CAPIRE E CURARE L'EMESI

dott.ssa Claudia Corbo

U.O. Oncologia

Ospedale Sacro Cuore di Gesù
Fatebenefratelli - Benevento

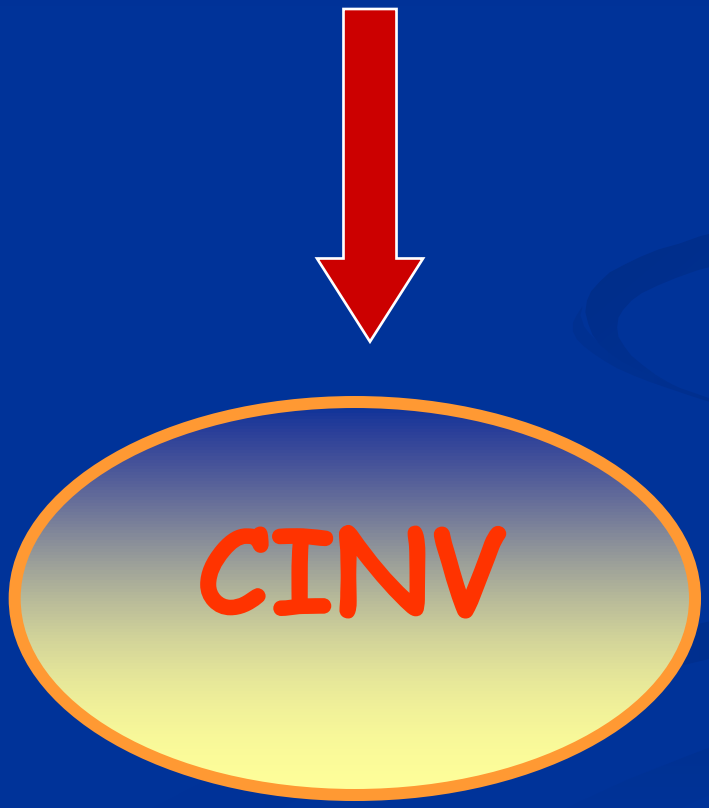
Benevento 9 giugno 2011

Nel paziente neoplastico l'emesi può essere:

- determinata dalla malattia per alterazione della normale motilità gastrointestinale
- manifestazione della malattia a livello del SNC
- segno di alterazioni metaboliche

Effetto collaterale dei trattamenti antineoplastici: CH, RT,CT

Nausea e vomito indotti dalla chemioterapia



Circa il 70%-80% dei pazienti sottoposti a trattamento con chemioterapia sviluppano nausea e/o vomito

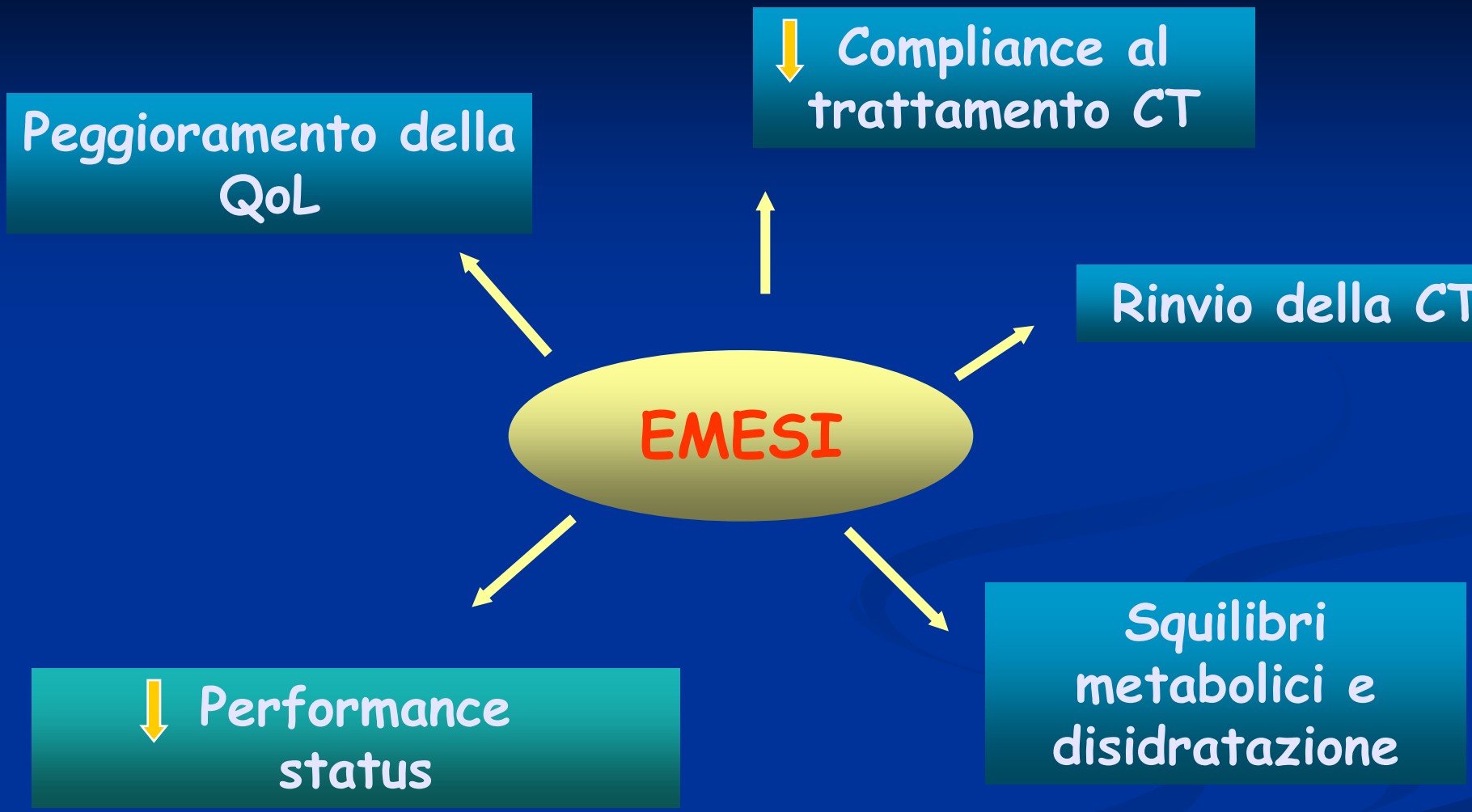
La nausea e il vomito rappresentano per i pazienti due tra i più temuti effetti collaterali della chemioterapia



