

Läkemedel och behandlingsrekommendationer mot terapiutlöst illamående och kräkningar

Svenska AntiemetikaGruppen Inom
Cancervård



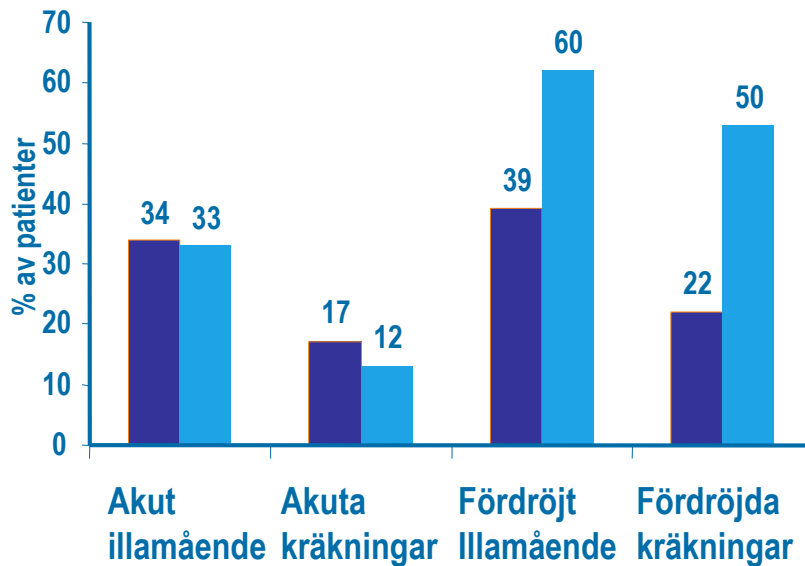
Cytostatikainducerat illamående

- NEJ DET ÄR INTE SÅ FARLIGT.
DET ÄR BARA MAT, FAST I
VÄLDIGT HÖG FART OCH
I FEL RIKTNING.

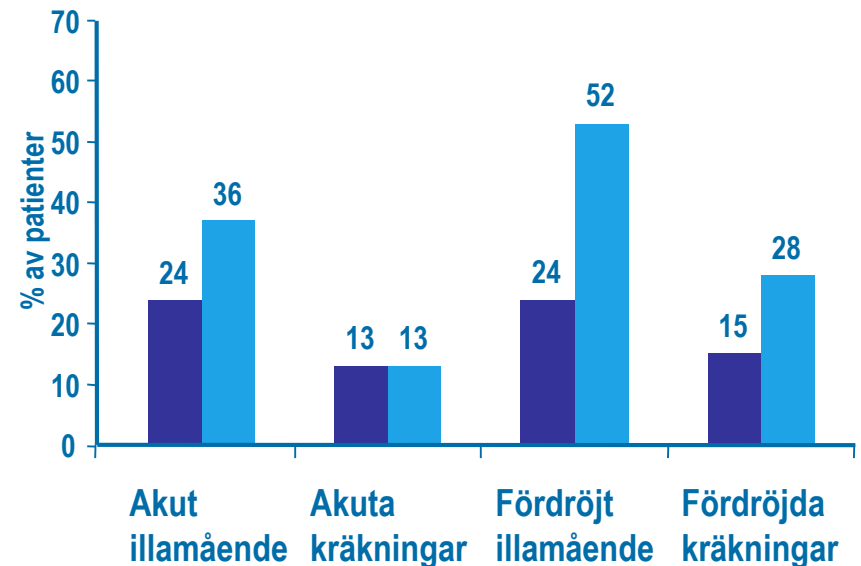


Det beror på VEM du frågar!

Högemetogen kemoterapi



Måttligt emetogen kemoterapi



■ Dr/Ssk skattning
■ Patientens upplevelse



7 år senare gjordes en liknande studie...

- Fortfarande har läkare och sjuksköterskor svårt att bedöma patienters illamående
- Särskilt underskattas hur många som mår illa efter högemetogen behandling samt hur många som drabbas av fördröjt illamående, trots att antiemetika givits enligt riktlinjer



Vilka riktlinjer finns för antiemetikabehandling?

