

Appetitstimulerende lægemidler ved fremskreden kræft

Kristin Enevoldsen¹, Lene Jarlbæk^{2,3} & Jørn Herrstedt²

STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
2) Onkologisk Afdeling, Odense Universitets-hospital
3) Palliativt Videncenter, København

Ugeskr Læger
2014;176:V07140388

Manglende appetit og vægttab er hyppige problemer hos patienter med fremskreden og uhelbredelig kræft [1]. For de patienter, som har en forventet kort restlevetid (3-6 måneder), findes der kun få rekommandationer angående appetitstimulation og ernæring [2].

Appetitløshed og vægttab er selvstændige prognostiske markører for restlevetid [3, 4] og indgår i cancerkakeksis syndromet, der i en international guideline defineres som »et multifaktoriel syndrom med igangværende tab af skeletmuskulatur – med eller uden tab af fedtvæv – der ikke kan afvendes med ernæringstilskud og fører til progressiv funktionsnedsættelse«. Kakeksien er karakteriseret ved negativ protein- og energibalance pga. abnorm metabolisme og nedsat fødeindtag [5].

Forud for påbegyndelse af appetitstimulerende behandling vurderes patientens performancestatus samt forventede restlevetid, og der screenes systematisk for sekundære og reversible årsager til appetitløshed og vægttab (Tabel 1).

En lang række stoffer er blevet undersøgt for effekt på vægttab og appetit. Men hvilke præparater er der egentlig lægefaglig evidens for at anbefale?

Formålet med denne artikel er, baseret på den tilgængelige evidens, at give en oversigt over, hvilke markedsførte lægemidler der kan anbefales til appetitstimulation. Ud fra en litteratursøgning blev de lægemidler, der har været testet i randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) med henblik på appetitstimulation af patienter med fremskreden kræft udvalgt og gennemgået. Den forventede restlevetid har i nogle af studierne været længere end 3-6

mdr., men resultaterne blev fundet af relevans for målgruppen her også. Desuden gives en kort omtale af præparater, der p.t. afprøves i randomiserede undersøgelser.

KORTIKOSTEROIDER

Kortikosteroiders virkning er kompleks og ikke klarlagt.

Der blev fundet syv RCT med i alt 906 evaluerbare patienter (Tabel 2) fra perioden 1974-2012 [6-13].

Kortikosteroid øgede appetitten målt efter to, fire og otte uger. I de fleste studier blev der behandlet med en dosering svarende til 10-40 mg prednisolon dagligt. Appetitstimulationen medførte ikke vægtøgning eller levetidsforlængelse.

I disse undersøgelser er der ikke holdepunkter for forskelle i effekt eller toksicitet af prednisolon, prednison, methylprednisolon, hydrocortison eller dexamethason givet i ækvivalente doser.

Kortikosteroid har en række bivirkninger, bl.a. øget insulinresistens og proteinkatabolisme samt accelereret tab af *lean body mass*. Konsekvenserne heraf skal ses i lyset af den forventede korte restlevetid.

Kortikosteroid kan således anbefales til patienter med forventet kort restlevetid og refraktær cancerkakeksi for at stimulere appetitten.

PROGESTERON OG DERIVATER

Medroxyprogesteron og derivatet megestrolacetat (MA) er de bedst undersøgte præparater af typen progesteron og derivater. Virkemekanismerne omfatter sandsynligvis en central appetitstimulation, hæmning af visse cytokiner, samt en glukokortikoidlignende effekt.

I en Cochranemetaanalyse blev der inkluderet 35 undersøgelser med i alt 3.963 patienter [14]. Medroxyprogesteron blev anvendt i doser på 300-1.200 mg/døgn og megestrolacetat i doser på 160-1.600 mg/døgn; i de fleste studier brugte man doser op til 800 mg/døgn.

I flere mindre, randomiserede studier, hvor patienterne blev behandlet med enten MA alene eller MA i kombination med L-carnitin, celecoxib og antioxidanter, påviste man, at kombinationsbehandling gennem flere måneder øgede muskelmassen, livskvaliteten (QoL) og appetitten [15].



TABEL 1

Sekundære årsager til appetitløshed.

Depression, angst, delirium
Løse tænder, stomatitis, <i>Candida</i> -infektion
Dysfagi, gastritis
Kvalme, opkastninger
Dyspnø
Forstoppelse (inaktivitet, kemoterapi, opioidbehandling, metaboliske forstyrrelser – f.eks. hyperkalcæmi), kronisk diarré, ileus
Katabole tilstande (infektioner eller kroniske sygdomme)



TABEL 2

Randomiserede undersøgelser med kortikosteroider versus placebo og/eller andre appetitstimulerende midler.

