

# Manglende evidens i forebyggelse af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning hos børn og unge

Astrid Eliassen<sup>1</sup>, Michael Thude Callesen<sup>2</sup>, Kim Peder Dalhoff<sup>1</sup>, Catherine Rechner<sup>3</sup>, Kjeld Schmiegelow<sup>3</sup>, Henrik Schrøder<sup>4</sup>, Ruta Tuckuviene<sup>5</sup> & Helle Holst<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital  
2) Børneonkologisk Afdeling, H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital  
3) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet  
4) Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital  
5) Børneafdelingen, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V11170851

Kvalme og opkastning er dominerende bivirkninger af kemoterapi hos børn og unge med kræft og har store fysiske og psykiske konsekvenser.

Børn og unge, der er i kemoterapi, oplever kvalme og opkastninger som dominerende bivirkninger. Afhængigt af typen af kemoterapi og antiemetisk regime har op til 60% opkastninger (afledt af data fra **Tabel 1**). Symptomerne kan få store fysiske og psykiske konsekvenser, herunder vægttab, dårlig trivsel, depression samt begrænsning af leg og anden normal aktivitet. Symptomerne kan være vanskelige at kontrollere, når de en gang er opstået, da tidligere dårlig antiemetisk kontrol ofte medfører forventningskvalme og -opkastning [13].

I denne artikel beskriver vi patofysiologien bag kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, giver en oversigt over nuværende behandlingsregimer til børn og unge under 18 år og evidensen for deres behandlingseffekt samt diskuterer strategierne for fremtidige evidensbaserede behandlingsregimer.

## PATOFYSIOLOGI

Patofysiologien er ikke fuldstændigt klarlagt, men antages at være multifaktoriel. De generelle mekanismer er opsummeret i **Figur 1**. Kemoterapiinduceret kvalme og opkastning er medieret af flere neurotransmittere. Vigtigst er serotonin, substans P og dopamin, som stimulerer henholdsvis 5-hydroxytryptamin type 3 (5-HT<sub>3</sub>)-, dopamin D<sub>2</sub>- og neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer. Kemoterapeutika påvirker de enterokromaffine celler i gastrointestinkanalen, hvorved der frigives serotonin. Kemoreceptortriggerzonen i area postrema i bunden af fjerde ventrikel påvirkes både direkte af serotonin og via



## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der er behov for evidensbaseret effektiv forebyggelse af kvalme og opkastninger hos børn og unge, der er i kemoterapi.
- ▶ Anvendelse af forskellige præparater på de nationale centre beror på manglende evidens.
- ▶ Dansk Pædiatrisk Hæmatologi Onkologi-gruppe har udarbejdet en retningslinje til forebyggelse af kvalme og opkastning hos børn og unge, der er i kemoterapi.

5-HT<sub>3</sub>-receptorer på afferente vagusfibre. Hermed udløses akut kvalme og opkastning 0-24 timer efter kemoterapi. Forsinket kvalme og opkastning 24-120 timer efter kemoterapi er derimod primært medieret af frigivelse af dopamin og substans P. Disse neurotransmittere medvirker også til at udløse akut kvalme og opkastning. Endelig kan forventningskvalme og -opkastning i timerne til dagene før kemoterapi fremprovokeres af syn, lugte, lyde eller oplevelser, som patienten forbinder med behandlingen, og den største risikofaktor for forventningskvalme og -opkastning er sen kvalme og opkastning ved tidligere serier af kemoterapi [14].

## BEHANDLINGSVEJLEDNINGER FOR AKUT KVALMESTILLENDE PROFYLAKSE HOS BØRN OG UNGE I KEMOTERAPI

Der er publiceret tre internationale behandlingsvejledninger om forebyggelse af akut kvalme og opkastning hos børn og unge, der er i kemoterapi [15-17]. Valg af antiemetika afhænger af kemoterapiens emetogene potentiale, der rangerer et kemoterapeutikum som høj (> 90%), moderat (30-90%), lav (10-30%) eller minimal (< 10%) emetogen på basis af tilbøjeligheden til at udløse kvalme og opkastning uden antiemetisk profylakse (**Figur 2**). Internationalt anbefales 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister, glukokortikoider og NK<sub>1</sub>-receptorantagonisten aprepitant ved høj emetogen kemoterapi (**Figur 2**). Selvom der findes en retningslinje fra Dansk Pædiatrisk Hæmatologisk og Onkologisk Selskab [18], er de lokale behandlingsvejledninger på de fire børneonkologiske centre i Aarhus, Odense, Aalborg og Kø-

TABEL 1

Randomiserede studier vedrørende kvalmestillende behandling hos børn og unge i kemoterapi med primært effektmål: komplet respons. Studierne sammenligner konventionel behandling med ondansetron med anden behandling eller tillæg af et glukokortikoid til den konventionelle behandling.

