

# Kvalme ved avansert kreftsykdom

---

ÅRSAKER, UTREDNING OG BEHANDLING  
ET LITTERATURSTUDIUM.



MED- 3950, Profesjonsstudiet i medisin ved  
universitetet i Tromsø

Sigrid Sandnes, MK 11

Veiledere: Sigve Andersen og Line Veronika Hjelle

Tromsø/Valdres våren 2016

## **Forord**

Det har vært spennende og lærerikt å skrive 5.årsoppgave, og jeg er veldig fornøyd med det endelige resultatet.

Jeg vil takke mine veiledere Sigve Andersen og Line Veronika Hjelle for uvurderlig hjelp. De har gitt meg gode og raske tilbakemeldinger og kommentarer, og gjort at jeg hele tiden har holdt oppe progresjonen i arbeidet. Det har vært mye nytt å sette seg inn i, og de har begge delt raust av sine erfaringer innen forskning og klinikk.

Jeg vil også takke min kjære familie som alltid heier på meg.

Valdres, 31. Mai 2016

Sigrid Sandnes

# Innholdsfortegnelse

<b>1. Innledning</b> .....	<b>5</b>
1.1 Bakgrunn .....	5
1.2 Problemstilling.....	5
1.3 Arbeidsprosessen .....	6
<b>3. Definisjoner</b> .....	<b>8</b>
3.2 Avansert kreftsykdom.....	8
3.3 Kvalme.....	8
3.4 Oppkast.....	8
3.5 Brekninger .....	8
<b>4. Resultater</b> .....	<b>9</b>
4.1 Fysiologi: Emetogen reaksjonsvei.....	9
4.2 Varighet .....	10
4.3 Årsaker.....	11
4.3.1 Ventrikkretensjon/forsinket ventrikkeltømming .....	11
4.3.2 Metabolske forstyrrelser og kjemiske årsaker .....	12
4.3.3 Viscerale årsaker .....	13
4.3.4 Intrakranielle årsaker .....	13
4.3.5 Kortikale årsaker .....	14
4.3.6 Vestibulære årsaker.....	14
4.3.7 Andre årsaker .....	14
4.4. Risikogrupper .....	15
4.5 Forebygging.....	16
4.6 Utredning .....	17
4.6.1 Kartleggingsverktøy.....	17
4.6.2 Anamnese.....	17
4.6.3 Klinisk undersøkelse.....	18
4.6.4 Supplerende undersøkelser .....	19
4.7 Behandling.....	20
4.7.1 Tilnærming til farmakologisk behandling av kvalme.....	20
4.7.2 Medikamentell tilnærming.....	24
<b>10. Diskusjon</b> .....	<b>35</b>
<b>11. Konklusjon</b> .....	<b>37</b>
<b>11. Referanseliste</b> .....	<b>38</b>

## **Sammendrag**

Dette er et litteraturstudium om kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom. Oppgavens formål er å kartlegge årsaker, utredning, og medikamentell behandling av kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom. Behandlingen er avgrenset til medikamentell behandling av hensynet til omfanget av oppgaven.

Litteraturstudiet har bestått av bruk av anerkjente lærebøker og Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen og et eget søk i den medisinske databasen PubMed.

Kvalme og oppkast er vanlige symptomer ved avansert kreftsykdom. Symptomene har ofte flere ulike årsaker, og det er ikke alltid like enkelt å komme i mål med dagens utredning. Det mangler gode validerte kartleggingsverktøy for kvalme og oppkast ved avansert kreft. Det finnes to ulike tilnærminger ved valg av medikamentell behandling, empirisk og mekanistisk tilnærming. Den mekanistiske tilnærmingen der man først søker å forstå symptomenes etiologi, anbefales ofte. Det foreligger dog lite dokumentasjon som støtter denne tilnærmingen og det foreligger lite dokumentasjon for bruken av antiemetiske medikamenter. Det er kun metoklopramid som har godkjent indikasjon for behandling av symptomatisk kvalme av alle medikamenter og medikamentene brukes således utenfor godkjent indikasjonsområde. Kvaliteten på gjennomførte studier er i mange tilfeller dårlig.

Basert på funnene i dette litteraturstudiet kan man konkludere med at kvalme og oppkast er vanlige symptomer ved avansert kreftsykdom, symptomene kan være vanskelige å kartlegge og behandle, behandlingen er dårlig dokumentert og dette fordrer at foreskriver av medikamentene har et særlig ansvar ved bruk av medikamentene. Det er behov for en betydelig økt kunnskap basert på randomiserte studier.

# 1. Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Kreft er fellesbetegnelse på en gruppe sykdommer som kjennetegnes av ukontrollert celledeling. Cellene skiller seg fra normale celler fordi de kan invadere vev og organer omkring, og har evne til å metastasere til andre steder i kroppen (1).

I 2014 fikk over 31 651 nordmenn en kreftdiagnose (1). 10 971 døde av kreftsykdommen, og av disse var 5833 menn og 5138 kvinner. Kreft som har spredt seg til andre steder i kroppen, og er umulig å kontrollere eller kurere med behandling, kalles avansert kreftsykdom (2). Pasienter som får avansert kreftsykdom, har ofte mange plagsomme symptomer som kan gjøre tilværelsen vanskelig. Kvalme og oppkast er vanlige symptomer hos ca. 40-70 % av disse pasienten og kvalme angis ofte som det mest plagsomme av alle symptomer (3). Enkelte angir kvalme som det mest plagsomme av alle symptomer.

