

Consensus on best practice in Palliative Care in Switzerland **– expert group Swiss Society for Palliative Care**

Introduzione

La nausea cronica, con o senza vomito, tocca il 40–70% dei pazienti che soffrono di una malattia tumorale in fase avanzata. Questo sintomo è frequente anche negli stadi avanzati di un gran numero di altre malattie evolutive ed influisce in maniera importante sulla qualità di vita.

Nausea e vomito conducono spesso all'assunzione subottimale di farmaci e a interruzioni di trattamenti.

L'eziologia della nausea cronica è nella maggior parte dei casi multifattoriale. Laddove è possibile e adeguato va impostata una terapia causale.

Per il trattamento sintomatico, i dati in letteratura non sono ancora sufficientemente consistenti ed evidence-based. I farmaci di prima scelta sono tuttora la Metoclopramide e l'Haloperidolo. Entrambi agiscono anche sulla nausea indotta da oppioidi. Specifiche misure terapeutiche non farmacologiche possono contribuire in maniera importante al benessere dei pazienti.

I. Natura e dimensione del problema

1.1. Definizione

Nausea

Sensazione sgradevole dell'imminente desiderio di vomitare. È considerata cronica quando è presente da più di 1–2 settimane.

Vomito

Riflesso durante il quale il contenuto dello stomaco è espulso attraverso la bocca; ciò è dovuto al rilascio dello sfintere esofageo distale, dello stomaco e del piloro, all'aumento della motilità duodenale, ad una potente spinta addominale ed alla contrazione del diaframma.

Il vomito si accompagna ad una stimolazione vagale che spiega i fenomeni neurovegetativi come il pallore, la tachicardia, il sudore freddo, l'ipersalivazione, la diarrea. Possibili complicazioni del vomito sono la broncoaspirazione, la disidratazione e di conseguenza un aumento della tossicità farmacologica, però anche l'assunzione dubbia dei medicamenti poiché in parte forse rigettati, un'esofagite (sindrome di Mallory-Weiss), l'alcalosi metabolica, turbe elettrolitiche e nutritive.

Altri termini importanti:

- Dispepsia: termine generalmente usato per descrivere i disturbi digestivi che si manifestano con una sensazione di fastidio o di dolore nella regione addominale superiore (Twycross). Può comprendere la sensazione di sazietà precoce, di pienezza gastrica, di gonfiore, di reflusso, di bruciore, singhiozzo, nausea e vomito.

- Reflusso: dolore retrosternale di tipo bruciore, causato dal reflusso nell'esofago di contenuto acido dello stomaco.

2. Da dove viene il problema?

La nausea cronica è multifattoriale ma spesso vi è un'eziologia predominante. Quando è possibile e sensato, il trattamento deve essere causale.

2.1. Situazioni cliniche e diagnosi differenziali

La nausea continua è tipicamente da ascrivere a cause tossiche e metaboliche, se il vomito da sollievo si pensa piuttosto a un'origine digestiva rispettivamente ad una ostruzione, vomito a getto e indipendente dall'assunzione di cibo indica piuttosto un'ipertensione endocranica. Sintomi associati come dolori colici, mal di testa, stato confusionale, possono fornire indicazioni importanti per la diagnosi differenziale.

In maniera generale altri sintomi non controllati (dolore, ansia e depressione) possono contribuire alla comparsa o alla permanenza della sintomatologia della nausea e del vomito.

Nausea continua – bisogna pensare a cause metaboliche o tossiche.

Diagnosi differenziale: insufficienza renale, insufficienza epatica, infezione, farmaci, ipercalcemia (tumore del seno, bronchiale, della prostata, mieloma multipla), iponatremia e ipopotassiemia, sindrome da anoressia-cachessia.

Vomito liberatorio – bisogna pensare a cause legate all'apparato digerente.

I segni che richiamano un'origine digestiva possono essere legati all'aspetto del vomito (presenza di sangue fresco, melena, miserere), e al tipo di dolori addominali (dolori a colica evocano un'ostruzione, dolori a digiuno in caso di ulcera gastrica, dolori post-prandiali).