I pazienti hanno classificato la nausea e il vomito

tra i primi 5 effetti collaterali più temuti della chemioterapia

1. Alopecia
2. Vomito
3. Infezioni
4. Nausea
5. Perdita di peso


↓ Compliance al trattamento CT
Peggioramento della QoL
Rinvio della CT
EMESI
↓ Performance status
Squilibri metabolici e disidratazione

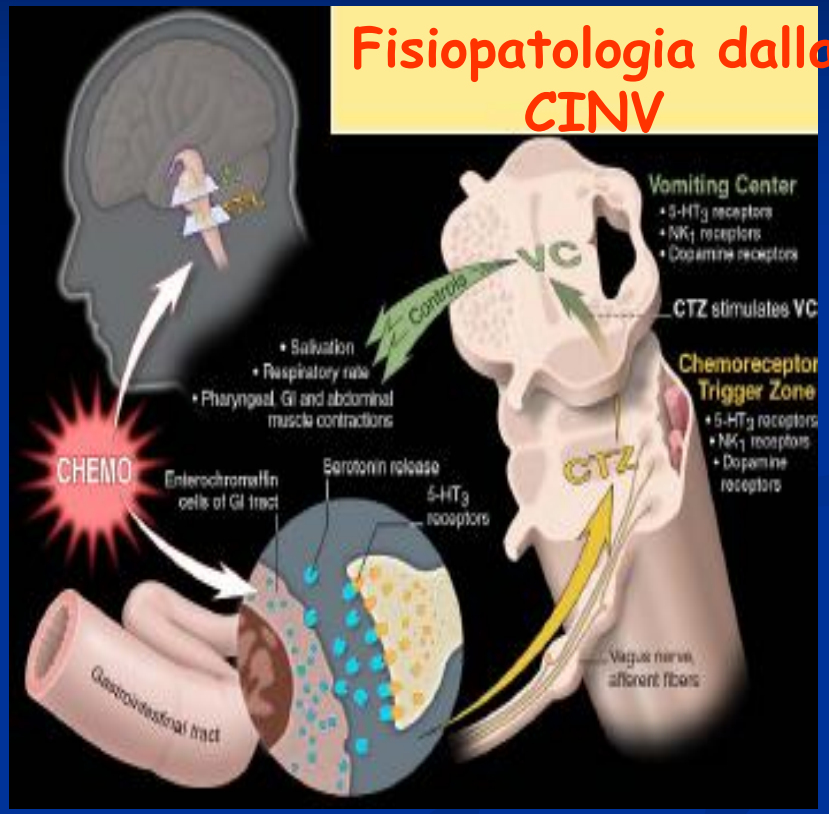
Centro del vomito (CV): gruppo eterogeneo di aree neuronali localizzate nella formazione reticolare laterale del midollo allungato

