

## **Titel: FOREBYGGELSE OG BEHANDLING af kvalme og opkastning hos børn og unge i kemoterapi og stråleterapi**

Udarbejdet af : catherine rechnitzer, Henrik Schrøder, Mimi Kjærsgaard

Drøftet under: **4. DAPHOs samarbejdssymposium 2014**

Godkendt den:: April 2016

Revideres senest: 2018

DAPHOS kliniske retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser på de behandlende afdelinger.

---

### **VEJLEDNING I FOREBYGGELSE OG BEHANDLING af kvalme og opkastning hos børn og unge i kemoterapi og stråleterapi**

<b>Definitioner</b> .....	1
Mekanismer af kemoterapi-induceret kvalme/opkastninger .....	1
<b>Disponerende faktorer</b> .....	2
<b>Understøttende behandling</b> .....	2
<b>Medicinsk behandling</b> .....	2
Generelle principper i behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastninger hos børn .....	2
Antiemetika .....	3
<b>Oversigtsskema</b> .....	
<b>Ingen</b> .....	<b>Fejl! Bogmærke er ikke defineret.</b>
<b>Oversigt over dosering af antiemetika</b> .....	<b>Fejl! Bogmærke er ikke defineret.</b>

#### **Definitioner**

Kvalme og opkastninger (også kaldet emesis) er den hyppigst forekommende bivirkning af kemoterapi/strålebehandling. Kvalme/opkastninger kan i de fleste tilfælde forebygges på effektiv vis ved anvendelse af bl.a. serotonin-antagonister. Forebyggelse og behandling af kvalme/opkastninger afhænger af deres årsag og mekanismer.

#### **Mekanismer af kemoterapi-induceret kvalme/opkastninger**

Indgift af cytostatika inducerer frigørelsen af forskellige mediatorer heriblandt serotonin (5HT<sub>3</sub>, 5HydroxyTryptamin 3 ), histamin, acetylcholine, dopamin, m.fl. Disse mediatorer kan binde sig til perifere receptorer, der følgende stimulerer den "kemoreceptor trigger zone" placeret i bunden af 4. ventrikel i hjernestammen, hvorfra kvalme/opkastningsrefleksens udløses via "opkastningscentret". Dette center kan også stimuleres ved direkte effekt af cytostatika, af andre mediatorer, af vagale stimuli, fra receptorer for øget intrakranielt tryk, fra vestibulær apparatet og forskellige andre CNS-strukturer.

Radioterapi (strålebehandling) kan også forårsage kvalme/opkastninger afhængig af, hvilket og hvor stort et område, der behandles.

Kvalme/opkastninger kan opstå i forbindelse med indgift af cytostatika som "akut kvalme/emesis" og/eller i de følgende dage som "forsinket kvalme/emesis". I begge tilfælde kan "forventningskvalme" være medvirkende.

### Disponerende faktorer

Børn er mindre følsomme for kemoterapiens emetogene virkning end voksne.

Piger er mere modtagelige end drenge, og teenagere mere end yngre børn.

I øvrigt forøges risikoen for kvalme/opkastninger af:

- tendens til transportsyge
- tidligere erfaringer af kvalme/opkastninger (forventningskvalme)
- påvirket almentilstand
- grundsygdommen (CNS tumor, uræmi)
- obstipation
- angst for behandlingen

De forskellige cytostatika har varierende emetogen virkning, fra lavt til højt emetogen (se figur).

### Understøttende behandling

- Informer om mulig kvalme og forklar om den medicinske behandling men tal ikke mere om kvalme end højest nødvendigt
- Obstipation forebygges/behandles
- Sørg for god hydrering forud for behandlingen.
- Barnet gøres veltilpas, beroliges hvis nødvendigt
- Underholdes/afledes
- Tilbydes aldersvarende varieret mad og drikkevarer efter ønske.