Vomito senza nausea – bisogna pensare primariamente ad una causa legata al sistema nervoso centrale.

I segni per un'ipertensione endocranica sono il vomito a getto senza nausea e che non presenta una correlazione con i pasti, cefalee con o senza deficit neurologici e l'edema della papilla ottica.

Sussistono altri sintomi non ben controllati?

- dolore?
- stato ansioso, depressivo?

Consensus on best practice in Palliative Care in Switzerland – expert group Swiss Society for Palliative Care

Il paziente soffre di una malattia orofaringea o bronco-polmonare (mughetto, tumore locale, colpi di tosse che causano vomito)?

2.2. Nausee croniche nelle malattie oncologiche

2.2.1. Dovute al tumore

- Disautonomie (gastroparesi, sindrome di anoressia-ca-chessia)
- Stipsi
- Aumento della pressione intra-addominale (epatomegalia, ascite, carcinosi peritoneale)
- Ileo (acuto oppure cronico, completo o sub-ileo)
- Cause metaboliche (insufficienza renale, insufficienza epatica, ipercalcemia, iponatriemia)
- Ipertensione endocranica (vomito a getto senza nausea)

2.2.2. Dovute al trattamento

- Chemioterapia (in particolare la nausea tardiva)
- Radioterapia
- Oppiacei (soprattutto all'inizio del trattamento e quando avviene un rapido aumento della posologia)
- FANS
- Antidepressivi (soprattutto le SSRI)
- Antibiotici, digossina, sostituzione del ferro per bocca

2.2.3. Dovute ad altre cause

- Disidratazione
- Gastrite, ulcera gastroduodenale
- Infezioni sistemiche e locali (mughetto)
- Psicogene (reazione d'anticipazione, stati ansiosi)

2.3. Anamnesi

Cosa è predominante? Nausea e/o vomito?

Da quanto tempo? In relazione all'assunzione di farmaci, all'evoluzione della malattia?

Nausea: Misurare l'intensità (p.e. con una scala visuale analogica)

Vomito: Frequenza, quantità approssimativa, aspetto (vomito biliare, alimentare, melena, miserere).

Identificare i fattori che migliorano e quelli che aggravano la sintomatologia.

2.4. Esame clinico

Bocca: lesioni da mughetto, afte, lesioni tumorali
Addome: difesa, dolore alla palpazione, al rilascio, organomegalia, masse tumorali, ascite, tumori intestinali
Neurologico: segni focali, meningismo, fondo dell'occhio (edema della papilla)

2.5. Esami complementari

Laboratorio: Secondo la situazione Na⁺, K⁺, urea, creatinina, calcio ionizzato, enzimi epatici, PCR
Radiologici: Addome supino (coprostasi) e eretto per la diagnosi differenziale tra una stipsi severa o un ileo

L'indicazione ad altri esami si pone in funzione della costellazione dei sintomi e della prognosi.

3. Come trattare?

3.1. Trattamento eziologico (Treatment)

Se è possibile identificare i fattori scatenanti o aggravanti, questi devono essere oggetto di un trattamento specifico: Per esempio:

Stipsi:

lassativi (osmotici e di contatto); i lassativi formanti massa sono controindicati (rischio di fecalomi)

La stipsi cronica è frequente e dovrà essere sempre ricercata. Spesso è aggravata dalla mancanza di movimento, da un'idratazione insufficiente e dai farmaci (oppiacei, spasmolitici, antidepressivi, anticonvulsivanti, chemioterapie).

Farmaci

(in particolare gli oppioidi):

sostituirli o ridurre le dosi, rotazione degli oppiacei se si sospetta un accumulo dei metaboliti.

Ipertensione endocranica:

corticosteroidi, radioterapia

Disturbi elettrolitici, disidratazione:

correggere. La disidratazione aggrava la nausea attraverso numerosi fattori associati (stipsi, tossicità farmacologica, insufficienza renale).