Chemoreceptor trigger zone (CTZ): gruppo di neuroni nell'area postrema alla base del IV ventricolo

Vie nervose vagali a partenza dal tratto gastrointestinale

Corteccia cerebrale e sistema limbico

Labirinto e nuclei vestibolari



La risposta emetica è attivata tramite due pathway fondamentali con 2 diversi neurotrasmettitori

Antagonisti del recettore NK1

Via centrale



Sostanza P — Recettori NK1

Chemioterapia

CINV

Via periferica

Serotonina — Recettori 5-HT_3

Antagonisti del recettore 5-HT3

Fisiopatologia del vomito : via periferica

I farmaci chemioterapici danneggiano le cellule della mucosa dell'intestino tenue, comprese le cellule enterocromaffini con conseguente rilascio di serotonina ($5HT_3$)

Aumento dei livelli di $5HT_3$ nel sangue

Stimolazione dei recettori $5HT_3$ della CTZ

Stimolazione dei recettori $5HT_3$ presenti sulle fibre afferenti del nervo vago

STIMOLAZIONE CENTRO DEL VOMITO

Neurotrasmettitori coinvolti nel riflesso del vomito da chemioterapia

I principali neurorecettori attivati dai chemioterapici e dai loro metaboliti inducenti emesi sono quelli per:

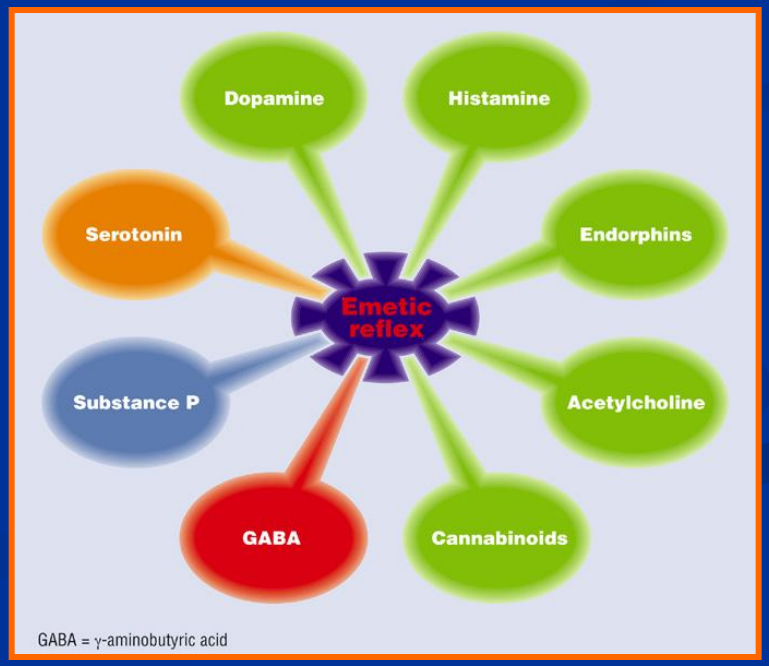
serotonina

sostanza P

dopamina

acetilcolina

cannabinoidi, oppiacei



Emesi indotta da chemioterapia

- **Emesi acuta** (0-24 ore ➢ chemioterapia)
- **Emesi ritardata** (24-72 ore ➢ chemioterapia)
- **Emesi anticipatoria** (prima della somministrazione della chemioterapia)
- **Emesi breakthrough**: dopo prevenzione
- **Emesi refrattaria** : dopo prevenzione e trattamento

Emesi Acuta

- Compare entro 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia citostatica

- Correlata con incremento dei livelli di serotonina e sostanza P



emesi acuta
ritardata/anticipatoria

Emesi Ritardata

- Compare 24-72 ore dopo la somministrazione della chemioterapia
- Puo' durare fino a 5 giorni
- Il controllo dell'emesi acuta la riduce ma non ne elimina la comparsa
- E' correlata con un aumento della sostanza P

Intensità dell'emesi: modello bifasico con cisplatino



Chi è più a rischio?

Fattori che aumentano la probabilità di episodi di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia

Fattori correlati al paziente

- Sesso femminile
- Età (<50 anni)
- Scarsa assunzione di alcol
- Pregressa cinetosi
- Pregressa emesi severa in gravidanza
- Emesi durante la chemioterapia precedente
- Nausea ed episodi ansiosi preesistenti

Fattori correlati al chemioterapico

- Potenziale emetico del chemioterapico
- Somministrazione contemporanea di più chemioterapici
- Dosaggio dei chemioterapici
- Cicli ripetuti di CT

I quattro gruppi di rischio per emesi da chemioterapia

Alto	Rischio in quasi tutti i pz. (> 90 %)
Moderato	Rischio nel 30 – 90 % dei pz.
Basso	Rischio nel 10 – 30 % dei pz.
Minimo	Rischio in meno del 10% dei pz.