Intervention	Reference	Studie-type	Intervention, stof og dosering	Patienter, n Kræfttype: %	Emetogenicitet: %	Alder, gns. (interval), år	Komplet respons <sup>a</sup>		Definition af respons		
							OR (interval)	%	opkastninger	opkastningsformemmelser	rescue-medicin
Aprepitant	<i>Bakhshi et al, 2015</i> [1]	RCT, DB	Ondansetron + DXA + aprepitant vs. ondansetron + DXA + PCB <i>Aprepitant</i> 15-40 kg: dag 1-3, 80 mg 41-65 kg: dag 1, 125 mg; dag 2-3, 80 mg	93 Hodgkins lymfom: 25, osteosarkom: 31, Ewings sarkom: 32, andre: 11	HEK: 100	13 (5-18)	Akut: 48 vs. 12*	NA	X	X	
	<i>Kang et al, 2015</i> [2]	RCT, DB	Ondansetron + aprepitant ± DXA vs. ondansetron + PCB ± DXA <i>Aprepitant</i> Dag 1: 125 mg for 12-17 år, 3 mg/kg Maks. 125 mg for 6 mdr.-11 år Dag 2 og 3: 80 mg for 12-17 år, 2 mg/kg Maks. 80 mg for 6 mdr.-11 år	302 Ewings sarkom: 11, osteosarkom: 11, neuroblastom: 8, ALL: 7, medulloblastom: 7, nefroblastom: 5, andre: 51	VHEK: 66 HEK/MEK: 34	7,5 <sup>a</sup> (0,5-17,8)	Akut: 66 vs. 52* Sen: 51 vs. 26*	NA	X	X	X
	<i>Gore et al, 2009</i> [3]	RCT, DB	Ondansetron + DXA + aprepitant vs. ondansetron + DXA + PCB <i>Aprepitant</i> Dag 1: 125 mg Dag 2 og 3: 80 mg	46 Osteosarkom: 64), andre: 36)	NA	15 <sup>b</sup> (11-19)	Akut: 61 vs. 39 Sen: 36 vs. 6	NA	X		X
Metopimazin	<i>Nathan et al, 2006</i> [4]	RCT, DB, overkrydsning, pilotstudie	Ondansetron + metopimazin (3 × 0,3 mg/kg PO) vs. ondansetron + PCB	10 Hjernetumor: 100	HEK: 100	6,8 <sup>b</sup> (1,0-12,4)	NA	Akut: 1,14 (0,28-4,51) Sen: 1,81 (0,40-8,49)	X		
Glukokortikoid	<i>Alvarez et al, 1995</i> [5]	RCT, DB, overkrydsning	Ondansetron vs. ondansetron + DXA (16 mg/m <sup>2</sup> i.v./døgn)	33 Solid tumor: 100	HEK: 100	9 <sup>b</sup> (3-18)	Akut: 38 vs. 79	NA	X		
	<i>Hirota et al, 1993</i> [6] <sup>c</sup>	RCT, overkrydsning	Granisetron vs. granisetron + methylprednisolon (10 mg/kg, maks. 500 mg, i.v.)	20 Non-Hodgkins lymfom: 15, andre sarkomer: 15, osteosarkom: 10, hjernetumor: 10, ALL: 10, andre: 20	MEK/HEK: 100	10,8 (4-18)	95 vs. 85	NA	X	?	?

ALL = akut lymfatisk leukæmi; DB = dobbeltblindet; DXA = dexamethason; HEK = høj emetogen kemoterapi; i.v. = intravenøst; KS = kortikosteroid; MEK = moderat emetogen kemoterapi; NA = ikke tilgængelig; OR = oddsratio; PCB = placebo; PO = peroralt; RCT = randomiseret kontrolleret forsøg; VHEK = meget høj emetogen kemoterapi.

\*) p < 0,05.

a) Akut fase: 0-24 t. Sen fase: 25-120 t. b) Medianalder. c) Data er trukket fra abstract, som var det eneste tilgængelige.