Tosse:

trattarla se è la causa del vomito.

Consensus on best practice in Palliative Care in Switzerland **– expert group Swiss Society for Palliative Care**

Infezione:

trattare secondo la prognosi.

Sintomi non controllati

(dolore, ansietà)

3.2. Presa a carico sintomatico (Management)

3.2.1. Misure generali

Delle misure generali semplici possono notevolmente contribuire a migliorare la qualità di vita: per esempio assicurare un ambiente calmo, senza odori, rimuovere rapidamente quanto vomitato, posizionamento confortevole, cura della bocca frequente, cibi secondo desiderio, piccoli pasti invitanti, bibite non gassate, privilegiare la via sottocutanea, rettale o transdermica per la somministrazione dei farmaci.

3.2.2. Misure alternative non farmacologiche

Il massaggio ed altre tecniche di rilassamento, l'agopuntura e l'ipnosi sono dei trattamenti che si sono dimostrati efficaci.

3.2.3. Misure farmacologiche

Se vogliamo che il trattamento sia efficace bisogna chiedersi prima di tutto per quale via somministrare i farmaci. Quando la nausea è cronica si privilegerà la via parenterale durante le successive 24 a 48 ore dopo l'inizio del trattamento anche se l'assorbimento enterale è conservato. E' l'oncologia a fornire la maggiore esperienza in materia di uso di antiemetici. Non esiste finora che un numero limitato di studi che esplorano l'efficacia degli antiemetici in caso di nausea e vomito cronico. Il solo farmaco di cui l'efficacia è stata dimostrata è Metoclopramide (Paspertin®, Primperan®, Gastrosil®). In ragione del suo potente effetto procinetico è controindicato nel caso di «occlusione intestinale». Si utilizzerà in questo caso in prima intenzione Haloperidolo (Haldol®), che non ha effetto procinetico. Queste due sostanze sono ugualmente efficaci anche nel caso di nausea indotta da oppioidi.

Metoclopramide 10mg p.o. o s.c. ogni 4 ore, se necessario 10mg fino ad una volta all'ora in riserva

In caso di insuccesso (dopo 24 ore)

Metoclopramide come sopra e Dexametasone 10–20mg p.o. o s.c. nelle 24 ore

In caso di insuccesso (dopo 24-48 ore)

Metoclopramide 60–120mg in infusione continua (s.c. o i.v.) nelle 24 ore e Dexametasone come sopra

In caso di insuccesso (dopo 24-48 ore)

Rivalutazione della situazione clinica e revisione dell'etiologia possibile

Secondo l'esito della rivalutazione pensare di sostituire la Metoclopramide con:

- Haloperidolo (Haldol®): 0,3–1 mg/giorno p.o., s.c. o i.v. ripartiti su 3–4 dosi o in infusione continua. Trattamento alternativo di prima scelta in caso di nausea indotta da oppiacei, senza effetto procinetico, effetto antipsicotico-sedativo a dosaggi più elevati. Attenzione al rischio di sindrome extra-piramidale.
- Domperidone (Motilium®): 10–20 mg p.o. o sublinguali fino a 4x/giorno, prima dei pasti. Particolarmente indicato in caso di gastroparesi. Non è un buon trattamento della nausea indotta dagli oppiacei.
- Chlorpromazina (Chlorazin®): 25–50 mg p.o. rettale, s.c. o i.v. fino a 3x/giorno. Non ha un effetto procinetico, è fortemente ansiolitico. Attenzione al rischio di sedazione e (raramente) di sindrome extra-piramidale.
- Droperidol (Droperidol®, vecchio DHPB): fino a 7,5 mg s.c., i.v. in 3 dosi o in infusione continua. Potente, leggermente sedativo. Attenzione al rischio di ipotensione arteriosa e (raramente) di sindrome extra-piramidale.
- anti-5-HT₃ (granisetron, ondansetron, tropisetron): l'efficacia di queste sostanze è stata provata a oggi solo in caso di nausea acuta indotta da trattamenti chemioterapici o radioterapici. Ma è possibile che possono dimostrarsi efficaci per una piccola parte di pazienti con una malattia tumorale in fase avanzata. Non hanno effetto procinetico e non causano una sindrome extra-piramidale. Attenzione per contro al rischio di mal di testa e stipsi. Sono costosi.