Reference	Patientantal og design	Præparat	Dosering mg/dag	Varighed	Målemetode	Appetit	Alment velbefindende eller QoL	Vægt
Moertel et al, 1974 [6]	116 DB og P	Dex; dex; placebo	0,75 × 4; 1,50 × 4; × 4	Livslangt	Spørgeskema (ikke udspecificeret)	Bedre med begge dex-doser efter 4 uger (p < 0,05)	Ingen signifikant forskel i velbefindende	Ingen forskel
Willox et al, 1984 [7]	41 DB og CO	Pred; placebo	5 × 3; × 3	3 uger	VAS	Bedre med pred (p < 0,01)	Velbefindende bedre med pred (p < 0,001)	Ingen forskel
Bruera et al, 1985 [8]	31 DB og CO	MP; placebo	16 × 2; × 2	5 dage	VAS	Bedre med MP på dag 5-13 (p < 0,05)	Fødeindtag og aktivitets-score bedre med MP (p < 0,01)	Ikke oplyst
La Cuna et al, 1989 [9]	198 DB og P	MP; placebo	125 × 1; × 1	8 uger	LASA NOSIE	Bedre med MP (p < 0,05)	Alment velbefindende bedre med MP (P < 0.05)	Ingen forskel
Papiela et al, 1989 [10]	173 DB og P	MP; placebo	125 × 1; × 1	8 uger	LASA	Bedre med MP (p < 0,05)	QoL bedre med MP (p < 0,05)	Ikke oplyst
Lai et al, 1994 [11]	52 DB og P	Pred; MA; placebo	10 × 3; 160 × 1; × 3	3 uger	5-points graderet skala	Færre havde nedsat appetit med pred og MA (p < 0,02)	Ingen signifikant forskel i velbefindende	Ingen forskel
Loprinzi et al, 1999 [12]	311 Åbent og P	Dex; MA; fluoxymesteron	0,75 × 1; 800 × 1; 10 × 2	4 uger	Valideret spørgeskema (unyscale)	Bedre med MA og dex end med fluoxymesteron (p = 0,01) Ingen forskel på MA og dex	Ingen signifikant forskel i QoL	Ingen forskel
Yennurajalingam et al, 2013 [13]	84 Åbent og P	Dex; placebo	4 mg × 2; × 2	2 uger	Valideret spørgeskema (FACIT-F)	Dex bedre end placebo (p = 0,01)	Signifikant forskel i QoL og <i>fatigue</i>	Ikke oplyst

CO = cross-over-design; DB = dobbeltblindet design; dex = dexamethason; LASA = linear analogue self-assessment scale; MA = megestrolacetat; MP = methylprednisolon; NOSIE = nurses' observation scale for inpatient evaluation; P = parallel design; pred = prednisolon; PS = performance status; QoL = quality of life; VAS = visual analogskala.

Der er evidens for anvendelse af MA til appetitstimulation og vægtøgning hos patienter med kræft, men der kan ikke konkluderes noget vedrørende QoL eller fastlæggelse af den optimale dosis, og effekten indtræder først efter 6-12 ugers behandling [14].

Behandlingen vil således kun være relevant for ganske få patienter i den omtalte målgruppe.

ANDROGENE STEROIDER

Androgene steroider øger muskelproteinsyntesen. Peroral indtagelse og intramuskulær administration er blevet undersøgt hos i alt 512 patienter i to randomiserede studier. Der fandtes ingen signifikant forskel i appetit eller vægt hos de patienter, der fik androgene steroider, sammenlignet med hos de patienter, der fik placebo [12, 16].

Androgene steroider kan ikke anbefales til appetitstimulation hos patienter med fremskreden kræft.

CANNABISPRÆPARATER

Cannabispræparater har ry for at øge appetitten og vægten og er i visse lande indregistreret som appetitstimulerende middel hos patienter med aids.

I et studie publiceret i 2002 blev 469 patienter med fremskreden kræft randomiseret til tetrahydrocannabinol (THC), megestrolacetat eller en kombination heraf gennem fire uger. Megestrolacetat stimulerede appetitten hos 75% og gav vægtøgning hos 11%, mens THC stimulerede appetitten hos 49% og gav vægtøgning hos 3%. Kombinationsbehandlingen frembød ingen fordele [17].