➤ Internationella

- MASCC Multinational Association of Supportive Care in Cancer
www.mascc.org

➤ USA

- ASCO American Society of Clinical Oncology
- NCCN National Comprehensive Cancer Network

➤ Europa

- ESMO European Society for Medical Oncology

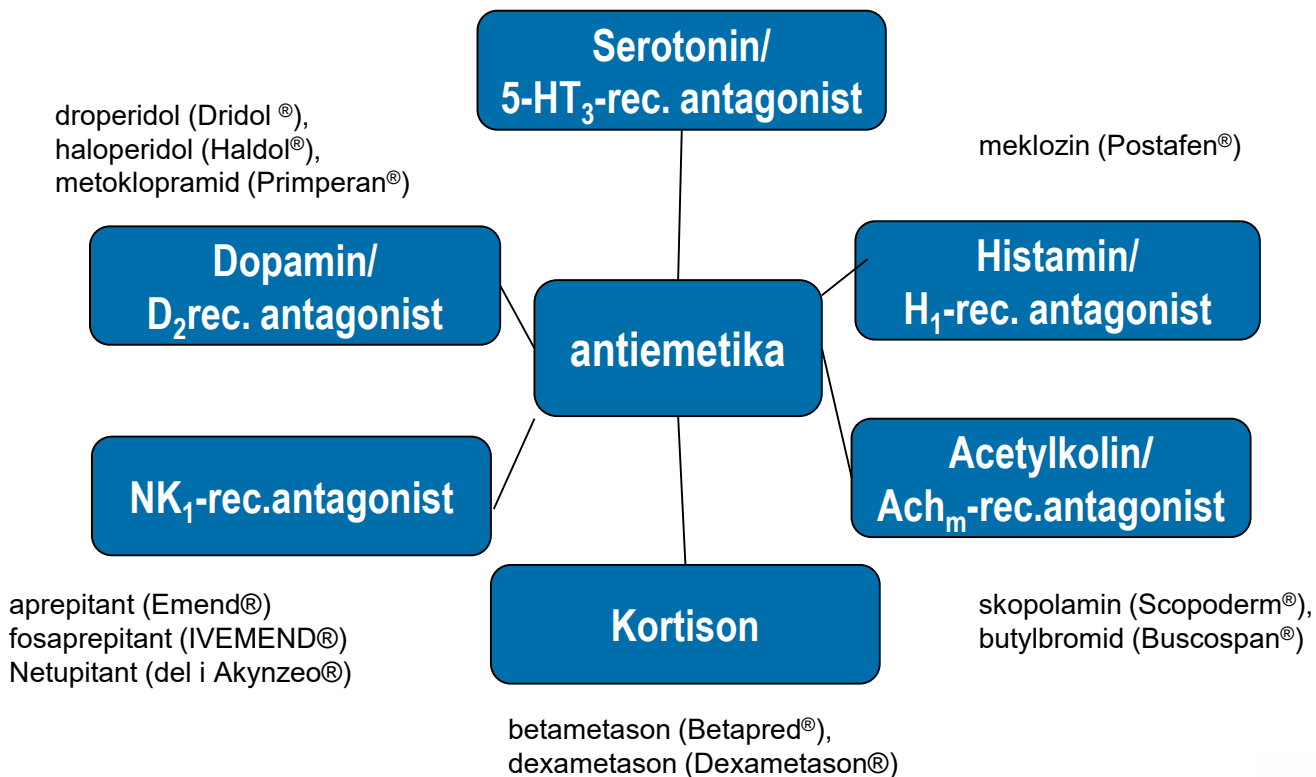
➤ Sverige

- SAGIC Svenska Antiemetika Gruppen Inom Cancervård
- Lokala riktlinjer på respektive onkologklinik