FORTSÆTTES >>

benhavn ikke helt identiske. I Danmark anbefales primært 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister og glukokortikoider, mens aprepitant anbefales i mindre grad. På tre af fire afdelinger anbefaler man metopimazin, der virker antagonistisk på alfa-adrenerge, dopamin D<sub>2</sub>-, og histamin H<sub>1</sub>-receptorer. Hvis der ikke er opnået tilstrækkelig effekt af ovenstående behandlinger, anbefaler man på to af afdelingerne benzodiazepinet lorazepam som sup-

plerende behandling (Figur 2). Samlet dominerer disse lægemidler forbruget i Danmark (Figur 3).

#### EVIDENSEN FOR ANTIEMETISK BEHANDLING HOS BØRN OG UNGE I KEMOTERAPI

I alt findes der 12 randomiserede kliniske forsøg (RCT), hvor man har sammenlignet 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten ondansetron med anden behandling eller

TABEL 1, FORTSAT

Randomiserede studier vedrørende kvalmestillende behandling hos børn og unge i kemoterapi med primært effektmål: komplet respons. Studierne sammenligner konventionel behandling med ondansetron med anden behandling eller tillæg af et glukokortikoid til den konventionelle behandling.

Intervention	Reference	Studie-type	Intervention, stof og dosering	Patienter, n Kræfttype: %	Emetogenicitet: % HEK: MEK:	Alder, gns. (interval), år	Komplet respons <sup>a</sup>		Definition af respons		
							%	OR (interval)	opkastninger	opkastningsfornemmelser	rescue-medicin
Palonosetron	<i>Kovács et al</i> , 2016 [7]	RCT, DB, non-inferiority	Palonosetron (10 µg/kg i.v.) ± KS vs. palonosetron (20 µg/kg i.v.) ± KS vs. ondansetron	493 ALL: 20, Hodgkins lymfom: 9, nefroblastom: 8, rabdomyosarkom: 8, neuroblastom: 7, medulloblastom: 7, Ewings sarkom: 5, andre: 36	HEK: 31 MEK: 69	8 (0,2-16,9)	Akut: 54 vs. 59	NA	X	X	X
	<i>Patil et al</i> , 2015 [8]	RCT, overkrydsning	Palonosetron 0,005 mg/kg i.v. (+ DXA ved HEK) vs. ondansetron (+ DXA ved HEK)	37 Hodgkins lymfom: 35, germinalcelletumor: 13, rabdomyosarkom: 13, neuroblastom: 10, osteosarkom: 9, retinoblastom: 8, andre: 10	HEK: 76 MEK: 24	7,6 (2,2-17)	Akut: 75 vs. 70 Sen 3 dage: 69 vs. 65	NA	X	X	X
	<i>Tang et al</i> , 2013 [9] <sup>c</sup>	RCT, blinding uvist	Palonosetron (dosis NA) vs. ondansetron	80 Osteosarkom: 100	HEK: 100	14 (5-27)	Akut: 80 vs. 78 Sen dag 3, 5, 7*	NA	X	?	?
Granisetron	<i>Sepúlveda-Vildósola et al</i> , 2008 [10]	RCT, undersøger blindet	Palonosetron (0,25 mg i.v.) vs. ondansetron	100 Solid tumor: 100	HEK: 100	Palonosetron: 14,1 (2,2-15) Ondansetron: 7,7 (1,7-10,5)	Dag 1: 92 vs. 72* Dag 2: 72 vs. 46* Dag 3: 78 vs. 54*	NA	X		
	<i>Jain et al</i> , 2004 [11]	RCT, overkrydsning	Granisetron (25-50 kg: 0,5 mg PO; > 50 kg: 1 mg PO) vs. ondansetron	33 ALL: 100	MEK: 100	7,8 (2,9-12,7)	Akut: 61 vs. 46	NA	X		X
	<i>Siddique et al</i> , 2011 [12] <sup>c</sup>	RCT, DB	Granisetron (1 mg PO) vs. ondansetron	60 ALL: 100	MEK: 100	4-11	Akut: 90 vs. 80 Sen dag 2-4: 80 vs. 44*	NA	X	?	?

ALL = akut lymfatisk leukæmi; DB = dobbeltblindet; DXA = dexamethason; HEK = høj emetogen kemoterapi; i.v. = intravenøst; KS = kortikosteroid; MEK = moderat emetogen kemoterapi; NA = ikke tilgængelig; OR = oddsratio; PCB = placebo; PO = peroralt; RCT = randomiseret kontrolleret forsøg; VHEK = meget høj emetogen kemoterapi.

\*) p < 0,05.