Potenziale emetogeno di singoli agenti chemioterapici endovenosi



Farmaci ad alto rischio emetogeno
Cisplatino
Dacarbazina
Ciclofosfamide > 1500 mg/m2
Mecloretamina
Streptozocina
Carmustina

Farmaci a moderato rischio emetogeno
Oxaliplatino
Citarabina > 1 g/m2
Carboplatino
Ifosfamide
Ciclofosfamide < 1500
Doxorubicina
Daunorubicina
Epirubicina
Irinotecan



Farmaci a basso rischio emetogeno	
Docetaxel	Mitomicina
Paclitaxel	Gemcitabina
Mitoxantrone	Citarabina $<100\ mg/m^2$
Topotecan	5-Fluorouracile
Etoposide	Bortezomib
Pemetrexed	Cetuximab
Metotrexato	Trastuzumab

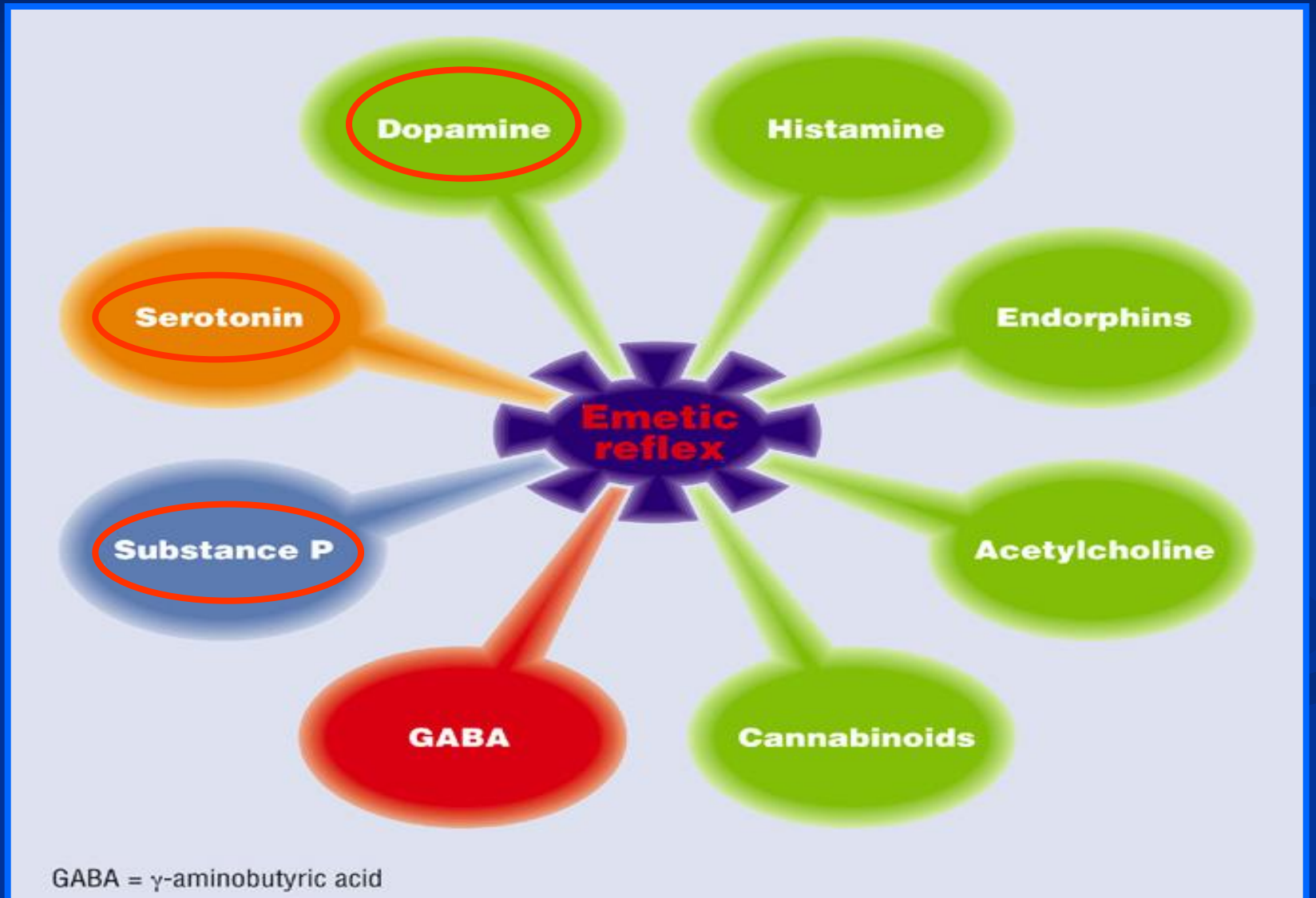
Farmaci a minimo rischio emetogeno
Bleomicina
Busulfan
Bevacizumab
Fludarabina
Vinblastina
Vincristina
Vinorelbina