Olika typer av antiemetika:

ondansetron (Zofran[®], Ondansetron[®]), granisetron (Kytril[®]),
tropisetron (Navoban[®]), palonosetron (Aloxi[®])



Läkemedel: NK₁-receptor antagonist

- NK₁-receptorer binder neuropeptiden Substans P
- NK₁-receptorer finns i hjärnstammen (enligt prekliniska studier på djur finns NK₁ receptorer även i vagusnerven)
- Har visat sig spela en viktig roll vid behandling av AKUT och FÖRDRÖJT illamående

Läkemedel: NK₁-rec antagonist

- Det första preparatet i denna läkemedelsgrupp; aprepitant (Emend®), godkändes i Europa 2003
- Aprepitant (Emend®) skall ges som en del av en kombinationsterapi med kortikosteroid+5HT₃ rec. antagonist
- Dosering 125 mg dag 1 och 80 mg dag 2 och 3
- För Fosaprepitant (IVEmend®) är dosen 150 mg iv, endast dag 1
- Netupitant finns ännu ej registrerat som singeldrog men ingår i kombinationspreparatet Akynzeo®



Läkemedel : 5-HT₃-rec antagonistister

- binder serotonin
- 5-HT₃-rec finns i CNS, kemotriggerzonen, samt i magtarmkanalen - via vagusnerven
 - Har visat sig spela en viktig roll i patogenesen av AKUT illamående, både vid kemo- och radioterapi
 - Indikation enligt FASS: profylax och behandling av cytostatika- och radioterapiorsakat samt postoperativt illamående och kräkning

Läkemedel

som används som antiemetika

➤ 5-HT₃-rec antagonister

ondansetron	Zofran [®] , Ondansetron [®]	iv/po
granisetron	Kytril [®]	iv/po
tropisetron	Navoban [®]	iv/po
palonosetron	Aloxi [®]	iv/po