### Medicinsk behandling

**Generelle principper i behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastninger hos børn.**

1. Kvalmebehandlingen gives profylaktisk dvs før kemokuren startes og fortsætter under kuren med regelmæssige intervaller.
2. Der anvendes forskellige kombinations kvalmeregimer af stigende intensitet ud fra de enkelte cytostatikas evne til at give kvalme (emetogenicitet) og disponerende faktorer (alder, køn, grundsygdom og tidl. kvalme erfaringer).
3. Kvalmebehandlingen individualiseres og justeres undervejs
4. Om nødvendigt, suppleres kvalmebehandlingen med den angivne pn-medicin. Der er indikation for pn-medicin,
  - a. hvis barnet har moderat-svær kvalme,
  - b. hvis der er 2 eller flere opkastninger i løbet af 1 time.
5. Efter en kur vurderes virkningen af kvalmebehandlingen og kvalmeprofylaksen for næste tilsvarende kur aftales. Lyt til forældrene!
6. Hvis den givne kvalmebehandling ikke er tilstrækkelig effektiv, intensiveres behandlingen

ved de næste tilsvarende kur.

## **Antiemetika**

**Den antiemetiske behandling bør påbegyndes inden indgift af cytostatika.**

5-HT<sub>3</sub> (Serotonin)-antagonister : Granisetron (Kytril), Ondansetron (Zofran), Palonosetron (Aloxi) eller Tropisetron (Navoban) blokerer serotonin-receptorerne og forhindrer således den videre stimulering af opkastningscentret. Ved anvendelse af disse specifikke serotonin-antagonister undgås de ekstrapyramidale bivirkninger, som kan ses ved anvendelse af dopamin-antagonister som Metoclopramid ( Primperan) eller Domperidon (Motilium).

Metopimazin (Vogalene), en Dopamin-D2 antagonist, virker hæmmende på de dopaminerge neuroner i opkastningscentret og øger effekten af serotonin-antagonister (Ref. 1).

Steroider (dexamethason) givet som bolus før kemoterapien anvendes ved stærkt emetogene kemoterapi (Ref. 2,3).

MÅ IKKE ANVENDES TIL LEUKÆMI/LYMFOMER (da steroid indgår i behandling af grundmorbus) ej hellere til CNS tumorer da steroid menes at kunne tætnes blodhjerne barrieren og således reducere behandlingens effekt.

Aprepitant (Emend), NK1-receptor antagonist anvendes hos børn, særlig teenagere med behandlingsrefraktære kvalme/opkastninger. Kan ikke anvendes som "rescue".

CAVE: Dopamin antagonist som metoclopramid og motilium anvendes ikke til børn pga risiko for ekstrapyramidale symptomer og psykotiske reaktioner men kan være indicerede til unge med behandlingsrefraktære opkastninger.

Antihistaminpræparater (diphenhydramin) samt phenothiaziner (prometazin (Phenergan), chlorpromazin, levopromazin (Nozinan), der har sederende virkning, anvendes nu yderst sjældent til børn.

## Forebyggelse af kvalme og opkastning hos børn og unge – oversigt DAPHO

Valget af det enkelte barns antiemetogene regime afhænger af den planlagte kemoterapi (lav, moderat, høj emetogen) eller strålebehandling, men **bør justeres individuelt**

- i henhold til barnets disponerende faktorer (alder, køn, tendens til transportsyge og tidligere erfaringer ved kvalme/opkastninger).
- ved tidligere manglende effekt af behandlingen, d.v.s. kvalme i over fire timer og/eller min. to opkastninger, opgraderes behandlingsregimen til næste trin ved de følgende kemoterapiserier.