I et studie publiceret i 2006 blev 243 patienter randomiseret til placebo, THC eller behandling med cannabisekstrakt. Der var ingen forskel i appetit, vægttab eller QoL mellem grupperne [18]. I begge studier anvendte man små doser (2,5-5 mg dagligt), da ældre undersøgelser har vist, at ca. 70% af patienterne får uacceptable bivirkninger ved højere doser [18].

THC kan ikke anbefales til appetitstimulation hos patienter med fremskreden kræft.

METOCLOPRAMID

Metoclopramid blev initialt anvendt som motilitetsfremmende middel og senere som antiemetikum.

I to RCT blev i alt 55 patienter behandlet med

TABEL 3

Medikamenter der p.t. afprøves, hvor appetitstimulation er primært eller sekundært endemål. Se ClinicalTrials.gov (senest opdateret 28. jun 2014).

Lægemiddel	Studiets titel	Trial no.	Studiets start
Ghrelin og ghrelinagonister	The Role of Ghrelin in Cancer Cachexia	NCT01505764	2012, åben for inklusion
	Anamorelin HCl in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer-Cachexia (ROMANA 3)	NCT01395914	2011, åben for inklusion
	Pilot Clinical Trial of Repeated Doses of Macimorelin to Assess Safety and Efficacy in Patients With Cancer Cachexia	NCT01614990	2012, åben for inklusion
MABp1: et monoklonalt antistof, der virker anti-inflamma-torisk	A Pivotal Phase III Study to Evaluate Overall Survival Using MABp1 as a Monotherapy in Metastatic Colorectal Patients With Cachexia	NCT01767857	2013, åben for inklusion
Mirtazapin	Mirtazapine Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine in Metastatic Pancreatic Cancer	NCT01598584	2012, åben for inklusion
	Effects of Mirtazapine on Appetite in Advanced Cancer Patients	NCT00488072	2007, lukket for inklusion, men aktiv
HR/AVR118: et immunmodulerende stof, der stimulerer dannelsen af visse cytokiner	Open Label Study With OHR/AVR118 in Advanced Cancer Patients With Anorexia-Cachexia	NCT01206335	2010, lukket for inklusion, men aktiv

placebo eller vekslende doser af metoclopramid (40-80 mg peroralt dagligt i 1-2 uger). Man fandt ingen effekt på appetit eller kalorieindtag, men signifikant mindre kvalme end ved placebo [19-20].

Metoclopramid kan således ikke anbefales til appetitstimulation hos patienter med fremskreden kræft, medmindre årsagen til appetitløsheden er kvalme.

MIRTAZAPIN

Mirtazapin er et tetracyklisk antidepressivum med vægtøgning som kendt bivirkning. Seksogtredive patienter blev i et overkrydsningsdesign randomiseret til 15 eller 30 mg mirtazapin med skift i dosis efter tre ugers behandling. Efter fire uger fandtes en gennem-

snitlig vægtøgning på 1,3 kilo og efter syv uger en gennemsnitlig vægtøgning på 1 kg. Studiet var ikke placebokontrolleret og havde over seks uger et frafald på 16 patienter [21].

Mirtazapin kan på denne baggrund ikke anbefales til appetitstimulation hos patienter med fremskreden kræft, men er p.t. under yderligere afprøvning (Tabel 3).

NONSTEROIDE ANTIINFLAMMATORISKE LÆGEMIDLER

Der blev fundet to studier af effekten af nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) med i alt 417 patienter. I disse undersøgelser blev alle behandlet med NSAID samt en intervention med erythropoietin og kostvejledning/kosttilskud. Der kunne ikke påvises nogen effekt på appetitløsheden [22, 23].

NSAID kan ikke anbefales til appetitstimulation hos patienter med fremskreden kræft.

THALIDOMID

Thalidomid virker immunmodulerende, antiinflammatorisk, potentielt antineoplastisk og sederende. I et RCT publiceret i 2005 blev 50 patienter med fremskreden pancreaskræft randomiseret til enten 200 mg thalidomid dagligt eller placebo gennem 24 uger. Studiet havde et frafald på 17 patienter efter fire uger og på 30 patienter efter otte uger. Der var ingen forskel på QoL eller appetit i de to grupper [24].

Thalidomid kan ikke anbefales til appetitstimulation hos patienter med fremskreden kræft.

GHRELIN

Ghrelin er et appetitstimulerende hormon, der hovedsageligt produceres i ventrikelslimhinden og pan-



Appetitløshed er ofte et stort problem hos patienter med fremskreden kræft.

creas. Ghrelin virker antiinflammatorisk og medvirker til en positiv energibalance bl.a. ved at stimulere anabole hormoner.