Gruppi di rischio per i farmaci per via orale



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

I recettori dei neurotrasmettitori del riflesso del vomito rappresentano il bersaglio della moderna terapia antiemetica in oncologia



Anti-emetic Milestones



Fenotiazine: prime sostanze con dimostrato un effetto antiemetico

Metoclopramide alte dosi ha dimostrato di accrescere l'effetto antiemetico

Terapia di combinazione: l'aggiunta di un **corticosteroide** ha mostrato di incrementare la risposta antiemetica

L'introduzione degli **antagonisti 5-HT_3** nella pratica clinica per la CINV

Nuova classe di farmaci per la CINV: **antagonisti NK-1** entrano in sviluppo clinico

Introduzione nella pratica clinica degli **antagonisti NK-1** e del **Palonosetron**, un nuovo antagonista 5-HT_3

Antagonisti Dopaminergici

- Benzamidici (Metoclopramide: *Plasil ®*)
- Butirrofenoni (Aloperidolo: *Haldol®, Bioperidolo ®, Serenase ®*)
- Fenotiazine (Clorpromazina: *Largactil®, Prozin®*)

Metoclopramide - *Plasil® (1)*

A livello del tratto gastroenterico

Aumento della rapidità di svuotamento gastrico.

A livello del SNC

Inibisce i recettori dopaminergici D2 localizzati nel bulbo e coinvolti nel processo dell'emesi.

A dosi elevate sembra possa avere effetto anche sui recettori 5-HT3.

Metoclopramide - *Plasil®* (2)

Effetti collaterali

si manifestano ai dosaggi clinicamente efficaci:

- sintomi extrapiramidali (trisma, spasmi facciali, opistotono, crisi oculogire e discinesie tardive)
- iperprolattinemia e galattorea (da evitare nei pazienti con tumore alla mammella);
- affaticamento, sonnolenza, disorientamento, vertigini, convulsioni;
- diarrea.

Corticosteroidi

Desametasone (Soldesam®, Decadron®) e Metilprednisolone (Solumedrol®)

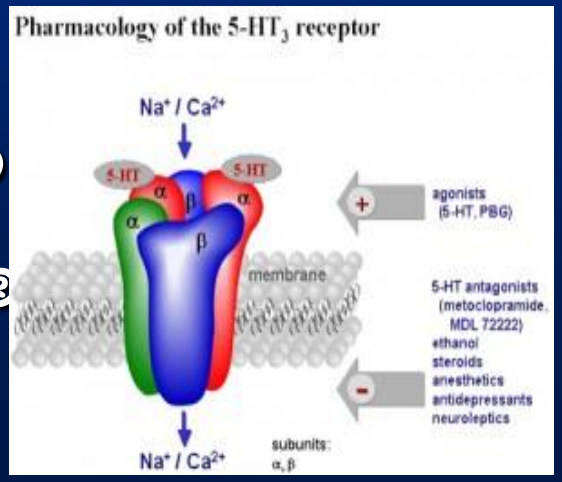
- Numerosi effetti fisiologici, non ben identificato il meccanismo antiemetico (forse attraverso la modifica dei livelli vasopressina-arginina e il rilascio di prostaglandine)
- Sono efficaci in associazione con altri farmaci
- Gli effetti collaterali più frequenti sono
  - possibili squilibri glucidici
  - ipertensione

Rappresentano i farmaci di scelta per la prevenzione dell'emesi ritardata

Antagonisti Serotoninergici

Bloccano il legame della serotonina con i recettori 5-$HT3_3$ delle fibre vagali afferenti e della CTZ

Ondansetron, Zofran ®
Granisetron, Kytril ®
Dolasetron, Anzemet ®
Tropisetron, Navoban ®
Palonosetron, Aloxi ®