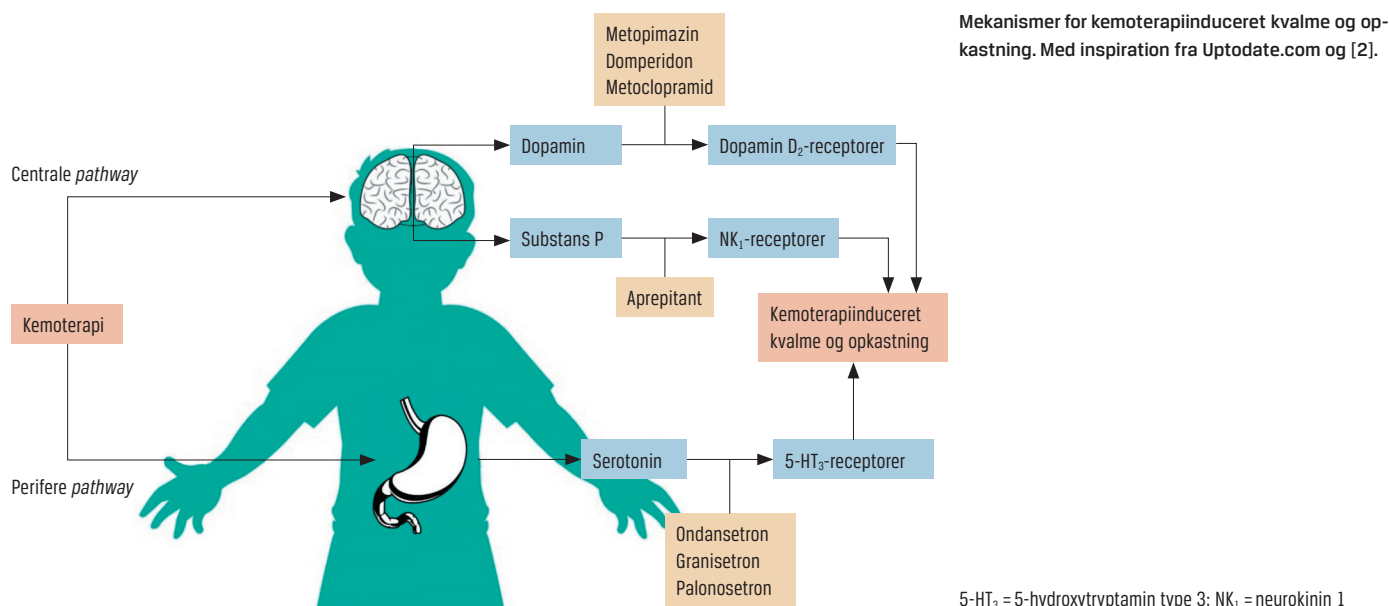
a) Akut fase: 0-24 t. Sen fase: 25-120 t. b) Medianalder. c) Data er trukket fra abstract, som var det eneste tilgængelige.

tillæg af et glukokortikoid til ondansetron (Tabel 1). Det primære effektmål i hovedparten af studierne var komplet respons, dvs. ingen opkastninger, opkastningsfornemmelser eller brug af supplerende antiemetika i den akutte (0-24 timer) eller sene (25-120 timer) fase efter kemoterapi. Man har ikke i alle studier medtaget opkastningsfornemmelser eller brug af supplerende antiemetika som en del af det komplette respons. Kvalme er ofte et sekundært effektmål, der defineres forskelligt i studierne i Tabel 1, hvorfor dette effektmål ikke er medtaget.

### 5-hydroxytryptamin type 3-receptorantagonister: ondansetron, palonosetron og granisetron

Ondansetrons mange doseringsformer (smeltetabletter, oral opløsning og injektionsvæske) gør det egnet til alle aldersgrupper. Granisetron administreres som tabletter og injektionsvæske, mens palonosetron primært administreres som injektionsvæske til børn. Disse præparater adskiller sig i halveringstider og potens, hvilket er baggrunden for forskellen i anbefalet doseringsinterval og dosis. Ondansetron har den korteste halveringstid (tre timer) og den laveste potens, palonosetron har den længste halveringstid (median halveringstid 29,5

FIGUR 1



timer hos børn og unge op til 17 år) og den højeste potens. Granisetrons halveringstid ligger herimellem (ca. ni timer) med stor variation blandt børn i alderen 2-15 år [19].

Palonosetron er undersøgt i fire RCT'er med børn og unge, der var i moderat til høj emetogen kemoterapi (Tabel 1). I to studier var palonosetron bedre end ondansetron til reducere af forekomsten af forsinket kvalme og opkastning [9, 10], mens to andre studier viste, at palonosetron og ondansetron var lige effektive i både den akutte og den sene fase efter kemoterapi [7, 8].