Der er gennem det seneste årti publiceret en række små studier med dyr, raske personer og patienter med kræft, hvor behandling med ghrelin stimulerede appetitten og medførte vægtøgning og øgning i den anabole metabolisme.

I et dobbeltblindet RCT, publiceret i 2013, blev 16 patienter med kræft behandlet med ghrelin med signifikant øgning af appetit og vægt til følge [25].

Ghrelin er således et lovende stof, der i øjeblikket ikke er indregistreret i Danmark, men er under nærmere afprøvning (Tabel 2). Resultaterne af igangværende studier må afventes, før stoffet evt. kan rekommanderes.

INTERFERON

Inspireret af dyreforsøg blev interferon-alfa afprøvet hos 57 patienter i 1999. Studiet havde fire arme: 0,05 IE, 0,5 IE, 5 IE eller placebo givet syv dage i træk, herefter syv dages pause – gentaget til i alt 91 dage. Efter fem uger var der signifikant bedre appetit i højdosiseringsinterferongruppen, men ved forsøgets afslutning på dag 91 var der ingen signifikante forskelle i appetit eller vægtøgning mellem grupperne [26].

Studiet var underdimensioneret, og et større RCT er nødvendigt for at afdække en evt. klinisk relevant effekt.

MELATONIN

Melatonin er et hormon, der bl.a. regulerer energibalancen. Efter to mindre studier i 1996 (86 patienter behandlet med 20 mg/dag i 12 uger) og 2003 (100 patienter behandlet med 20 mg/dag i 16 uger), hvor der blev påvist signifikant færre tilfælde af vægttab > 10%, blev der i 2013 publiceret data fra et RCT med 48 patienter, der blev behandlet med 20 mg/dag eller placebo gennem 28 dage. Der var ingen bedring af appetit, vægt eller QoL hos patienterne i gruppen, der blev behandlet med melatonin, sammenlignet med hos patienterne i gruppen, der fik placebo [27].

Melatonin kan ikke anbefales til appetitstimulation hos patienter med fremskreden kræft.

DISKUSSION

Appetitløshed opfattes som et stort problem af mange patienter med fremskreden sygdom og deres pårørende. Appetitløshed kan have reversible årsager, og indledningsvis bør disse afdækkes og behandles.

Ofte er appetitløshed et led i cancerkakeksisyndromet, som er et komplekst og multifaktorielt syndrom, som er kendetegnet ved systemisk inflammation og hypermetabolisme med bl.a. proteolyse,

lipolyse og anoreksi. Er dette tilfældet, og er behandling af evt. reversible årsager ikke mulig eller tilstrækkelig, konkluderes det, at der findes en vis evidens for at forsøge farmakologisk behandling med kortikosteroider og/eller progesteron/gestagen.

Gennem de seneste tredivede år har mindst fyrrer appetitstimulerende midler været afprøvet i multiple kliniske forsøg. De fleste har været af dårlig kvalitet med heterogene patientpopulationer, få inkluderede patienter og ofte med stort frafald.

I denne artikel vægtes hovedsageligt placebokontrollerede undersøgelser, idet placeboeffekten for en række symptomer, (specielt appetit, vægt og livskvalitet) hos patienter med kræft kan ses hos op til 30% [28], men er set hos op til 69% som i [18], hvor 69% i placebogruppen angav bedring af appetitten [18].

I de gennemgæede undersøgelser har resultaterne været divergerende, og de få positive resultater fra små, ukontrollerede undersøgelser er enten ikke undersøgt yderligere eller har ikke kunnet reproduceres i placebokontrollerede studier. Desuden er de patienter, der er inkluderet i de randomiserede undersøgelser, ikke beskrevet entydigt i forhold til appetitløshed og kakeksi, hvilket vanskeliggør tolkning og sammenligning mellem undersøgelserne.

Den eksisterende evidens er »gammel«, men der er resultater på vej fra flere nye lægemiddelstudier, hvor appetitløshed indgår som et primært eller sekundært endemål. I Tabel 3 ses en oversigt over igangværende undersøgelser.

Der er i stigende grad fokus på tab af muskulatur som mål for både kakeksiens sværhedsgrad og mulig intervention.

Der er p.t. ikke enighed om valide målemetoder af f.eks. muskelmasse og kakeksiens sværhedsgrad. Der forskes i flere stoffer, der kan hæmme muskelnedbrydningen [29].

KONKLUSION

Et fremskredent vægttab er et synligt, tydeligt og ildevarslende symptom, der ofte skaber stor bekymring hos patienter og pårørende.