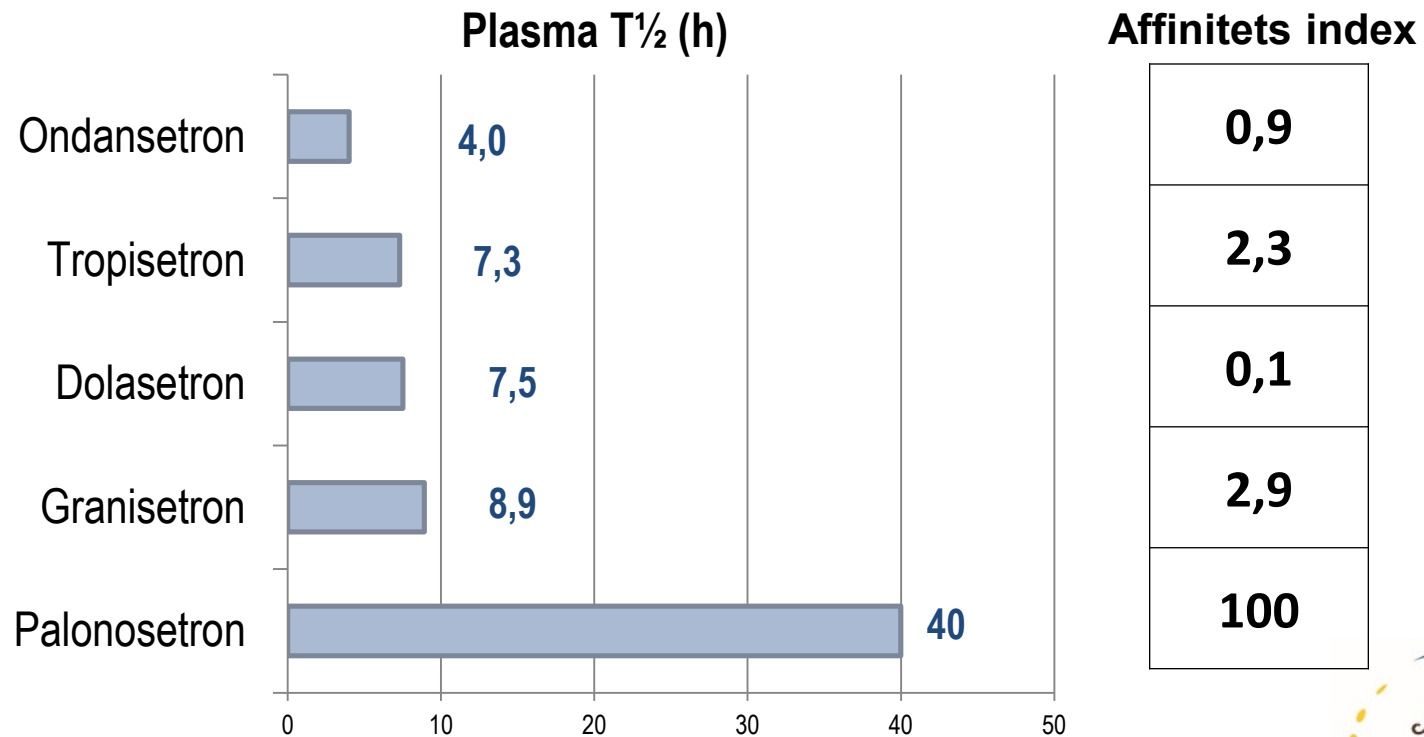
Jämförelse av 5-HT₃antagonister

- **Första generationens 5-HT₃ antagonister**
(ondansetron, granisetron, tropisetron)
 - Har signifikant och likvärdig förebyggande effekt mot akut men ej fördröjt illamående/kräkning vid hög- och medelemetogen cytostatika

- **Andra generationens 5-HT₃ antagonist (palonosetron)**
 - Signifikant längre halveringstid och annorlunda molekylär interaktion med 5-HT₃ receptorn. Har effekt både mot akut och fördröjt illamående/kräkning

Jämförelse av 5-HT₃-rec antagonistister

- Palonosetron har högre affinitet för 5-HT₃-rec och längre T_{1/2} än andra 5-HT₃-rec. antagonistister





Netupitant+palonosetron
(Aknzeo®)

Peroralt kombinationspreparat: NK1-rec antagonist + 5HT3-rec antagonist



Läkemedel: kortikosteroider

Verkningsmekanism för antiemetisk effekt av kortison är EJ klarlagd!

➤ Hypoteser

- Stabilisering av biologiska membran
- Minskad inflammatorisk reaktion i tarmväggen genom hämmad prostaglandinsyntes
- Minskat hjärnödem
- Påverkan på frisättningen av endorfiner



➤ Kortikosteroider – biverkningar

- Försämring av diabetes/manifestation av latent diabetes
- Sömnsvårigheter
- Aktivering av underliggande psykisk sjukdom
- Ulcus
- Glaukom
- Viktuppgång
- På sikt tunn hud, blåmärken

Läkemedel: Benzamid metoklopramid (Primperan®)

- Verkar via kemotriggerzonen där D2 receptorer finns
- D2 receptorer finns även i magtarmkanalen och här medför metoklopramid ökad motilitet, ökat tryck i gastroesofagala sfinktern och relaxation av pylorus

Läkemedel: Benzamid metoklopramid (Primperan®)

- Finns i tablett och injektionsvätska, rek max 30 mg /dygn. Dosen sänktes för några år sedan för att minska risken för extrapyramidala biverkningar.
- Risk för extrapyramidala biverkningar fr a hos yngre patienter. Kan motverkas med biperiden (Akineton®)
- I studier med Cisplatin är Primperan® inte bättre än placebo

Läkemedel: Benzamid metoklopramid

- Används vid illamående av olika orsaker som:
 - Akut och fördröjt cytostatika orsakat, med kortison
 - Radioterapiorsakat
 - Illamående av oklar genes
 - Störd tarmmotilitet



Vad har metoklopramid (Primperan®) för plats?

