- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.152 Wed, 09 Jul 2025, 14:20:16

Le recenti linee guida di terapia antiemetica... viste dall'esterno

Enzo Ballatori
Statistico medico, Spinetoli (AP)

Fausto Roila
SC di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

La Consensus Conference per la definizione delle nuove linee guida (LG) di terapia antiemetica si è tenuta a Copenaghen dalle 8.00 alle 16.30 del 28 giugno scorso. La discussione collegiale delle proposte avanzate dalle 10 Commissioni è risultata vivace e compressa, tant'è vero che successivamente, sul web, ci sono state proposte di variazione alle conclusioni raggiunte. Fausto Roila era coordinatore della Commissione III (Chemioterapia Moderatamente Emetogena, MEC) e faceva parte anche della Commissione II (Chemioterapia Altamente Emetogena, HEC), Enzo Ballatori, che era membro della Commissione III (MEC), non ha potuto partecipare alla Consensus Conference, ma ha letto gli articoli relativi ai Comitati II e III, depositati su Dropbox, ed ha inviato proprie osservazioni e documenti. La percezione dell'assente è stata che la formazione delle LG sia un "caso clinico" (per questa ragione la trattiamo nella presente rubrica). Le LG dovrebbero infatti essere fondate il più possibile su solide evidenze invece che, come in questo caso, lasciare ampi spazi alle "opinioni" e ai punti di vista personali.

Non essendo state ancora pubblicate le raccomandazioni, non è possibile riportarle in questo numero di CASCO. Ci si limiterà, quindi, ad esaminare i motivi profondi delle controversie.

Commissione I: emetogenicità delle chemioterapie

Il punto di partenza è riassunto nel seguente, ormai famoso, prospetto:

Livelli di potenziale emetogenicità degli agenti chemioterapici

Livello	Potenziale emetogenicità
1	No or Minimal (0-10%)
2	LEC* (10-30%)
3	MEC (30-90%)
4	HEC (> 90%)

*LEC = Low Emetogenic Chemotherapy.

in cui sono classificati gli agenti chemioterapici, o, più raramente, le combinazioni.

La tabella è frutto di congetture perché oggi non sarebbe possibile determinare il potenziale emetogeno assoluto di un farmaco in quanto, se sospettato di indurre nausea o vomito, sarebbe non etico somministrarlo senza un'adeguata profilassi antiemetica.

Fanno eccezione pochissimi farmaci, tra cui il cisplatino, perché agli esordi della ricerca sugli antiemetici si era constatato che quasi tutti i pazienti cui veniva somministrato vomitavano in assenza di profilassi antiemetica.

Nelle linee guida MASCC-ESMO 2010 le combinazioni contenenti antracicline e ciclofosfamide (AC, EC, FAC, FEC), in cui i singoli farmaci erano ritenuti MEC, vennero considerate come HEC. Pertanto, nella Consensus Conference di Copenaghen, queste combinazioni sono state trattate come HEC.

Se, da un lato, non ci si può che rallegrare per un errore che è stato corretto, dall'altro questo "esproprio" svuota notevolmente il contenuto della categoria MEC, che oggi consta di soli 14 farmaci (carboplatino, oxaliplatino, irinotecan, così via), e con esso quello di interesse della Commissione III perché, data la grande diffusione delle chemioterapie a base di antracicline e ciclofosfamide, quasi tutti gli studi condotti su agenti della classe MEC comprendono un ampio numero di pazienti cui sono stati somministrati tali trattamenti che ora sono considerati altamente emetogeni, e quindi di pertinenza della Commissione II.

In alcuni studi si è proceduto ad un'analisi separata dei pazienti non trattati con ciclofosfamide + antracicline, ma per la diminuita potenza e per l'elevata eterogeneità dei trattamenti ora considerati MEC, raramente sono stati riscontrati risultati utili a definire in modo abbastanza certo e condiviso le LG per questa categoria. Pertanto, la Commissione III ha solo dovuto constatare che la ricerca sui farmaci per il controllo dell'emesi indotta da MEC era quanto mai scarsa e frammentaria e consentiva raramente di giungere a raccomandazioni basate su chiare evidenze.