1. Stoffer der sædvanligvis ikke medfører kvalme/opkastninger	2. Stoffer, der giver mild kvalme/opkastninger	3. Stoffer, der giver moderat kvalme/opkastninger	4. Stoffer, der giver svær kvalme/opkastninger.
Asparaginase im Bleomycin iv Hydroxurea po Methotrexat $\leq 500 \text{ mg/m}^2$ MTX intraspinalt/po Mylotarg iv Vinblastin iv Vincristin iv  6-Mercaptopurin (Purinethol) po 6-thioguanin (Lanvis) po	Cyklofosamid $< 300 \text{ mg/m}^2$ Cytarabin $< 100 \text{ mg/m}^2$ Etoposid - etopofos 5-fluorouracil Methotrexat $< 1000 \text{ mg/m}^2$ Mitoxantron Procarbazin Teniposid (VM 26) Topotecan Triple intrathecal cytostatika	Actinomycin D Carboplatin CCNU Cyklofosamid $< 1000 \text{ mg/m}^2$ Cytarabine $100\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$ Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin Ifosfamid $< 2000 \text{ mg/m}^2$ Irinotecan MTX $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$	Cisplatin Cyclofosamid $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$ Høj-dosis cytarabine $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazin (DTIC) Ifosfamid $\geq 2000 \text{ mg/m}^2$
<b>Kvalmebehandling</b>  Ingen	<b>Kvalmebehandling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 HT3 antagonist</li> <li>• Evt Metopimazin x 3 po</li> </ul> Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: <ul style="list-style-type: none"> <li>• *Steroid</li> </ul> *Anvendes ikke til leukæmier/lymfomer (da steroid indgår i behandling af grundmorbus) ej hellere til CNS tumorer	<b>Kvalmebehandling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 HT3 antagonist</li> <li>• Metopimazin x 3 po</li> </ul> Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: <ul style="list-style-type: none"> <li>• *Steroid</li> <li>• Eller Aprepitant x 1 po.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rescue:</b> Lorazepam po</li> </ul> Fortsæt altid profylakse/beh. i min 24 timer efter afsluttet kur.	<b>Kvalmebehandling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 HT3 antagonist</li> <li>• Metopimazin x 3 po</li> <li>• *Steroid</li> <li>• Aprepitant x 1 po.</li> </ul> <b>Rescue:</b> Lorazepam po Fortsæt profylakse/behandling i 24-72 timer efter afsluttet kur (særlig : cisplatin ifosfamid)

Præparater til kvalmeforebyggelse

Antiemetika	Dosering	Bivirkninger
Metopimazin (Vogalene)	p.o. - rektalt: 0 - 20 kg: 3,75 mg/dosis maks. x 3/d; 21 - 40 kg: 7,5 mg/dosis maks. x 3/d > 40 kg: 15 mg/dosis maks. x 3/d supp. a 5 mg: > 20 kg: 5 mg/dosis x 3 dgl	svimmelhed, ortostatisk hypotension
Granisetron (Kytril)	i.v.: 0,040 mg/kg/dosis (maks. 3 mg) x 3/døgn p.o.: 1 mg/m <sup>2</sup> /dosis x 2-3/døgn tabl. a 1 mg	hovedpine, obstipation
Ondansetron (Zofran)	i.v.: 5 mg/m <sup>2</sup> /dosis (maks. 8 mg) x 3/døgn p.o.: < 15 kg 2 mg 15-25 kg 4 mg 25-50 kg 6 mg > 50 kg 8 mg tabl. a 4 mg og 8 mg, iv væske i sonden, suppositorier (miksturen er dyrere)	hovedpine, obstipation
Dexamethason (Decadron/Fortecortin/Dexaven m.fl)	i.v. bolus infusion: 10 mg/m <sup>2</sup> (maks. 16 mg) i NaCl over 15 min. før kemoterapi-start. Administreres <b>kun een gang daglig</b> . Evt. 10 mg/m <sup>2</sup> / døgn eller 0,3 mg/kg/døgn, fordelt på 3 doser i.v. eller p.o.	steroidbivirkninger, dog mindre udtalte ved i.v. bolus end ved 3 daglige doser.
Aprepitant (Emend)	over 40 kg. po: 125 mg dag 1, 80 mg x1, dag 2 og 3 sv. til 3 mg/kg/dosis dag 1, 2 mg/kg/dosis dag 2 og 3 Ved lange kur, kan der gives 80 mg dgl i 5 dage eller 2mg/kg/dosis x1 dgl. I 5 dage <b>fra 2015</b> : mikstur 20 mg/ml produceres på RH apotek, bestilles til patienten før kur. Holder kun een måned fra produktionsdato.	Prisen Kort holdbarhed Må ikke gives mere end 5 dage ad gangen da bivirkninger ved langtids behandling er ukendt.
Palonosetron (Aloxi)	0,005 mg/kg iv x 1, med min. 48 timers interval, kan øges til 10-20 mikrog/kg ved manglende effekt  maks 0,250 mg/dosis	reserveres til høj emetogen kemoterapi (eks carboplatin), når barnet behandles ambulat
Lorazepam (Temesta)	< 15 kg. 0,5 mg po x 1-2; 15-25 kg: 1 mg po x 1-2; > 25 kg: 1-2 mg po x 1-2.	Sedation
<b>I MEGET SJÆLDNE REFRAKTÆRE TILFÆLDE, kan anvendes</b>		
Metoclopramid (Primperan)	0,5 mg/kg iv min hver 4. time	OBS extrapyramidale bivirkninger, psykotiske reaktioner