Classi di 5-HT_3 antagonisti

5-HT_3 recettori antagonisti	Emivita (ore)	Affinità di legame (pki)
Ondansetron	4,0	8,39
Dolasetron	7,3	7,60
Tropisetron	8,0	8,81
Granisetron	9,0	8,91
Palonosetron	40,0	10,45

Ondansetron, Dolasetron, Granisetron

EMESI ACUTA

Caratteristiche distintive di palonosetron

- Alta selettività per i recettori 5-HT_3
- Superiore affinità recettoriale
- Prolungata emivita plasmatica (~40 ore)
- Singola dose fissa e.v. per ciclo di CT
- Prolungata durata dell'effetto terapeutico

PALONOSETRON

EMESI ACUTA + RITARDATA

Nuovi farmaci

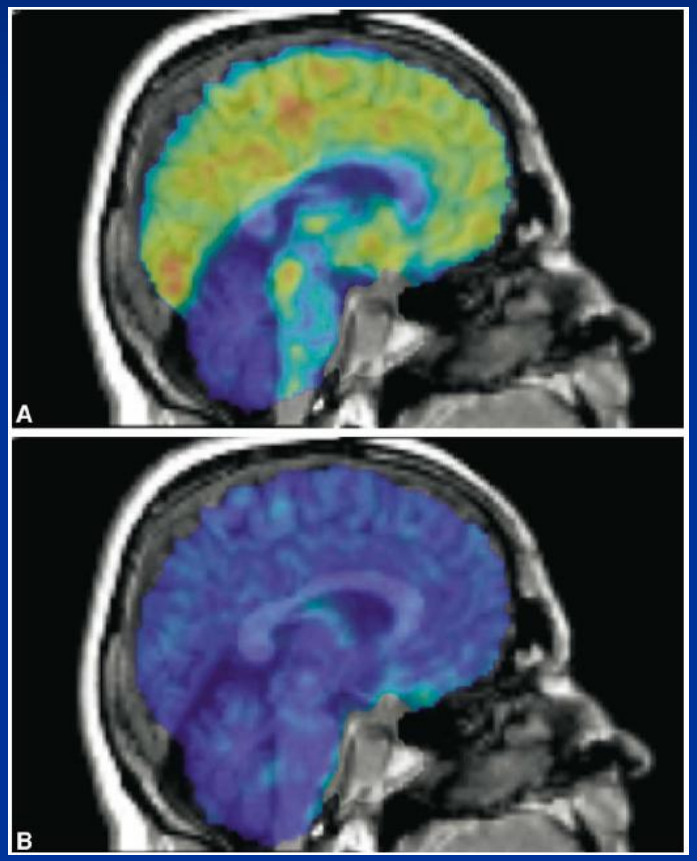


Aprepitant (EMEND®)

Fosaprepitant (IVEMEND®) : è il profarmaco dell'aprepitant

- Antogonista della sostanza P umana selettivo ad alta affinità per i recettori NK1 (neurokinina)
- Occupa i recettori NK_1 a livello cerebrale
- Attraversa la barriera ematoencefalica
- Una singola dose di Aprepitant 125 mg ottiene un'occupazione dei recettori NK-1 cerebrali ≥90%
- Il trattamento di 3 giorni con Aprepitant porta all'occupazione di >95% dei recettori NK-1 cerebrali 1)

Aprepitant blocca i recettori NK1 localizzati nel cervello



Legame del tracciante PET ai recettori NK-1 prima del trattamento con aprepitant

Blocco dei recettori NK_1 dopo somministrazione di aprepitant

Legame del tracciante PET

Basso

Alto

MASCC/ESMO ANTIEMETIC GUIDELINES 2010

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

ESMO (European Society for Medical Oncology)

Linee guida MASCC: profilassi CINV acuta

Gruppo di rischio emetogeno	Antiemetici
Alto	APR + OND GRA PALO + DEX
Moderato (Antracicline + Ciclofosfamide)	APR + OND GRA PALO + DEX
Moderato (diverso da AC)	PALO + DEX
Basso	DEX
Minimo	Nessuna profilassi di routine

The American Subcommittee of The Multinaqtional Association of Supportive Care in Cancer. Ann Oncol 2010

Linee guida MASCC: profilassi CINV ritardata

Gruppo di rischio emetogeno	Antiemetici
Alto	DEX + APR
Moderato (Antracicline + Ciclofosfamide)	APR
Moderato (diverso da AC)	DEX
Basso	Nessuna profilassi di routine
Minimo	Nessuna profilassi di routine

The American Subcommittee of The Multinaqtional Association of Supportive Care in Cancer. Ann Oncol 2010

Nonostante i progressi farmacologici, il controllo della CINV non appare ancora ottimale, soprattutto nella fase tardiva.