In conclusione, a nostro avviso, la tabella sopra esposta dovrebbe essere in futuro riformulata per tutte le classi, non più considerando una "emetogenicità assoluta", ormai ottenibile solo sulla base di opinioni, ma tenendo conto dell'incidenza dell'emesi realmente osservata, cioè condizionata dalla profilassi antiemetica ricevuta.

Leggendo i lavori utilizzati per ridefinire le LG di terapia antiemetica ci si rende conto che spesso la scarsa correttezza della metodologia usata ha impedito di individuare esattamente il ruolo dei singoli trattamenti antiemetici, con grave nocumento per la pratica clinica e impedendo alle nuove LG di basarsi su solide evidenze. Dopo una

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.152 Wed, 09 Jul 2025, 14:20:16

sommaria statistica, sono stati individuati due punti nodali, i più frequenti (sebbene non i soli), che hanno inficiato i lavori presi in considerazione; la loro rimozione consentirebbe in futuro di condurre studi i cui risultati potrebbero costituire solide evidenze da utilizzare per i prossimi aggiornamenti delle LG:

1. *Inadeguata scelta degli endpoint in relazione al disegno dello studio.*
2. *Farmaci antiemetici testati in contesti lontani dalla pratica clinica.*

Ciò ha indotto ad inoltrare a tutti i membri della Consensus Conference un breve documento, riportato nella scheda, in cui si chiede che, al termine dei lavori, la Consensus Conference si concluda con un auspicio per la rimozione di tali gravi difetti dai prossimi studi.

Solo Jorn Herrstedt, oncologo a Copenaghen, ha avuto parole di adesione e il grande oncologo americano Larry Einhorn parole di plauso. Com'era nelle previsioni, la Consensus Conference ha completamente ignorato il documento, riconoscendo implicitamente all'industria il diritto di continuare a sbagliare, evidentemente a proprio vantaggio. A difetti metodologici degli studi sugli antiemetici è stata dedicata questa rubrica nel n. 10 di CASCO; qui occorre approfondire le ragioni per cui gli studi che contengono questi due errori non possono fornire risultati attendibili.

1. *Inadeguata scelta degli endpoint in relazione al disegno dello studio*

Per trattare compiutamente l'argomento, occorre fare due premesse.

– **L'emesi** (nausea e/o vomito) **acuta** (che si manifesta nelle prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia) **è un fenomeno differente dall'emesi ritardata** (che si manifesta dopo 24 ore e, in genere, non dura più di 5 giorni).
  Da un punto di vista fisiopatologico, questa convinzione poggia sugli studi condotti sul modello animale dal fisiologo Andrews[1].
  Da un punto di vista clinico, esistono trattamenti per la prevenzione dell'emesi ritardata diversi da quelli usati per prevenire l'emesi acuta. Le stesse LG di terapia antiemetica tengono ben distinti i due fenomeni. Inoltre, l'emesi acuta ha un impatto differente da quello dell'emesi ritardata sulla qualità di vita del paziente[2].
– **Esiste un effetto dipendenza dell'emesi ritardata dall'emesi acuta**, nel senso che la probabilità di soffrire di emesi ritardata varia fortemente con la presenza o meno di emesi acuta.
  Questo effetto può essere verificato da chiunque abbia a disposizione dati sull'emesi acuta e ritardata, indipendentemente dal tipo di chemioterapia (MEC o HEC) e dalla profilassi antiemetica adottata. A titolo di esempio riportiamo la classificazione di un gruppo di pazienti che abbiano ricevuto una profilassi per prevenire l'emesi indotta da HEC, secondo la presenza o meno di emesi acuta e ritardata (dati verosimili, ma non reali):

Emesi acuta

Emesi ritardata	Presente	Assente	Totale
Presente	32	28	60
Assente	8	92	100
Totale	40	120	160

40/160 pazienti hanno sofferto di emesi acuta, 60/160 di emesi ritardata. Il rischio di soffrire di emesi ritardata per un paziente che ha avuto emesi acuta è pari a 32/40 (80%), per un paziente che invece è stato protetto dall'emesi acuta è 28/120 (23,3%). La differenza o il rapporto tra 80% e 23,3% misurano quanto sia forte l'effetto "dipendenza" dell'emesi ritardata da quella acuta.

