

Formål

Nedenstående kliniske retningslinje vedrører forebyggelse og behandling af kvalme og opkastning (K/O) hos børn unge med kræft, der er induceret af kemo-og/eller stråleterapi.

Kvalme og opkastninger (også kaldet emesis) er de hyppigst forekommende bivirkninger til kemoterapi/strålebehandling, men kan i de fleste tilfælde forebygges effektivt.

Målgruppe:

Læger og sygeplejersker der behandler børn og unge i kemoterapi eller strålebehandling.

Definition

- Akut kvalme og opkastninger: inden for 24 timer fra kemoterapi start
- Sen kvalme og opkastninger kan opstå i dagene (op til 7 dage) efter behandling med kemoterapi.
- Gennembruds opkastninger: på trods af relevant profylaktisk antiemetika
- Forventnings kvalme og opkast: starter ofte før kemoterapi start
- Stråleterapi relateret kvalme og opkast

Baggrund

Akut K/O er en hyppig bivirkning til kemoterapi, som ofte er mulig at forebygge og/eller behandle effektivt. Emesis er refleksen, der indebærer kraftig tømning af indholdet i maven gennem munden. Ubehandlet øges risikoen for ledsagende dehydrering, elektrolyt derangering, re-hospitalisering og nedsat livskvalitet. Forebyggelse og behandling af K/O består i farmakologiske og non-farmakologiske interventioner og nedenstående beskriver mekanismer bag K/O, til typer af K/O, til disponerende faktorer, til den onkologiske behandlingsintensitet samt graden af de individuelle symptomer og behandlingsrespons.

Virkningsmekanismer bag K/O

- Det emetiske respons koordineres og initieres af brækcenteret i formatio reticularis beliggende i medulla oblongata. Herfra løber efferente impulser via n. phrenicus til diafragma, via spinalnerverne til abdominalmuskler og via viscerale nerver til esophagus og ventrikel, hvorved opkastning kan initieres.
- Herudover aktiveres sympaticus, som er ansvarlig for de ledsagende symptomer i form af koldsved, kutan vasokonstriktion og takykardi.
- Indgift af cytostatika inducerer frigørelse af K/O mediatorer som dopamin og serotonin (5HT₃) m.fl., og cytostatikaudløst K/O medieres fortrinsvis via dopaminerge- og 5-HT₃-receptorer i KTC og gastrointestinalkanalen. Disse hæmmes af antidopaminerge midler og 5-HT₃-receptor antagonist (serotoninantagonister). Tilstedeværelse af opiat-receptorer i KTC og i gastrointestinalkanalen bevirker, at samtidig morfika anvendelse øger risikoen for cytostatika udløst kvalme.
- Brækcenteret kan også stimuleres ved direkte effekt af cytostatika, af vagale stimuli, fra receptorer for øget intrakranielt tryk, fra vestibulær apparatet og forskellige højere CNS-strukturer. I CNS er der desuden påvist type 1 neurokinin receptorer i den afferente vagale inhibering af hjernestammen. Disse binder substans P, som inducerer opkastninger (påvist i dyreforsøg). Omvendt kan blokering af receptorerne hæmme det emetiske respons.
- Brækcenteret modtager impulser fra
 - Kemotriggercenteret (KTC) i bunden af 4. ventrikel, som indeholder dopamin-, opiat og 5-HT₃-receptorer.
 - Gastrointestinalkanalen, som indeholder dopamin- og 5-HT₃-receptorer, der via vagale afferente nerver påvirker brækcenteret.
 - Højere kortikale centre.
 - Balanceorganet (labyrinten).
- Radioterapi (strålebehandling) kan også forårsage kvalme/opkastninger afhængig af, hvilket og hvor stort et område, der behandles.

Disponerende faktorer for K/O

- Grundsygdom som også påvirker (CNS tumor)
- Køn: Piger > drenge
- Alder: Over 10 år > under 10 år
- Tidligere kvalme og opkastning i forbindelse med behandling
- Køresyge
- Forstoppelse
- Forventnings kvalme
- Angst hos barnet/forældre/voksne

Behandling

Indikation

Den antiemetiske behandling påbegyndes inden opstart af cytostatika og tilrettelægges ud fra de enkelte kemoterapeutiskas evne til at give opkastninger uden profylakse (emetogenicitet) (Se skemaet for baggrund for præparat valg). Foruden medicinsk behandling er der også indikation for non-farmakologisk intervention/understøttende behandling såsom væsketerapi ved indgift af de højemente cytostatika.