- Från början det bästa antiemetikum vi hade!
- I studier med cisplatin är inte Primperan bättre än placebo
- Rekommenderas inte alls i guidelines från ASCO förutom om patienten ej tål annan antiemetika.



Atypiskt neuroleptikum som påverkar ett flertal receptorer:

Olanzapin (Zyprexa®)

Blockerar dopaminreceptorer, 5HT-2, 5HT-3, 5HT-6, muskarina, alfa-adrenerga och histaminreceptorer.



Olanzapin

- Neuroleptikum som ger klassiska biverkningar som sedering och muntorrhet
- Utövar effekt via en rad receptorer: dopamin, serotonin, alfa-adrenerga, muskarina och histamin.
- Kraftig antiemetisk effekt ger två huvudsakliga användningsområden:
 - Ersätter NK-1-hämmare
 - Vid behov vid genombrottsillamående
 - En tredje på sikt: tillägg till triplett (NK-1-antagonist, 5-HT-3-antagonist och kortison) vid otillräcklig kontroll av dessa tre



För- och nackdelar

- **Fördelar:**

- Minskar behov av kortison, endast en dos nödvändig
- Pris

- **Nackdelar:**

- Biverkningsbilden. Bör ges till natten.



Dosering Olanzapin

- Guidelines rekommenderar 10mg per dag vid högemetogen behandling. I klinisk praxis ger man ofta en lägre dos med god effekt: 5 mg till natten eller t.o.m. 2,5mg.
- Vid genombrottsillamående prövas lägsta tänkbara dos; 1,25mg eller 2,5mg vid behov.

Läkemedel: Neuroleptika

Tänk på risken för extrapyramidala biverkningar vid kombination av flera olika sorters neuroleptika. Försiktighet rekommenderas.

I) Fentiaziner

- Levomepromazin (Nozinan®), ej dokumenterat mot cytostatikainducerat illamående, tabletter 5 mg
- Proklorperazin, (tidigare Stemetil®), finns att skriva ut som extempore Proklorperazin stolpiller a 25 mg

Läkemedel: Neuroleptika

II) Butyrofenoner

- Haldol® (haloperidol), injektionslösning, tabletter och oral lösning
- Dridol® (droperidol) endast injektionslösning används mest vid anestesi
- Biverkningar: risk för extrapyramidala symtom (dosberoende), trötthet, huvudvärk, yrsel(>1/100)



Läkemedel: Antihistamin

Ej förstahandsval vid CINV

- Verkar på Histamin-1 receptorer i kräkcentrum samt på vestibulocerebellära afferenter
- Används mest mot rörelsesjuka
- Meklozin (Postafen®) tablett a 25 mg, mot rörelsesjuka, opioidorsakat illamående, profylax samt behandling av postoperativa kräkningar
- Biverkning: trötthet/dåsighet

Läkemedel: Antikolinergika

Ej förstahandsval vid CINV

- Ach_m -rec-antagonist verkar på kolinerga muskarinreceptorer, finns i kräkcentrum samt i de vestibulocerebellära afferenter
- Används mest mot rörelsesjuka och då i plåsterform (Scopoderm®)
- Kan minska illamående vid subileus/ileus via minskad tarmsekretion
- Biverkningar: Trött-/dåsighet, obstipation, muntorrhet, ackommodationsstörning ögon



Läkemedel: Bensodiazepiner

- Har ångestdämpande effekter pga potentierad GABA transmission i CNS, *ingen renodlad antiemetisk effekt påvisad*, ger amnesi (dvs patienten kommer inte ihåg upplevelserna)
- T Temesta® 1mg (lorazepam) eller T Xanor® 0,25-0,5 mg (alprazolam) kan användas som tillägg till etablerade antiemetikaregimer till ångestfyllda patienter
- Biverkningar: risk utveckla beroende, dåsighet, svaghet, ataxi, förvirring.

Vad ska vi ta hänsyn till då vi väljer behandling?