L'"effetto dipendenza" è dovuto ad una pluralità di ragioni, tra cui:

a. ***effetto di trascinamento.*** All'effetto della profilassi dell'emesi ritardata va ad aggiungersi quello della profilassi dell'emesi acuta che, certo, non si esaurisce alla 24-ma ora, posta convenzionalmente come elemento di separazione tra emesi acuta e ritardata. Si tratta di un effetto di trascinamento (*carry-over effect*) dell'efficacia della profilassi dell'emesi acuta nella fase ritardata.
b. ***Condizionamento psicologico.*** Probabilmente esiste un effetto psicologico forse simile a quello che genera l'emesi anticipatoria: chi ha già esperito l'emesi acuta sa (teme) che possa ripresentarsi anche nella fase ritardata e per questo è a maggior rischio di soffrire di emesi ritardata.
c. ***Personale tendenza all'emesi.*** Verosimilmente ogni paziente ha una propria tendenza all'emesi. Se un paziente ha un'alta propensione ad avere emesi, soffre di emesi acuta ed anche di emesi ritardata. Se un paziente ha una propria bassa propensione ad avere emesi, non soffre né di emesi acuta, né di emesi ritardata.

Se si è convinti che il risultato più importante di una ricerca clinica sia identificare, quanto più possibile precisamente, il ruolo dei farmaci nella cura di una malattia, le conseguenze di tali premesse condannano all'inutilità la maggior parte dei risultati dell'attuale ricerca clinica sui farmaci antiemetici, per l'**impossibilità di valutare l'effetto di differenti trattamenti sull'emesi ritardata quando siano stati usati differenti regimi per la prevenzione dell'emesi acuta**.

Infatti, il test statistico usato per la valutazione finale dovrebbe controllare due effetti sistematici: la diversità dei trattamenti contro l'emesi ritardata e l'effetto dipendenza dai risultati ottenuti nella fase acuta; ma ciò è impossibile perché un test statistico è progettato per controllare un solo effetto sistematico. Si potrebbe argomentare che un'analisi multifattoriale, condotta assumendo come fattori il trattamento e la risposta osservata nella fase acuta potrebbe aiutare a migliorare la valutazione del trattamento. Questa affermazione non è del tutto condivisibile perché il modello riesce a spiegare solo in parte la variabilità della risposta osservata in fase ritardata ed è pertanto assai meno accurato di uno studio il cui disegno preveda la stessa profilassi dell'emesi acuta per

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.152 Wed, 09 Jul 2025, 14:20:16

tutti i pazienti (è un po' come surrogare i risultati di uno studio *ad hoc* con un'analisi per sottogruppi). Inoltre, anche la severità dell'emesi acuta varia e resta complicato non solo valutarla, ma anche misurarne il peso sull'incidenza dell'emesi ritardata. Comunque, tali analisi sono praticamente assenti in letteratura.

Corollari:

1. ***per valutare l'effetto di diversi trattamenti sull'emesi ritardata occorre che tutti i pazienti ricevano la stessa profilassi dell'emesi acuta.***

2. ***Inadeguatezza degli endpoint composti per la valutazione di efficacia.***

Spesso si usa un endpoint primario composto, nel senso di valutare la risposta nei giorni 1-5. Sia R la risposta considerata (ad esempio Protezione Completa (CP), o Risposta Completa (CR), o assenza di vomito, e così via). La probabilità di osservare la risposta R nei giorni 1-5 si può scrivere come $P(R_A \cap R_D)$, dove R_A è la risposta ottenuta nella fase acuta (giorno 1) e R_D quella osservata nella fase ritardata (giorni 2-5); il simbolo "$\cap$" rappresenta l'intersezione (o prodotto logico) dei due eventi, R_A e R_D, cioè gli eventi R_A e R_D si presentano nello stesso paziente. In parole più semplici, affinché si possa osservare una risposta nei giorni 1-5, occorre che si sia ottenuta la risposta nel giorno 1 **e** la risposta nei giorni 2-5 (ad es., se R è assenza di vomito, per osservare assenza di vomito nei giorni 1-5 occorre che ci siano state assenza di vomito nel giorno 1 **e** assenza di vomito nei giorni 2-5).