I to RCT'er undersøgte man ondansetron-monoterapi mod granisetron-monoterapi blandt børn, der var under 13 år og i moderat emetogen kemoterapi (Tabel 1) [11, 12]. Der var ingen forskel i den akutte fase, men det ene studie viste, at granisetron var mere effektivt end ondansetron i den sene fase, dag 2-4 efter kemoterapi [12].

#### Glukokortikoider: dexamethason og methylprednisolon

Dexamethason administreres som tabletter, oral opløsning og injektionsvæske. Methylprednisolon administreres intravenøst (i.v.). De formodede årsager til glukokortikoidernes kvalmestillende virkning er bl.a. en direkte effekt på nucleus tractus solitarius i hjernestammen og hæmning af kemoterapeutikas frigivelse af serotonin [20].

En metanalyse af to RCT'er viste, at tilføjelse af et glukokortikoid til en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist fordob-

lede sandsynligheden for komplet respons efter behandling med høj og moderat emetogen kemoterapi [1, 5, 6].

Glukokortikoider anvendes almindeligvis ikke som kvalmestillende middel til patienter med leukæmi og lymfomer, fordi de indgår i behandlingen af grundsygdommen, eller til patienter med hjernetumorer og -metastaser, da de kan nedsætte transporten af kemoterapeutika over blod-hjerne-barrieren [21].

#### Neurokinin 1-receptorantagonister: aprepitant

Aprepitant findes som kapsler og oral opløsning. Det findes som *prodrug* fosaprepitant til i.v.-administration. I tre dobbeltblindede placebo kontrollerede RCT'er har man dokumenterede effekten af aprepitant hos børn og unge [1-3]. Blandt patienter i høj og moderat emetogen kemoterapi kunne tillæg af aprepitant til behandling med ondansetron og dexamethason reducere forekomsten af akut og forsinket kvalme og opkastning [1, 2]. I det ene studie var antallet af patienter, der fik dexamethason i de to grupper, ukontrolleret. Det er derfor vanskeligt at vurdere aprepitants effekt i dette studie [2].

#### Dopamin D<sub>2</sub>-receptorantagonister og multireceptortargeterende lægemidler: metopimazin, metoclopramid, domperidon og olanzapin

Metopimazin er tilgængeligt som smeltetabletter, kapsler, injektionsvæske og suppositorier. Absorptionen er dårlig efter rektal administration og fører ofte til ikke-målbare serumkoncentrationer [22]. Hos børn under 13 år kunne man i et enkelt pilotstudie ikke påvise, at

 FIGUR 2

Internationale og nationale antiemetikaregimer ved kemoterapi hos børn og unge iht. kemoterapiens emetogene potentiale: højt, moderat, lavt, minimalt\*.

Emetogent potentiale	Lægemiddel	MASCC/ESMO							
		[15]	ASCO [17]	POGO [16]	DAPHO [18]	Afdeling A	Afdeling B	Afdeling C	Afdeling D
<b>Højt: &gt; 90% risiko for opkastning uden profylakse</b> Carboplatin, cisplatin, høj dosis cyclophosphamid, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, høj dosis methotrexat [30]	Glukokortikoid <sup>b</sup>								
	5-HT <sub>3</sub> RA	G/O/T/P		G/O/P	G/O/P	O/G/P	O/P	O/P/G	O/P
	Aprepitant								
	Metopimazin								
	Kommentar		P foretrækkes, hvis DXA er kontraindiceret	P foretrækkes, hvis DXA er kontraindiceret	DXA: behandlingsrefraktære opkastninger Ved manglende respons på O skiftes til G			<b>Metopimazin/</b> domperidon, kan tilføjes	Behandlingsregimet er ikke opgivet efter kemoterapiens emetogenicitet
<b>Moderat: 30-90% risiko for opkastning uden profylakse</b> Lav dosis cyclophosphamid, moderat dosis cytarabin, daunorubicin, doxorubicin, etoposid PO, ifosfamid, imatinib, irinotecan, lomustin, moderat dosis methotrexat, temozolomid [30]	Glukokortikoid <sup>b</sup>								
	5-HT <sub>3</sub> RA	G/O/T/P		G/O/P	G/O/P	O/G	O/P	O	O
	Aprepitant								
	Metopimazin								
	Kommentar	Aprepitant gives, hvis DXA er kontraindiceret	Aprepitant gives, hvis DXA er kontraindiceret	Aprepitant gives hvis DXA er kontraindiceret P foretrækkes hvis aprepitant og DXA er kontraindiceret	Ved manglende respons suppleres med glukokortikoid eller aprepitant	Ved manglende respons på O skiftes til G		<b>Metopimazin/</b> domperidon, kan tilføjes	Se kommentar ovenfor
<b>Lavt: 10-30% risiko for opkastning uden profylakse</b> Lav dosis cytarabin, doxorubicin, etoposid i.v., lav dosis methotrexat, topotecan [30]	Glukokortikoid <sup>b</sup>								
	5-HT <sub>3</sub> RA	G/O/T/P	O/G	O/G	G/O/P	O	O	O	O
	Aprepitant								
	Metopimazin								
	Kommentar				<b>Metopimazin/</b> DXA: ved manglende respons	Gives hvis nødvendigt	Der suppleres med DXA ved fortsat kvalme/opkastning	Vælg 1 lægemiddel Alternativ til <b>metopimazin</b> er domperidon	Se kommentar ovenfor
<b>Minimalt: &lt; 10% risiko for opkastning uden profylakse</b> Asparaginase i.m./i.v., bleomycin, gemtuzumab ozogamicin, hydroxycarbamid PO, mercaptopurin PO, methotrexat ≤ 50 mg/m <sup>2</sup> , vinblastin, vincristin, thioguanin PO	Glukokortikoid <sup>b</sup>								
	5-HT <sub>3</sub> RA								
	Aprepitant								
	Metopimazin								
	Kommentar Andre antiemetika				Lorazepam, metoclopramid	Aprepitant	<i>Rescue:</i> metoclopramid, levomepromazin, klorpromazin, lorazepam	Klorbutol koffein, domperidon	Lorazepam, levomepromazin, metoclopramid, klorpromazin