Emetogen potential

Emetogenicitet hos de enskilda
cytostatikapreparaten

Emetogent mönster

Akut och fördröjt illamående

Riskfaktorer

Den enskilde patientens individuella risk





Intravenösa cancerläkemedels illamåendeprofil

- **HÖG (>90%) risk för illamående**
 - Cisplatin
 - Streptozotocin
 - Cyklofosamid > 1500mg/kvadratmeter
 - Doxorubicin > 60mg/kvadratmeter
 - Epirubicin > 90mg/kvadratmeter
 - Ifosfamid > 2g/kvadratmeter *per dos*
 - Melfalan
 - Carboplatin $AUC \geq 4$

 - *Kombination cyklofosfamid/antracyklin*



Intravenösa cancerläkemedels illamåendeprofil

- **MEDELHÖG (30-90%) risk för illamående**
 - Oxaliplatin
 - Carboplatin AUC < 4
 - Ifosfamid
 - Cyklofosfamid <1500mg/kvadratmeter
 - Doxorubicin låg dos
 - Epirubicin låg dos
 - Irinotekan
 - Bendamustin



Intravenösa cancerläkemedels illamåendeprofil

- **LÅG (<30% risk) för illamående**

- Paclitaxel
- Docetaxel
- Mitoxantron
- Liposomalt doxorubicin (Caelyx®)
- Etoposid
- Pemetrexed
- Methotrexate
- Mitomycin
- Gemcitabine

- 5-FU
- Cetuximab
- Trastuzumab
- Panitumumab
- Vinorelbin
- Bevacizumab





Rekommendationer vid högemetogen cytostatika

NK1-hämmare + valfri 5HT-3-blockare + kortison dag 1

Fortsätt peroral NK1-hämmare och kortison i totalt 4 dagar

ELLER

Akynzeo® + kortison dag 1 och fortsatt kortison dag 2-4

ELLER

Olanzapin + palonosetron + kortison dag 1 och fortsatt olanzapin dag 2-4



Medeleemetogen cytostatika

- Stor och brokig grupp
- Klassificeras som ”mellan 30 och 90% av patienterna får illamående”
- Mer konstnärlig frihet och viktigt att vi höjer/sänker antiemetika för att anpassa till individen i denna grupp





Rekommendationer för medelemetogen cytostatika

* 5-HT-3-blockare + kortison dag 1. Fortsätt peroralt kortison + ev 5-HT-3-blockare i totalt 3 dagar

ELLER

* Olanzapin + 5-HT-3-blockare + kortison dag 1. Fortsätt Olanzapin i totalt 3 dagar.





Rekommendationer för lågemetogen cytostatika:

- Kortison

Eller

- 5HT-3-blockare

Eller

- Metoklopramid

Eller

- Ingenting!





Allmänna behandlingsprinciper

- Rekommendationer baserar sig på vilken risk för illamående enskilda cytostatikasorter (och doser) innebär
- Alltid bättre att behandla profylaktiskt
- ”Man har en kur på sig att misslyckas”



- Naturligtvis skall vi ej underbehandla men man bör också sträva efter att ej ge för mycket antiemetika!
 - 5-HT3-blockare ger förstoppning
 - Steroider ger sömnsvårigheter, flush, värmekänsla, högt blodsocker och på sikt viktuppgång och risk för osteoporos
 - Dopamin-antagonister kan ge trötthet, mental tröghet, akatysi, muntorrhet
 - Kostnad!

Allmänna principer, forts

- Många strävar idag efter att ge så mycket antiemetika som möjligt peroralt
 - Minskar kostnad
 - Minskar åtgång av sjukvårdsmaterial
 - Minskar tid på behandlingsavdelningen för patienten



Fördröjt illamående...

- Ej kopplat till serotoninfrisättning på samma sätt som tidigt illamående
- Riskfaktorer för att utveckla fördröjt illamående är ålder, kön, okontrollerat illamående under tidigare behandlingar
- Den *starkaste riskfaktorn* är okontrollerat tidigt illamående (i samma cykel).
- Ett sätt att behandla fördröjt illamående är alltså att kontrollera det tidiga illamåendet!