Il problema è legato anche alla sottostima da parte dei medici e degli infermieri

Questo si traduce in una minore prescrizione di terapia farmacologica

Incidenza di nausea e vomito indotti da chemioterapia: Percezione verso realtà

Studio ANCHOR (Anti-Nausea Chemotherapy Registry)

Studio osservazionale prospettico condotto su pz sottoposti ad HEC o MEC per la prima volta.

Grunberg S et al., Cancer 2004; 100: 2261-8

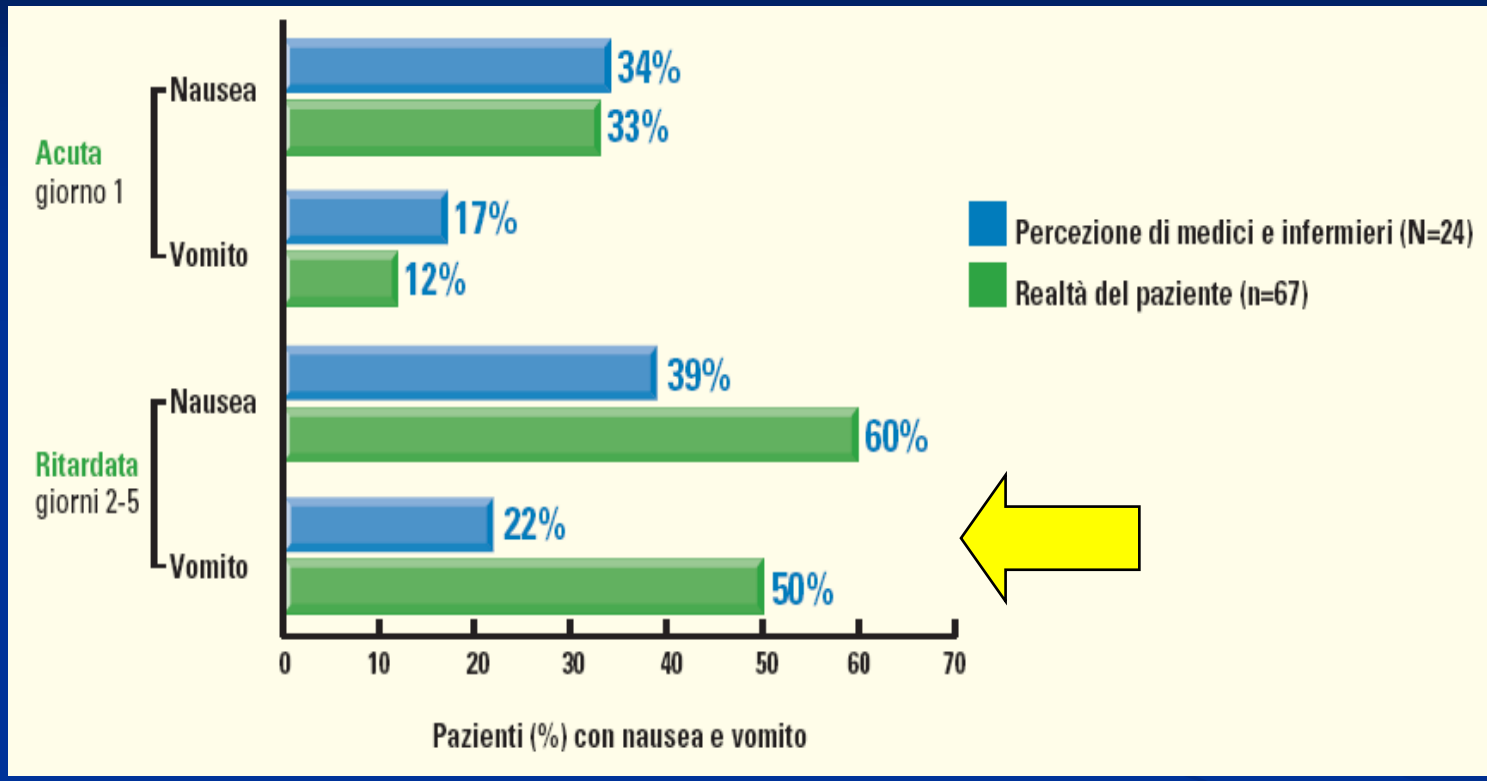
24 medici ed infermieri hanno compilato un questionario per stimare l'incidenza della CINV acuta e ritardata

298 pazienti hanno compilato un diario giornaliero con gli episodi di nausea e vomito. L'intensità della nausea è stata valutata mediante scala visuoanalogica (VAS).