■ Anbefalet under særlige forhold ■ Anbefalet

5-HT<sub>3</sub> RA = 5-hydroxy-tryptamin type 3-receptor-antagonist; ASCO = American Society of Clinical Oncology; DAPHO = Dansk Pædiatrisk Hæmatologi Onkologi; DXA = dexamethason; ESMO = European Society of Medical Oncology; G = granisetron; i.m. = intramuskulært; i.v. = intravenøst; MASCC = Multinational Association of Supportive Care in Cancer; O = ondansetron; P = palonosetron; PO = peroralt; POGO = Pediatric Oncology Group of Ontario; T = tropisetron.

a) Pga. ny viden om aprepitant og palonosetron er de nationale vejledninger under revision.

b) Undlades ved hjernetumorer og -metastaser, leukæmi og lymfomer.

kombinationsbehandling med ondansetron og metopimazin var mere effektivt end ondansetron alene [4].

D<sub>2</sub>-receptorantagonisterne metoclopramid og domperidon benyttes sjældent i Danmark, især fordi de kan medføre ekstrapyramidale bivirkninger hos børn.

Herudover interagerer domperidon med azoler, som patienterne ofte er i behandling med for at forebygge svampeinfektion.

Olanzapin blokerer bl.a. D<sub>2</sub>- og 5-HT<sub>3</sub>-receptorerne, men effekten som kvalmestillende middel til børn og unge, der er i kemoterapi, er ikke belyst i prospektive studier, og det giver risiko for sedation [23].

### DOSERING AF KVALMESTILLENDENDE MIDLER TIL BØRN OG UNGE I KEMOTERAPI

Af de internationale behandlingsvejledninger kan man kun hos Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) finde anbefalinger om dosering, mens man i de øvrige redegør for den overordnede behandlingsstrategi. Den bedste evidens for dosering findes for granisetron og ondansetron. Dosering af aprepitant hviler på et enkelt fase 1-forsøg [2]. Den anbefalede dosering af dexamethason er 24 mg/m<sup>2</sup> pr. døgn i POGO og spænder fra 8 mg/m<sup>2</sup> til 20 mg/m<sup>2</sup> pr. døgn i de danske anbefalinger.