Nota bene

- Le sostanze procinetiche sono controindicate in caso di ostruzione gastrointestinale.
- Quando la situazione si è stabilizzata, privilegiare di nuovo la via di somministrazione entrale dei farmaci. Ridurre il Dexametasone il più in fretta possibile.
- Le Benzodiazepine non hanno proprietà antiemetiche intrinseche. Possono essere aggiunte al trattamento per il loro effetto ansiolitico e sedativo che aiuta i pazienti a prendere distanza, in particolare in quelle situazioni dove si pensa ci possa essere una componente di reazione anticipatoria importante. Le stesse considerazioni si applicano ai neurolettici atipici come l'Olanzapina (Zyprexa) per le loro proprietà ansiolitiche e antipsicotiche.
- Il Tetraidrocannabinolo (THC) non si è finora in nessun modo imposto (info tramite www.swissmedic.ch)

**Consenso sulla Best Practice in cure palliative in Svizzera
– gruppo di esperti della Società Svizzera di Cure Palliative**

3.2.4. Misure particolari in caso di vomito importante

In caso di vomito copioso, pensare all'uso di farmaci che inibiscono la secrezione e la motilità intestinale.

- Hyoscinbutylbromide (Buscopan®): 60–120 mg nelle 24h rettale
- Octreotide (Sandostatine®): 100–200 µg ogni 8 ore o in infusione continua s.c.; più potente ma più costoso.

In caso di vomito refrattario al trattamento, può essere indicata la posa di una sonda di scarico.

Per l'immediato si può introdurre una sonda nasogastrica (attenzione all'irritazione ed alle ulcerazioni delle mucose), se si prevede un trattamento di lunga durata allora una PEG (gastrostomia endoscopica percutanea) può essere il metodo più indicato.

4. Domande aperte

Farmaci anti-emetici: i dati attualmente disponibili non permettono di fondare scientificamente la loro indicazione sulla nausea cronica nel contesto delle cure palliative. Questo ancora più vero per i farmaci più costosi.

Sandostatina: i dati attualmente disponibili non permettono di fondare scientificamente la sua indicazione, ma nei fatti la sua utilizzazione è ampia (e il suo uso è sempre più sollecitato!)

La valutazione della nausea nei pazienti con uno stato cognitivo alterato.

5. Letteratura – Referenze

5.1. Links

<http://www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/Clinical%20Practice%20Guidelines/ClinicalPracticeGuidelinesIDX.html>

5.2. Referenze

Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. *Palliat Med* 2001;15(3):247–53.

Bruera E, Seifert L, Watanabe S, Babul N, Dark A, Harsanyi Z, Suarez-Almazor M:

Chronic nausea in advanced cancer patients: A retrospective assessment of a Métoproclamide-based antiemetic regimen.

J Pain S Manage, 1996, 11 (3): 147–153.

Glare P, Pereira G, Kristjanson L J, Stockler M, Tattersall M: Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer*, 2004, 12: 432–440.

Mannix KA: Palliation of nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks GW, McDonald N (eds). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 2nd edition. Oxford University Press, 1998, 489–499.

Neuenschwander H: Übelkeit und Erbrechen. In: Neuenschwander H, et al: *Palliativmedizin auf einen Blick*. Schweizerische Krebsliga (Herausgeberin), 2000:71–5.

Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, Gemlo B, Hunt TM, Krebs H-B, Mercadante S, Schaerer R, Wilkinson P:

Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer*, 2001, 9: 223–233.

6. Autori

Heike Gudat, Sophie Pautex, Sylviane Bigler, Claudia Gamondi, Sybille Marty, Luisella Manzambi-Maggi.