I tassi di incidenza della CINV acuta e ritardata sono stati confrontati con le previsioni di **medici e infermieri.**

Grunberg S et al., Cancer 2004; 100: 2261-8

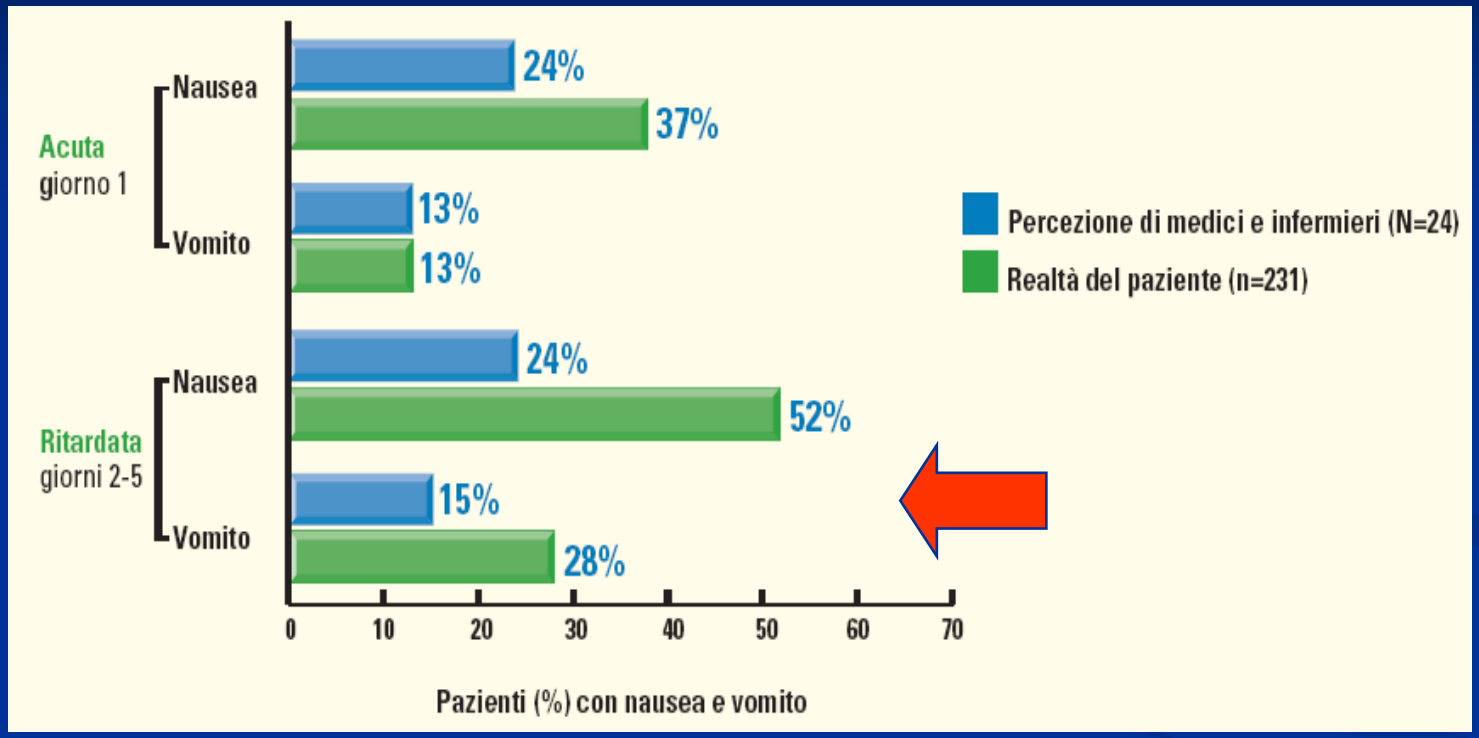
Risultati in pazienti trattati con farmaci altamente emetizzanti (HEC)



Medici ed infermieri hanno sottostimato l'incidenza della CINV in fase ritardata nei pazienti trattati con HEC

Grunberg S et al., Cancer 2004; 100: 2261-8

Risultati in pazienti trattati con farmaci moderatamente emetizzanti (MEC)



Anche nei pz che ricevono MEC, gli episodi di nausea e vomito in fase ritardata sono stati notevolmente sottostimati.

Grunberg S et al., Cancer 2004; 100: 2261-8

Conclusioni

E' necessario usare al meglio i farmaci a disposizione per la prevenzione e il trattamento della CINV

E' auspicabile che vi sia una stretta aderenza alle linee guida

Ottimizzazione della terapia
Miglioramento della QoL