Betingat illamående

- Kallas också anticipatoriskt illamående, dvs det man förväntar sig/ är rädd för
- Helst ska vi förebygga utveckling av betingat illamående genom optimal antiemetika i tidigare cykler
- Effektiva icke-farmakologiska behandlingar inkluderar avslappning, hypnos, kognitiv terapi
- Enda effektiva farmakologiska behandlingen är bensodiazepiner, som ger amnesi



Hur ska vi göra vid peroral cytostatika?

- Ofta flerdagarsregimer
- Hur ger man antiemetika under t.ex. en 14-dagarskur?
- Ska antiemetikan syfta till behandling av den akuta eller den kumulativa reaktionen?



Perorala cancerläkemedels illamåendeprofil

Måttlig till hög risk för illamående

Crizotinib

Cyklofosamid > 100mg/kvadratmeter/dag

Etoposid

Mitotane

Temozolomid > 75mg/kvadratmeter/dag

Vinorelbin (verkar också lokalt retande i magsäcken)



- **Låg risk för illamående**
 - Capecitabine
 - Tegafur Uracil (Teysono®)
 - Metotrexate
 - Pazopanib
 - Sunitinib
 - Everolimus
 - Lapatinib
 - Erlotinib
 - Sorafenib
 - + några till mindre vanliga prep...
-



Perorala cancerläkemedel

- Det saknas helt prospektiva studier kring antiemetika och perorala regimer.
- Rekommendationer baseras på ”expert opinion” och ”expert concensus”.
- Perorala 5HT-3-blockare rekommenderas i första hand vid behov.



- Kortison lämpligt vid dos en gång per vecka (t.ex. Navelbin-kapslar).
- Fortsätt antiemetika vid behov upp till 2 dygn efter att sista tabletten tagits.

Hur göra vid genombrottsillamående?

- Överväg tillägg av neuroleptika (metoklopramid eller olanzapin)
- Anpassa antiemetikaregimen inför nästkommande cytostatikabehandling
- Överväg patientens eventuella behov av sederande (bensodiazepin).



Referenser

1. Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v232–v243.
2. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. *Support Care Cancer* 2005; 13: 80–84.
3. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 2015; 26: 1081–1090.
4. Grunberg S, Chua D, Maru A et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol—EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1495–1501.
5. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1067–1073.
6. Hu Z, Cheng Y, Zhang H et al. Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Support Care Cancer* 2014; 22: 979–987.
7. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized doseranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1340–1346.



Referenser, forts.

8. Rapoport B, Chua D, Poma A et al. Study of rolapitant, a novel, long-acting, NK1 receptor antagonist, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) due to highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer* 2015; 23: 3281–3288.
9. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1079–1089.
10. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized, double-blind study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1248–1253.
11. Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 1328–1333.
12. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1071–1078.

Referenser, forts.

13. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 101–106
14. Saito M, Aogi K, Sekine I et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115–124.
15. Brygger L, Herrstedt J. 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists and cardiac side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1407–1422.
16. Boccia RV, Gordan LN, Clark G et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1609–1617.
17. Karthaus M, Tibor C, Lorusso V et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer* 2015; 23: 2917–2923.

Referenser, forts.

18. Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1453–1460.
19. Van Laere K, De Hoon J, Bormans G et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 243–250.
20. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188–195.
21. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 675–682.
22. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC): Alliance A221301, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 29S): abstr 176.
23. Popovic M, Warr DG, Deangelis C et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1685–1697.



Referenser, forts.

24. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1554–1559.
25. Inoue A, Yamada Y, Matsumura Y et al. Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan. *Support Care Cancer* 2003; 11: 528–532.
26. Hesketh PJ, Bosnjak SM, Nikolic V, Rapoport B. Incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving irinotecan-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011; 19: 2063–2066.
27. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, doubleblind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423–431.
28. Weinstein C, Jordan K, Green SA et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 172–178.
29. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2016; 122: 2418–2425.