Kontraindikationer:

- Dexamethason anvendes ikke som kvalmebehandling til patienter med ALL, lymfom eller CNS-tumor [8,9].
- Aprepitant kan teoretisk øge eksponeringen for lægemidler der omsættes via CYP3A4 (eks. cyclophosphamid, dexamethason, docetaxel, doxorubicin, ifosfamid, imatinib, irinotecan, paclitaxel, vinblastin og vincristin) [10]. Virkningen på IV-administrerede CYP3A4-substrater forventes at være mindre end peroral administrerede CYP3A4-substrater. Det er en relativ kontraindikation.

Generelle principper

- Kvalmebehandlingen gives profylaktisk 30-60 minutter før kemokuren gangsættes og fortsætter under kuren med regelmæssige intervaller i de efterfølgende dage (op til 5-7 dage),
- 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).
- Kvalmebehandlingen individualiseres og justeres undervejs
- Om nødvendigt suppleres kvalmebehandlingen med den angivne pn-medicin. Der er indikation for pn-medicin:
 - hvis barnet har moderat-svær kvalme,
 - hvis der er 2 eller flere opkastninger i løbet af 1 time.
- Efter en kur vurderes virkningen af kvalmebehandlingen og kvalmeprofylaksen for næste tilsvarende kur aftales. Lyt til forældrene
- Hvis den givne kvalmebehandling ikke er tilstrækkelig effektiv, intensiveres behandlingen ved de næste tilsvarende kur. Husk at dokumentere effekt og UDFYLD KEMO DAGBOG.
- **Husk behandlingsvarigheden (for at forebygge sen kvalme og opkast).**
- **Ved forventningskvalme:** Overvej at anvende lorazepam aftenen før kemoterapi og igen næste dag inden kemoterapien [19].

Husk non-farmakologiske/understøttende tiltag.

Du skal sikre dig at familien har fået udleveret patient/forældre materilae omkring forebyggelse af kvalme. Det understøtter bl.a de Nonfarmakologiske tiltag.

Du skal sikre dig at patient og familie har fået udleveret og gennemgået understøttende materiale/pjece om forebyggelse af kvalme iht lokal afdelings vejledning og lokal understøttende materiale tilgængelig

Du bør:

- Informere om mulig kvalme og forklare om den medicinske behandling,
- Sikre dig at patient eller forældre administrerer den kvalmestillende medicin korrekt ved selvadministration og kender den PN-medicin, der er til rådighed.
- Lufte ud og tømme skraldespanden forud for opstart af samt dagligt under kemoterapi.
- Forebygge/behandle obstipation
- Gøre barnet veltilpas, berolige, underholde og aflede.
- Spørge ind til tidligere erfaringer og adspredelse under kemoterapi (musikterapi, film, gaming, skole, lege/kreahelte, pædagoger og andre lokale tiltag som fx Kræftværket).
- Sikre en god mundpleje
- planlæg fysisk/mentalt aktivitet under kemoterapi og brug bl.a. fys
- Sørge for god hydrering forud for behandlingen.

Mad og drikke:

- Tilbyd aldersvarende og små måltider.
- Lad barnet spise og drikke hvad det har lyst til.
- Tilbyd rigeligt at drikke, men lad barnet drikke imellem måltiderne i stedet for til måltiderne, så der ikke fyldes for meget i mavesækken ad gangen.
- Husk at barnet skal skylle munden efter indtagelse af kulsyreholdige drikke
- Mad og drikke der kan være nemmere at spise ved kvalme:
- Kolde fødevarer (is, koldskål, yoghurt, tykmælk æg og kolde supper).
- Tørre produkter (kiks, knækbrød, chips, ristet brød, mandler og andre nødder).
- Salte produkter (chips, peanuts og kiks med smør og ost)
- Neutral mad (spaghetti, ris, pandekager, risengrød)

- Mad og drikke der kan nedsætte kvalme:
- Danskvand, sodavand og iste (husk at barnet skal skylle munden efter kulsyreholdige drikke, se VIP om mundpleje).
- Syrlige sager a la frugt, bolsjer og juice.
- Ingefær-te og -drikke. Informer om mulig kvalme og forklar om den medicinske behandling men tal ikke mere om kvalme end højst 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.
- Duftterapi