Usando gli strumenti del Calcolo delle Probabilità si può scrivere

$$P(R_A \cap R_D) = P(R_A) \times P(R_D/R_A), \quad (1)$$

dove $P(R_D/R_A)$ è la probabilità di ottenere una risposta nella fase ritardata, **condizionata alla risposta già ottenuta nella fase acuta**. A titolo di esercizio, ne mostriamo una verifica considerando i dati esposti nella tabella sopra riportata. $P(R_A \cap R_D) = 92/160$ (no emesi acuta e no emesi ritardata); $P(R_A) = 120/160$ (no emesi acuta); $P(R_D/R_A) = 92/120$ (no emesi ritardata **dato che** non si è avuta emesi acuta): eseguendo le operazioni indicate nella (1) si giunge all'identità.

Dalla (1) si evince che la probabilità di osservare una risposta nei giorni 1-5 dipende dalla probabilità di ottenere una risposta nella fase ritardata, condizionata alla protezione ottenuta al giorno 1 (premiando così il trattamento più efficace in fase acuta) e, quindi, va incontro alle critiche esposte al punto precedente. In altre parole, quando siano usate differenti profilassi per prevenire l'emesi acuta, un endpoint R nei giorni 1-5 soffre degli stessi problemi derivanti dalla impossibilità di valutare R nella fase ritardata: l'uso di R nei giorni 1-5 apparentemente semplifica, ma di fatto è inattendibile.

3. ***Quando si usano diversi trattamenti per prevenire l'emesi acuta, il solo risultato inoppugnabile è la valutazione di efficacia differenziale dei trattamenti nella prevenzione dell'emesi acuta.***

2. ***Farmaci antiemetici testati in contesti lontani dalla pratica clinica***

Quando è provato che la profilassi antiemetica debba basarsi su una combinazione di farmaci, non ha alcun senso procedere a sperimentazioni testa-a-testa tra due diversi agenti omologhi, perché nessuno può assicurare che la diversa (o uguale) efficacia trovata si conservi quando siano presenti gli altri farmaci della combinazione.

In altre parole, supponiamo che sia stato provato che la combinazione A + B + C (ad es., 5-HT3 antagonista + NK-1 antagonista + steroide) sia la profilassi che abbia mostrato la massima efficacia nella prevenzione dell'emesi. I risultati di uno studio testa-a-testa tra due farmaci omologhi, A1 e A2 (ad esempio tra due diversi 5-HT3 antagonisti), non hanno alcun valore per la pratica clinica in quanto nessuno può assicurare che la differenza riscontrata (o la dimostrata uguale efficacia) si mantenga quando siano somministrati anche gli altri farmaci della combinazione (B e C). Pertanto, il modo corretto di procedere, l'unico utile per la pratica clinica, è sperimentare (A1 + B + C) vs (A2 + B + C).

Nella ricerca clinica sui farmaci antiemetici questo è un problema atavico. Soprattutto l'Italian Group for Antiemetic Research (IGAR) lo ha affrontato in maniera rigorosa provando che

a. sostituendo ondansetron alla metoclopramide, entrambi in associazione con desametasone, la combinazione contenente il 5-HT3 antagonista era più efficace[3];
b. granisetron aveva la stessa efficacia di ondansetron quando somministrati entrambi in associazione con desametasone[4].

È un problema antico che oggi si è purtroppo diffuso enormemente e si manifesta in tutta la sua gravità coinvolgendo pazienti, clinici, conoscenza scientifica perché, oltre ai problemi metodologici sopra delineati, tali studi presentano anche **problemi etici**. Infatti, se si sperimentano testa-a-testa 2 diversi 5-HT3 antagonisti, **tutti** i pazienti arruolati sono privati del miglior trattamento disponibile (contenente anche un NK-1 antagonista e un corticosteroide); se si sperimenta un NK-1 antagonista vs un "controllo attivo" che non lo contiene, **la metà** dei pazienti in studio è privata del miglior trattamento disponibile.