Referenser, forts.

30. Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K et al. A randomized, placebo controlled, doubleblind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2013; 109: 859–865.
31. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 491–497
32. Ito Y, Karayama M, Inui N et al. Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2014; 84: 259–264.
33. Hesketh PJ, Wright O, Rosati G et al. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1471–1478.
34. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatinbased chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1274–1282.
35. Albany C, Brames MJ, Fausel C et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled phase III crossover study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5 day-cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group (HOG) study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3998–4003.



Referenser, forts.

36. Olver IN, Grimison P, Chatfield M et al. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in a 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1561–1568.
37. Hamada S, Hinotsu S, Kawai K et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2161–2166.
38. Keat CH, Phua G, Abdul Kassim MS et al. Can granisetron injection used as primary prophylaxis improve the control of nausea and vomiting with lowemetogenic chemotherapy? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 469–473.
39. Fabi A, Barduagni M, Lauro S et al. Is delayed chemotherapy-induced emesis well managed in oncological clinical practice? An observational study. *Support Care Cancer* 2003; 11: 156–161.
40. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J et al. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Support Care Cancer* 2008; 16: 201–208.
41. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655–1663.
42. Chanthawong S, Subongkot S, Sookprasert A. Effective of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Med Assoc Thai* 2014; 97: 349–355.



Referenser, forts.

43. Sigsgaard T, Herrstedt J, Handberg J et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron plus metopimazine plus prednisolone as antiemetic prophylaxis in patients receiving multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2091–2097.
44. Chan A, Kim HK, Hsieh RK et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—a longitudinal analysis. *Support Care Cancer* 2015; 23: 283–291.
45. Molassiotis A, Lee PH, Burke TA et al. Anticipatory nausea, risk factors and its impact on chemotherapy-related nausea and vomiting: results from the Pan European Emesis Registry study. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 987–993.
46. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 172–179.
47. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 839–848.
48. Dupuis LL, Robinson PD, Boodhan S et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1506–1512.
49. Pielichowski W, Barzal J, Gawronski K et al. A triple-drug combination to prevent nausea and vomiting following BEAM chemotherapy before autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 3107–3110.



Referenser, forts.

50. Bechtel T, McBride A, Crawford B et al. Aprepitant for the control of delayed nausea and vomiting associated with the use of high-dose melphalan for autologous peripheral blood stem cell transplants in patients with multiple myeloma: a phase II study. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2911–2916.
51. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 49–55.
52. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3413–3420.
53. Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009; 17: 23–32.
54. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 619–625.
55. Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol* 2010; 94: 36–41.
56. Salvo N, Doble B, Khan L et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 408–417.



Referenser, forts.

57. Dennis K, Makhani L, Maranzano E et al. Timing and duration of 5-HT₃ receptor antagonist therapy for the prophylaxis of radiotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized and non-randomized studies. *J Radiat Oncol* 2013; 2: 271–284.
58. Ruhlmann CH, Christensen TB, Dohn LH et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebocontrolled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 509–518.
59. Bakhshi S, Batra A, Biswas B et al. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3229–3237.
60. Kang H, Loftus S, Taylor A et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 385–394.
61. Gupta M, Davis M, LeGrand S et al. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. *J Support Oncol*, 2013; 11: 8–13.
62. Bruera ED, MacEachern TJ, Spachynski KA et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer* 1994; 74: 3204–3211.
63. Bruera E, Belzile M, Neumann C et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 427–435.
64. Currow DC, Quinn S, Agar M et al. Double-blind, placebo controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 814–821.



Referenser, forts.

65. Peng X, Wang P, Li S et al. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 50
doi: 10.1186/s12957-015-0455-3.
66. Laval G, Rousselot H, Toussaint-Martel S et al. SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction. *Bull Cancer* 2012; 99: E1–E9.
67. Mariani P, Blumberg J, Landau A et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4337–4343.
68. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 2011; 25: 442–453.
69. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