Antiemitika

- Dopamin (D2)-receptor antagonist
 - Metopimazin (Vogalene), Metoclopramid (Primperan) og Domperidon (Motilium). Virker hæmmende på de dopaminerge neuroner i opkastningscentret og øger effekten af serotonin-antagonister
- Serotonin (5-HT3)-receptor antagonist
 - Ondansetron (Zofran) eller Palonsetron (Aloxi) 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).
- NK1 (neurokinin type 1)-receptor antagonist
 - Aprepitant (Emend), anvendes ved behandlingsrefraktær emesis og behandling med svært ematogene præparater.
- Steroider
 - Dexamethason givet som bolus før kemoterapien anvendes ved stærkt emetogene regimer.
STEROIDER ANVENDES IKKE SOM ANTIEMITIKA:
 - VED LEUKÆMI/LYMFOMER (steroider indgår i behandling af grundmorbus)
 - VED CNS TUMORES (da steroider menes at kunne tætte blodhjerne barrieren og således reducere behandlingens effekt).
- Histamin (H1)-receptor antagonist (Antihistaminer)
 - Diphenhydramin (Benylan) og Phenothiaziner (Prometazin (Phenergan), Chlorpromazin, har alle sederende virkning. Anvendes sjældent, men kan have en plads ved CNS tumorer og børn med tendens til køresyge.
- Lorazepam
 - Anxiolytikum af benzodiazepingruppen.
- Chlorbutanolhemihydrat Caffein
 - 300mg Chlorbutanol: Effekten er i ca 2 timer.
 - Effekten er sedativ, hypnotisk og svag lokal anestetisk, ligesom chloralhydrat. Det har ligeledes lette antibakterielle og antifungicide effekter
 - 100mg Koffein: Svarer til to kopper kaffe.
- Komplementær alternativ behandling
 - Se evidens og guidelines på bl.s. KABcancer.dk m.v.
 - Cannabis
 - Der er ingen evidens.

Præparater, doseringer og bivirkninger

Antiemetika	Dosering	Off label	Bivirkninger
Dopamin (D2) receptor antagonist			
Metopimazin smeltetablet a 7,5 mg supp. a 5 mg	0,3mg/kg/dosis x3 dagligt 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		svimmelhed, ortostatisk hypotension Forstoppelse
Motilium tablet a 10 mg mixt 1mg/ml Må ikke gives sammen med azoler.	Børn <12 år og vægt <35 kg 0,25mg/kg, max x3 dgl. Børn >12 år og vægt ≥35 kg p.o.: 10 mg, max x3 dagligt.	Børn	Dyskenesier
Serotonin (5-HT3) –receptor antagonist			
Ondansetron tablet a 4 mg og 8 mg, iv væske i sonden suppositorier	i.v.: 5 mg/m ² /dosis (maks. 8 mg) x 3/døgn p.o.: < 1 m ² : 4 mg x 2-3/døgn ≥ 1m ² : 8 mg/dosis x 2-3/døgn	<1md	hovedpine, obstipation
Palonsetron i.v. 0,25mg/glas p.o. 0,5mg	Børn > 1 måned i.v. 20 mikrogram/kg/dosis (5-20mikrogram/kg/dosis kan bruges) max 1500 mikrogram/dosis, hver 48. time	<1md < 17 år ved p.o.	Hovedpine, Obstipation
NK1 - receptor antagonist			
Aprepitant tablet: 125mg / 80mg Mikstur i.v. (gives i samme dosis som p.o.)	Børn <12 år og vægt ≥30 kg eller Børn ≥12 år p.o.: Dag1: 125 mg x1 Dag 2&3: 80 mg x1 >6 Mdr., Vægt ≥ 6 kg, og børn <12 år <30 kg: Dag1: 3mg/kg/dosis Dag 2&3: 2mg/kg/dosis Kan gives i samme dosis som iv som p.o. dog max 115mg dag 1		
Steroid			
Dexamethason I.v. Tablet mikstur	i.v. Høj emetogen Bolus, 15min: 10 mg/m² Moderat emetogen: 6mg/m² (maks. 16 mg) Administreres kun x1daglig. Evt. 10 mg/m² / 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.
Antihistamin			
Benylan Histamin (H1)-receptor antagonist Mikstur / tabl.	Børn >2 år: p.o. 1,25mg/kg/dag		Træthed (bevidsthed)
Benzodiazepiner			
Lorazepam Tabl. i.v.	p.o. 0,04-0,08mg/kg/ds, x1-4 Max 2mg/ds i.v. 0,025-0,05 mg/kg/ds, x1-4 Max 2mg/ds	Begrænset litteratur	