Tali problemi mettono in discussione non solo l'operato degli specialisti che hanno programmato lo studio, ma anche il ruolo dei comitati etici che ne hanno approvato il protocollo, ed hanno conseguenze nefaste sulla pratica clinica sia per l'incertezza che determinano nel momento della decisione terapeutica, sia per le difficoltà che producono al momento della definizione di LG di terapia antiemetica.

Conclusioni

A che punto siamo con la terapia antiemetica?

È stata fatta molta strada da quando (praticamente) tutti i pazienti sottoposti a cisplatino vomitavano. E che vomito! Definendo due distinti episodi di vomito come separati da almeno un minuto l'uno dall'altro, dai dati che abbiamo elaborato nei primi studi, nei pazienti che non ricevevano una profilassi antiemetica, si osservavano, in media, circa 30 epi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.152 Wed, 09 Jul 2025, 14:20:16

SCHEDA

Documento condiviso tra gli autori della rubrica inviato da Enzo Ballatori a tutti i membri della Consensus Conference

In defining antiemetic guidelines we need results of studies that identify the role of each antiemetic prophylaxis as precisely as it is possible. Unfortunately the large majority of the published studies are affected by one or more shortcomings that make the obtained results scarcely useful for the purpose.

Two are the most frequent criticisms that can be made to these studies:

a. inadequate choice of the endpoints in relationship with the study design;
b. the antiemetic drugs are tested in a context far from that of daily clinical practice, i.e., not coincident with that recommended by the antiemetic guidelines.

For what concerns point (a), I set two hypotheses, founded on the results obtained in several years of antiemetic research, and, then, I derive logical and methodological consequences.

Hypotheses (that should be shared by all researchers in this field).

1. Acute and delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) are different phenomena because:
   a. they are produced by different patho-physiological mechanisms (as was shown by Andrews (1994) using animal models);
   b. they need different therapeutical strategies;
   c. they have a different impact on the patient's daily life.

2. Both the incidence and severity of delayed CINV are dependent on the CINV observed in acute phase. In fact, it was shown in several studies that the presence of acute CINV is the most important prognostic factor of delayed CINV. Furthermore, the cut-off between acute and delayed CINV is set to 24 hours, and no one can think that the effect of prophylactic antiemetic regimen against acute CINV stops really at the 24th hour; in other words, the dependence of delayed on acute CINV is due at least in part to a carry-over effect of the efficacy of drugs administered to prevent acute CINV on the delayed phase. Moreover, the dependence effect may also be due to a psychological mechanism generated from the fact that CINV has been already experienced in acute phase, mechanism that may be similar to that involved in anticipatory CINV.

Consequences

When the administered treatments against acute CINV are different between the two arms, the assessment of the differential efficacy of two antiemetic prophylaxes of delayed CINV is practically impossible because there are two systematic effects to be controlled: the different efficacy of the two treatments and the dependence effect, while it is known that a statistical test can control only one systematic effect. The use of multifactorial statistical models can add some important information, but it is unable to give definitive results. The following statements can be seen as corollary to this situation:

1. When the aim of a study is the differential efficacy of two antiemetic regimen on delayed phase, all patients should receive the same prophylaxis of acute emesis.
2. When the two arms of the study are treated with a different prophylaxis of acute emesis the conclusions about delayed CINV are purely descriptive, and do not give information useful from a clinical point of view.
3. When the two arms receive a different antiemetic prophylaxis of acute CINV, the composite responses (f.i., CINV in day 1-5) should be avoided because they incorporate information on delayed CINV that cannot be obtained in this context. Moreover, despite of its apparent simplicity, the use of a composite response is confusing because does not allow us to detect the role of the antiemetic treatment in daily clinical practice.
4. When the two arms are treated with a different antiemetic prophylaxis of acute emesis, the only reliable results of the study concern the effectiveness in acute phase.

The second criticism (b) is related to the comparisons between two single drugs when the antiemetic guidelines recommend the use of a combination as antiemetic prophylaxis.

This type of studies should be avoided for both methodological and ethical reasons.

Ethical reasons: all patients enrolled in these studies do not receive the treatment recommended by the antiemetic guidelines.