Der er behov for rådgivning og vurdering af be-



FAKTABOKS

Appetitløshed er et hyppigt forekommende og generende symptom hos patienter med fremskreden kræft.

Appetitstimulerende midler har været under udvikling og afprøvning gennem mange år, men evidensbaserede anbefalinger vanskeliggøres af mangel på undersøgelser af god kvalitet.

Der er evidens for kortvarig effekt (2-8 uger) af kortikosteroider og en langsomt indsættende effekt (efter 2-3 måneder) af progesteron/gestagen.

handlingsmuligheder. Til trods for et øget fokus på ernæring og vægttab hos patienter med fremskreden kræft foreligger der ikke megen evidens vedrørende medikamentel behandling af appetitløsheden. Indtil videre er kortikosteroider og progesteron/gestagen de eneste lægemidler, hvor der er nogen evidens for appetitstimulation hos disse patienter. For patienter med fremskreden kræft og meget kort forventet restlevetid vil de eneste relevante medikamentelle behandlingsforsøg bestå af steroider (15-30 mg prednisolon dagligt), mens progesteron/gestagen (f.eks. megestrolacetat 160 mg dagligt) kan forsøges, hvis den forventede restlevetid overstiger 2-3 måneder. Andre stoffer er for tiden under afprøvning, og f.eks. stoffet ghrelin virker lovende.

I et kommende randomiseret fase 3-studie vil man vurdere effekten af en multimodal indsats hos patienter med cancerkakeksi med fokus på ernæring, øvelser og antiinflammatorisk behandling. Denne indsats bør påbegyndes på et tidligere tidspunkt i sygdomsforløbet, hvor det giver mening at iværksætte en kombination af medicinsk behandling samt rådgivning, kostvejledning og træning [30].

SUMMARY

Kristin Enevoldsen, Lene Jarlbæk & Jørn Herrstedt:

Medical appetite stimulation for patients with advanced cancer
Ugeskr Læger 2014;176:V07140388

For patients with advanced cancer, the evidence of using medical appetite stimulants is sparse. A literature database search for randomized, controlled trials found data from 11 drugs. Only for corticosteroids and progestins there was enough evidence to support their use for improving appetite and weight gain. Several drugs are currently being tested. If medical appetite stimulation commences, it is recommended to be part of a multimodal therapy for patients with advanced cancer, weight loss and lack of appetite.

KORRESPONDANCE: Kristin Enevoldsen, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus, Kabbeltøft 25, 7100 Vejle. E-mail: kristin.enevoldsen@rsyd.dk

ANTAGET: 10. september 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. oktober 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICJME-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:94-104.
- Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P et al. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with focus on refractory cachexia. *European Clinical Guidelines*, 2010. www.epccr.org (1. jun 2014).
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
- Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE et al. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:130-48.
- Suzuki H, Asakawa A, Amitani H et al. Cancer cachexia – pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 2013;48:574-94.
- Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974;33:1607-9.
- Willox JC, Corr J, Shaw J et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;7:27.
- Bruera E, Roca E, Cedaro L et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-4.
- la Cuna GR, Pellegrini A, Piazzi M et al. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-21.
- Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1823-9.
- Lai YL, Fang FM, Yeh CY et al. Management of anorexic patients in radiotherapy: a prospective randomized comparison of megestrol and prednisolone. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:265-8.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17:3299-306.
- Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3076-82.
- Ruiz GV, Lopez-Briz E, Carbonell SR. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD004310.
- Maccio A, Madeddu C, Gramignano G et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 2012;124:417-25.
- Chlebowski RT, Herrold J, Ali I et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986;1:183-6.
- Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-73.
- Strasser F, Luftner D, Possinger K et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3394-400.
- Bruera E, 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;74:3204-11.
- 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;19:427-35.
- Theobald DE, Kirsh KL, Holtzclaw E et al. An open-label, crossover trial of mirzapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:442-7.
- Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: effects on survival, metabolism, and function. *Cancer* 2004;100:1967-77.
- Daneryd P, Svanberg E, Korner U et al. Protection of metabolic and exercise capacity in unselected weight losing cancer patients following treatment with recombinant erythropoietin: a randomized prospective study. *Cancer Res* 1998;58:5374-79.
- Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomized placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-5.
- Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer* 2013;21:129-37.
- Cummins MJ, Pruitt B. Low-dose oral use of human interferon-alpha in cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:937-41.
- del Fabbro E, Dev R, Hui D et al. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1271-6.
- Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst* 2003;1:19-29.
- Zhou X, Wang JL, Lu J et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 2010;142:531-43.
- Solheim TS, Laird BJ. Evidence base for multimodal therapy in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:424-31.