Regimer

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 (<i>E.coli</i>) IM ≤ 6000 IU/m ² /dose Asparaginase (<i>Erwinia</i>) IM ≤ 25 000 IU/m ² /dose Bleomycin iv Asparaginase (<i>E.coli</i>) IM ≤ 6000 IU/m ² /dose Asparaginase (<i>Erwinia</i>) IM ≤ 25 000 IU/m ² /dose Hydroxurea po Methotrexat ≤ 500 mg/m ² MTX intraspinalt/po Mylotarg iv Vinblastin iv Vincristin iv 6-Mercaptopurin po 6-thioguanin po	Cyklofosamid < 1000 mg/m ² Cyclophosphamide PO 2-3 mg/kg/dose Cytarabin < 100 mg/m ² Dasatinib PO 60-120 mg/m ² /dose Erlotinib PO 35-150 mg/m ² /dag Everolimus PO 0.8-9 mg/m ² /dag Etoposid - etopofos Gefitinib PO 150-100 mg/m ² /dag Imatinib PO 260 mg/m ² /dag Mafofosamide IT 1-6.5 mg/dose Melphalan PO 0.2 mg/kg/dose Mercaptopurine PO ≤ 4.2 mg/kg/dose Methotrexat < 1000 mg/m ² Mitoxantrone IV ≤ 33 mg/m ² /dose Procarbazine PO 500-100 mg/m ² /dag Ruxolitinib PO 15-21 mg/m ² /dose Selumetinib PO 20-30 mg/m ² /dose Sorafenib PO 150-325 mg/m ² /dose Temozolomide PO 200 mg/m ² /dos Topotecan Triple intrathecal cytostatika	Actinomycin D Carboplatin CCNU Cyklofosamid 1000 mg/m ² /dose Cytarabine 100-1000 mg/ ² Dactinomycin IV 10 µg/kg/dose Daunorubicin, Doxorubicin IV 25 mg/m ² /dose Epirubicin, Gemtuzumab IV 3-9 mg/m ² /dose Idarubicin Ifosamid < 2000 mg/m ² Irinotecan Imatinib PO > 260 mg/m ² /dag Interferon alpha IV 15-30 milU/m ² /dag Ixabepilone IV 3-10 mg/m ² /dose Methotrexate IT MTX ≥ 1000 mg/m ² Topotecan PO 0.4-2.3 mg/m ² /day	Asparaginase IV ≥ 20 000 IU/m ² /dose Busulfan IV ≥ 0.8 mg/kg/dose Busulfan PO ≥ 1 mg/kg/dose Carboplatin IV ≥ 175 mg/m ² /dose Cisplatin IV ≥ 12 mg/m ² /dose Cyclophosphamide IV ≥ 1200 mg/m ² /do Cytarabine IV ≥ 3 g/m ² /day cytarabine ≥ 1000 mg/m ² Dactinomycin IV ≥ 1.35 mg/m ² /dose Dacarbazin (DTIC) Doxorubicin IV ≥ 30 mg/m ² /dose Idarubicin PO ≥ 30 mg/m ² /dose Melphalan IV Methotrexate IV ≥ 12 g/m ² /dose
Kvalmebehandling	Kvalmebehandling	Kvalmebehandling	Kvalmebehandling
Ingen Rescue: Metopimazin x 1-3 PO	<u>Leukæmi-lymfom-CNS tum.</u> 5 HT3 receptor antagonist Evt Metopimazin x 3 po Rescue: Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: Aprepitant (Emend)	<u>Leukæmi-lymfom-CNS tum.</u> 5 HT3 receptor antagonist Metopimazin x 3 po Rescue: Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: Aprepitant (Emend)	<u>Leukæmi-lymfom-CNS tum.</u> 5 HT3 receptor antagonist Metopimazin x 3 po Aprepitant (Emend) Rescue: Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: Se øvrige under præp
	<u>Solide tumorer</u> 5 HT3 receptor antagonist Evt Metopimazin x 3 po Rescue: Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: Dexamethason x 1 iv inf	<u>Solide tumorer</u> 5 HT3 receptor antagonist Metopimazin x 3 po Rescue: Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: Dexamethason x 1 iv inf	<u>Solide tumorer</u> 5 HT3 receptor antagonist Metopimazin x 3 po Dexamethason x 1 iv inf Rescue: Hvis fortsat kvalme/opkastning suppleres med: Aprepitant Se øvrige under præp

Extrapiramidale 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 og litteratur

<http://dapho.dk/daphos-kliniske-retningslinier>

Uptodate: Approach to the infant or child with nausea and vomiting

Uptodate: Characteristics of antiemetic drugs

Uptodate: Pathophysiology and prediction of chemotherapyinduced nausea and vomiting

www.kabcancer.dk

L. Lee Dupuis, Joseph A. et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Anticipatory nausea and vomiting in children and adults receiving chemotherapy, Support Care Cancer. 2016, 25(1):317-321.

Petra Klanjsek and Majda Pajnikihar. Causes of inadequate intake of nutrients during the treatment of children with chemotherapy European Journal of Oncology Nursing. 2016,23:24-33

Jacqueline Flank, Paula D. Robinson et al. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer. Pediatr Blood Cancer. 2016;63:1144–1151

Priya Patel, Paula D. Robinson et al. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer: A focused update. Pediatr Blood Cancer. 2017;64;10

POGO guidelines: Guideline for the Prevention of Acute Nausea and Vomiting due to Antineoplastic Medication
<http://www.pogo.ca/healthcare/practiceguidelines/acuteainvguideline/>