**Se produktresuméer på: Pro medicin.dk**

### **Metopimazin = Vogalene**

Virkningsmekanisme

Dopamin-D2 antagonist. er et fentiazin-præparat i "familie" med Klorpromazin og Levopromazin. Virker generelt ikke sederende i de anvendte doser.

Formulering

Smeltetabletter a 7,5 mg, suppositorier a 5 mg og iv opløsning (pt ikke tilgængelig)

Dosering

0,2 mg/kg iv (max 10 mg) hver 8. time.

Effekten af rektal indgift usikker

0,5 mg/kg po (max 30 mg/dosis) hver 8. time

Bivirkninger.

Extra-pyramidale bivirkninger ses sjældent ved de anvendte doser.

Hypotension med utilpashed og svimmelhed efter iv indgift (skal derfor infunderes over 15 min).

**TIL "ÆLDRE" unge med behandlingsrefraktære kvalme / opkastninger**

### **Metoclopramid = emperal = primperan**

Virkningsmekanisme

Dopamin antagonist virkning i CNS og gastrointestinalkanalen, hvor det formentlig også har anti-kolinerge og antiserotonine egenskaber.

Anvendes ikke som standard kvalmeprofylakse eller rescue. Kan anvendes hvis andre behandlinger ikke har haft tilstrækkelig effekt. Bør kombineres med Lorazepam (Temesta) (sænker risiko for extrapyramidale bivirkninger) og Dexamethazon (hvis pt ikke allerede får dette)

Formulering

Iv opløsning, tabletter??

Dosering:

0,5 mg/kg iv hver 4.-6 time.

I kombination med decadron øges den antiemetiske effekt.

Bivirkninger

Ved doser over 0,5 mg/kg er der stor risiko for extrapyramidale bivirkninger (behandles med akineton). Difenhydramin og temesta indgivet ca. 1 time før primperan nedsætter risikoen for extrapyramidale bivirkninger og øger den antiemetiske effekt. Kan også hos en del virke

sederende. Indre uro, rastløshed.

### Extrapyramidale bivirkninger

Ses oftest efter indgift af Metoclopramid over 0,5-1 mg/kg samt ved samtidig behandling med fentiazin præparater (Klorpromazin, Levopromazin, Metopimazin).

Symptomer: Akut dystoni: ukoordinerede længerevarende muskelkontraktioner, ofte med øjendrejning og hoveddrejning opad, krampagtig mundåbning, stridor og opistotonus.

Behandling: Akineton (biperidin):

0-1 år 1 mg iv over 5 min.

1-6 år 2 mg iv over 5 min.

6-10 år 3 mg iv over 5 min.

> 10 år 4 mg iv over 5 min.

eller: Benzodiazepin, f.eks Stesolid 2,5-10 mg iv/rektalt.

### **Referencer:**

1. 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 Epub
2. Dupuis LL, Sung L, Molassiotis A et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Support Care Cancer* 2017; 25:323-31.
3. Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL. Aprepitant ad fosfaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017 may Epub.Epub
4. Aapro M, Carides A, Rapoport BL et al. Aprepitant and fosfaprepitant: a 10 year review of efficacy and safety. *The oncologist* 2015;20:450-58.
5. Brock P., Brichard B., Rechnitzer C. et al. An increased loading dose of ondansetron: A north-European double-blind randomised study in children comparing 5 mg/m<sup>2</sup> with 10 mg/m<sup>2</sup>. *European Journal of Cancer*. 1996; 32:1744-48.
6. Herrstedt J, Rapoport B, Warr D et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support care cancer* 2011;19 suppl1:S15-23