328.

⁴⁷Warr D, Gralla RJ, Hesketh PJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: 2 randomized, double-blind, placebo controlled trials. Proc. ASCO 2003; 22: 726 (abstr. 2919).