### LÆGEMIDDELINTERAKTIONER MELLEM ANTIEMETIKA OG HYPPIGT ANVENDTE LÆGEMIDLER HOS BØRN OG UNGE I KEMOTERAPI

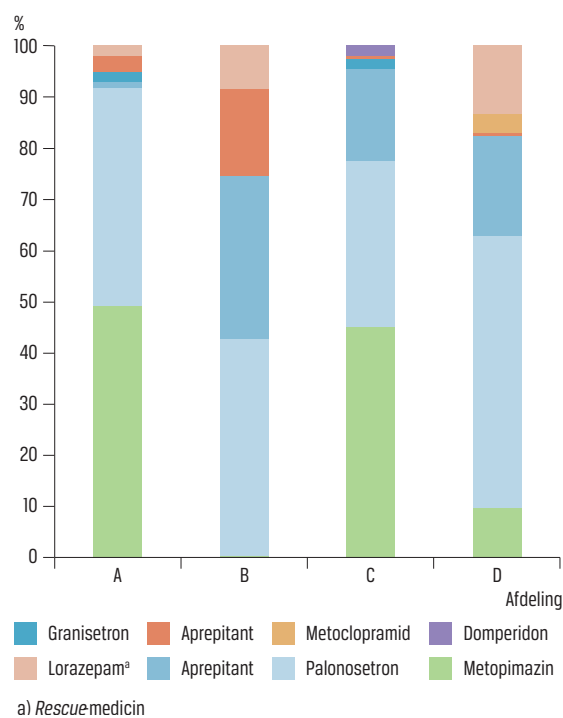
Aprepitant er en moderat hæmmer af CYP3A4. Dexamethason omsættes via CYP3A4, og ved samtidig administration af aprepitant øges eksponeringen for dexamethason (plasmakoncentrationstidskurven) med en faktor 2,2 [24]. Ved samtidig behandling med aprepitant anbefaler man i POGO og i nogle af de danske vejledninger en halvering af dosis af dexamethason. Hos voksne er der også dokumenteret øget eksponering for cyclophosphamid, methylprednisolon og oxycodon ved samtidig administration med aprepitant [25]. Da CYP3A4-aktiviteten når voksniveauer, når børn er ca. et år, forventes disse resultater også at være gældende hos denne patientgruppe [26]. Aprepitant anvendes til børn fra seks månedersalderen, og hos patienter under et år kan man forvente en større klinisk effekt af interaktionerne pga. nedsat CYP3A4-modning.

### FREMtidIGE BEHANDLINGSREGIMER

Der er behov for forskning i forebyggelse af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning hos børn og unge, herunder undersøgelse af effekt af og sikkerhed ved brug af metopimazin og olanzapin hos en større patientgruppe af børn og unge, der er i kemoterapi. Hos voksne er det påvist, at fosaprepitant er lige så effektivt som aprepitant og desuden medfører reduktion i antallet af administrationer. Rolapitant er en NK<sub>1</sub>-receptor-

**FIGUR 3**

Relativ forbrugsfordeling af antiemetika i perioden juni 2016-maj 2017 på de fire pædiatriske kræftafdelinger. Salgstal fra sygehusapotekerne for de respektive afdelinger. Tallene er vejledende med det forbehold, at afdelingerne har det samme spild af medicin. Glukokortikoider anvendes på andre indikationer end kvalme og er ikke medtaget i figuren. I.v. dexamethason udgør ca. 10% af forbruget på afdeling A. Der er forskel på antal patienter i hjemmetogen kemoterapi på de fire afdelinger, hvilket kan være medvirkende forklaring på den relative forskel i forbruget.



antagonist, som ikke hæmmer CYP3A4, men endnu ikke er undersøgt hos børn og unge [23].

Værtsgenomvarianter vil måske kunne forklare, at nogle patienter ikke har effekt af de kvalmestillende lægemidler. Blandt voksne har man fundet polymorfier, der nedsætter effekten af 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister. Polymorfier i genet *5-HT3C*, der svækker effekter af 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, forekommer hos 46% af den europæiske befolkning. Patienter, der er homozygote for varianten, har således en markant øget risiko for opkastning trods forebyggende kvalmestillende behandling [27]. 41% har en polymorfi i *ABCB1*, hvilket ligeledes medfører øget risiko for kvalme [28, 29]. Et mål for fremtidige studier af kvalmestillende behandling er således at afklare effekten af individualiseret behandling efter patientens genotype, men der savnes pædiatriske farmakogenetiske studier. Sådanne studier udfordres af det lille antal børn og unge, der har kræft, den varierende kemoterapi og dens emetogenicitet, og om patienterne er kemoterapinaive eller -ikkenaive. Bedre evidens for valg af kvalmestillende regimer hos børn og

unge fordrer derfor nationalt og internationalt samarbejde.

## SUMMARY

Astrid Eliassen, Michael Thude Callesen, Kim Peder Dalhoff, Catherine Rechnitzer, Kjeld Schmiegelow, Henrik Schrøder, Ruta Tuckuviene & Helle Holst:

Insufficient evidence in prophylactic therapy of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents

Ugeskr Læger 2018;180:V1170851

Nausea and vomiting are burdensome side effects of chemotherapy. Vomiting is observed in up to 60% of treated children. An appropriate and effective antiemetic regimen has the potential to eradicate or reduce the symptoms. Differences in local guidelines characterise the antiemetic treatment across the four Danish paediatric oncology departments because the overall knowledge of the most effective antiemetics is incomplete. There is an unmet need for research, which can promote evidence-based guidelines. The impact of host genome polymorphisms should be included in the research.