Methodological reasons: no one can know if the observed difference can be maintained when other antiemetic agents are administered. Furthermore, these studies are performed in a context different from that of the daily clinical practice, and therefore they cannot give useful results.

Therefore, my conclusion is that the results of these studies should not considered in defining antiemetic guidelines.

The main aim of these considerations is to ask to all participants to the Consensus Conference, who are the most leading researchers in this field, to share them and to take a stand against these evident shortcomings that today affect the large majority of the antiemetic studies. •

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.152 Wed, 09 Jul 2025, 14:20:16

sodi di vomito nel primo giorno dopo la somministrazione del cisplatino, numero che in alcuni pazienti giungeva a superare i 50 episodi. L'impatto sulla qualità di vita era così devastante che molti pazienti rifiutavano di sottoporsi ai successivi cicli di chemioterapia.

In seguito, Richard Gralla suggerì di usare alte dosi di metoclopramide. Le temute reazioni extrapiramidali furono successivamente controllate in modo soddisfacente con la difenidramina, così che metoclopramide + desametasone + difenidramina divenne il trattamento standard e garantiva il 50-60% di protezione dal vomito acuto da cisplatino.

Successivamente furono introdotti i 5-HT3 antagonisti che portarono la protezione dal vomito a circa il 65-70%. Vennero, infine, gli NK-1 antagonisti che aumentarono la protezione dal vomito di un 12-15%, portandola a circa l'80% e, in alcuni studi, anche oltre. Con il regime NK-1 antagonista + 5-HT3 antagonista + desametasone, anche la severità del vomito era considerevolmente diminuita; tuttavia, anche con tale profilassi, l'emesi (nausea e vomito) aveva un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente[2].

Ci si può dunque ritenere così soddisfatti da tali risultati (anche pensando che l'impatto dell'emesi sulla qualità di vita del paziente dura solo pochi giorni) da chiedersi come mai si investa ancora tanto in (cattiva) ricerca sugli antiemetici e non si dirottino invece le risorse in altri settori delle terapie di supporto o in altri campi della Medicina che ne hanno un maggior bisogno.

Resta però un problema aperto: la nausea. Scarso è l'interesse della ricerca di base su questo sintomo (perché è più difficile da studiare rispetto al vomito) e inadeguati sono gli strumenti adottati per valutarla nella ricerca clinica, perché per lo più ci si limita a misurarne la massima intensità (con analoghi visivi o con scale di Likert), ma quasi mai la durata che invece, come si è dimostrato[2], è ciò che maggiormente impatta sulla qualità di vita del paziente.

Abbiamo incentrato la presente nota sui due errori più frequenti nell'attuale ricerca clinica sugli antiemetici; sebbene ce ne siano altri (v. "Casi clinici" in CASCO 10), l'eliminazione di questi due contribuirebbe ad identificare molto meglio il ruolo degli agenti antiemetici a tutto vantaggio dell'aggiornamento delle future LG e, quindi, della pratica clinica. In sede di formazione delle LG, le controversie vertono spesso su come considerare i risultati degli studi che sono affetti da tali due errori. Chi sostiene l'accettabilità dei risultati malgrado la loro presenza cerca di degradare la discussione a livello di differenze di opinioni. Ma non è così: da una parte c'è una posizione basata sul metodo scientifico, dall'altra c'è incompetenza nella ricerca clinica sui trattamenti antiemetici o, talvolta, adeguamento a "certe" strategie dell'industria.

Resta comunque da chiedersi perché eseguire una cattiva ricerca, quando se ne potrebbe fare una buona. Lasciamo la risposta alla riflessione dei lettori, ricordando che, comunque, i costi della ricerca clinica, buona o cattiva che sia, ricadono sull'intera società. •

Bibliografia

1. *Andrews PLR. The Mechanism of emesis induced by chemotherapy and radiotherapy. in "antiemetics in the supportive care of cancer patients". Tonato M (Ed.). ESO Monographs. Heidelberg: Springer, 1996; 3-24.*
2. *Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. Support Care Cancer 2007; 15: 179-85.*
3. *The Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron + dexamethasone vs metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis. Lancet 1992; 340: 96-9.*
4. *The Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus Granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Ann Oncol 1995; 6: 805-10.*