**KORRESPONDANCE:** Helle Holst. E-mail: Helle.Holst.01@regionh.dk

**ANTAGET:** 7. marts 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. august 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Henrik Thomsen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, takkes for data vedrørende forbruget af antiemetika på de børneonkologiske afdelinger.

## LITTERATUR

- Bakhshi S, Batra A, Biswas B et al. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2015; 23:3229-37.
- Kang HJ, 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;16:385-94.
- Gore L, Chawla S, Petrilli A et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:242-7.
- Nathan PC, Tomlinson G, Dupuis LL et al. A pilot study of ondansetron plus metopimazine vs. ondansetron monotherapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a Bayesian randomized serial N-of-1 trials design. *Support Care Cancer* 2006;14:268-76.
- Alvarez O, Freeman A, Bedros A et al. Randomized double-blind cross-over ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:145-50.
- Hirota T, Honjo T, Kuroda R et al. Antiemetic efficacy of granisetron in pediatric cancer treatment. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993;20:2369-73.
- Kovács G, Wachtel AE, Basharova EV et al. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2016;17:332-44.
- Patil V, Prasada H, Prasad K et al. Comparison of antiemetic efficacy and safety of palonosetron vs ondansetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *J Community Support Oncol* 2015;13:209-13.
- Tang L, Lin F, Yao Y. Efficacy of palonosetron hydrochloride injection in preventing gastrointestinal reactions caused by high-dose chemotherapy in osteosarcoma patients. *Chinese J Clin Oncol* 2013;40:168-70.
- Sepúlveda-Vildósola AC, Betanzos-Cabrera Y, Lastiri GG et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Arch Med Res* 2008;39:601-6.
- Jaing TH, Tsay PK, Hung IJ et al. Single-dose oral granisetron versus multidose intravenous ondansetron for moderately emetogenic cyclophosphamide-based chemotherapy in pediatric outpatients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:227-35.
- Siddique R, Hafiz MG, Rokeya B et al. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia. *Mymensingh Med J* 2011;20:680-8.
- Phillips RS, Friend AJ, Gibson F et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD007786.
- Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:62-75.
- Dupuis LL, Sung L, Molassiotis A et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Support Care Cancer* 2017; 25:323-31.
- Patel P, Robinson PD, Thackray J et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: a focused update. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:doi: 10.1002/pbc.26542.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:3240-61.
- Rechnitzer C, Schrøder H, Kjærsgaard M. Forebyggelse og behandling af kvalme og opkastning hos børn og unge i kemoterapi og stråleterapi. *Dansk Pædiatrisk Hæmatologi Onkologi*, 2016. [http://dapho.dk/sites/default/files/2017...dapho\\_kvalmeforebyggelse\\_0.pdf](http://dapho.dk/sites/default/files/2017...dapho_kvalmeforebyggelse_0.pdf) (30. okt 2017).
- Wada I, Takeda T, Sato M et al. Pharmacokinetics of granisetron in adults and children with malignant diseases. *Biol Pharm Bull* 2001; 24:432-5.
- Chu CC, Hsing CH, Shieh JP et al. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:48-54.
- Dupuis LL, Nathan PC. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy. *Pediatr Drugs* 2010;12:51-61.
- Herrstedt J, Jørgensen M, Angelo HR et al. Bioavailability of the antiemetic metopimazine given as a microenema. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:613-5.
- Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2017;19:213-22.
- McCrea J, Majumdar AK, Goldberg MR et al. Effects of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
- Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M et al. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83: 2148-62.
- Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:262-76.
- Fasching PA, Kollmannsberger B, Strissel PL et al. Polymorphisms in the novel serotonin receptor subunit gene HTR3C show different risks for acute chemotherapy-induced vomiting after anthracycline chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1079-86.
- He H, Yin JY, Xu YJ et al. Association of ABCB1 polymorphisms with the efficacy of ondansetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Ther* 2014;36:1242-52.
- Tsuji D, Yokoi M, Suzuki K et al. Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on the antiemetic efficacy in patients with cancer receiving cisplatin-based chemotherapy: a TRIPLE pharmacogenomics study. *Pharmacogenomics J* 2017;17:435-440.
- Dupuis LL, Boodhan S, Sung L et al. Guideline for classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:191-8.