Ca. 30 % av de som rapporterer om kvalme, er også plaget av oppkast (4). Både i et etisk og et medisinsk perspektiv er det svært viktig å sørge for god behandling av disse symptomene. Pasienter med avansert kreftsykdom har reduserte leveutsikter og god symptomrettet behandling er avgjørende for en verdig avslutning på livet "Aldri skade, av og til helbrede, ofte lindre, alltid trøste" (Hippokrates).

## 1.2 Problemstilling

Denne oppgaven tar gjennom et litteraturstudium sikte på å kartlegge årsaker, utredning og medikamentell behandling av kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom. Behandlingen er avgrenset til medikamentell behandling av hensynet til omfanget av oppgaven. Oppgaven omfatter heller ikke kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi. Denne avgrensning er naturlig ved at kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom hører inn under "palliativ/lindrende behandling" mens kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi hører inn under "støttebehandling" (supportive care). Refluks og dyspepsi er tilgrensende symptomer som heller ikke vil bli omtalt videre i denne oppgaven.

### **1.3 Arbeidsprosessen**

Jeg startet arbeidet med å finne et aktuelt prosjekt allerede høsten 2014. Det viste seg etter hvert at dette prosjektet ikke kunne gjennomføres, og jeg måtte derfor høsten 2015 finne et nytt prosjekt. I januar 2016 fikk jeg kontakt med Sigve Andersen og Line Veronica Hjelle, og vi ble enige om tema. Prosjektbeskrivelsen skrev jeg først selv i februar 2016, før veileder kom med innspill og forslag til justeringer. Deretter begynte jeg raskt å lese meg opp på relevant litteratur.

Da praksis var gjennomført i februar 2016, ble arbeidet satt i gang på full tid. De første ukene ble brukt til å utarbeide et selvstendig søk, innhente litteratur og lese artikler. Jeg brukte også en del tid på å forstå hvordan man bruker endnote for å organisere og arkivere referanser.

Jeg begynte å skrive i mars/april, dette var en tidkrevende prosess som fortsatte helt frem til inneleveringsfristen. Flere utkast ble sendt inn til veilederne og korrigeringer og justeringer ble gjort fortløpende. Diskusjonsdelen og resymet var det siste som ble skrevet.

## 2. Metode og materiale

Oppgaven er et tradisjonelt (narrativt) litteraturstudium. Dette skiller seg fra et systematisk litteraturstudium blant annet ved at hensikten er å få en bred forståelse og oversikt over feltet (5) og ikke velge et smalere tema med et godt definert forskningsspørsmål. Formålet er å få ”det store bildet” heller enn det smale fokuset. Det har blitt gjort en gjennomgang av relevant litteratur som omhandler problemstillingen. Utgangspunktet for gjennomgått litteratur er tredelt:

- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.
- Oxford textbook of palliative medicine.
- Det er søkt i pubmed med følgende søkekriterier: ” palliative OR terminal OR critical OR oncological OR hospice OR advanced disease OR bereavement OR end-of-life) AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour OR oncology OR carcinoma OR malign) AND (nausea OR vomiting OR emesis OR retching) AND antiemetic NOT chemotherapy-induced [Title/abstract] NOT radiotherapy-induced [Title/abstract] NOT postoperative [Title/abstract]

Dette søket resulterte i 284 artikler i pubmed. Av disse ble 49 artikler lest i fulltekst.

### **3. Definisjoner**

#### **3.2 Avansert kreftsykdom**

”Kreft som har spredt seg til andre steder i kroppen og er umulig å kontrollere eller kurere”, er en definisjon på avansert kreftsykdom (2) . Ofte har disse pasientene kort forventet levetid.

#### **3.3 Kvalme**

Kvalme er en subjektiv opplevelse, og kan defineres som ”følelsen (eller følelsene) man har like før man kaster opp” (6). Kvalmen er ofte ledsaget av autonome symptomer som blekhet, kaldsvette, sikling, takykardi og diare (7).

#### **3.4 Oppkast**

Å kaste opp er en spesifikk fysisk hendelse, definert som ”en kraftig evakuering av magesekkens innhold opp og ut gjennom munnen” (6). Det er komplekse reflekser som involverer koordinasjon av fordøyelseskanalen, diafragma, og abdominal musklene, som utløser hendelsen (6). Oppkast og emesis er synonymer.

#### **3.5 Brekninger**

Brekninger er gjentatte, aktive kontraksjoner av abdominal muskulaturen. Kontraksjonene skaper en trykkgradient som fører til tømming av ventrikkelenes innhold. Refluks er en passiv, motsatt rettet strøm av øsofagus innhold. Regurgitation skjer ved gastroøsofagal refluks eller øsofagus obstruksjon (6).



## 4. Resultater

### 4.1 Fysiologi: Emetogen reaksjonsvei

For å forstå årsakene til kvalme må man forstå fysiologien som ligger til grunn for kvalme og oppkast. Å kaste opp involverer afferente og efferente reflekser som integreres av to ulike senter på hjernestammenivå (Figur 1). Disse sentrene kalles kjemoreseptor triggerzonen (KTS), og oppkastsenteret (VC). Det er viktig å skille mellom de mekanismene som fører til oppkast, og de som forårsaker kvalme. De nevronale nettverkene som er ansvarlig for kvalme er anatomisk ulike de som fører til emesis.

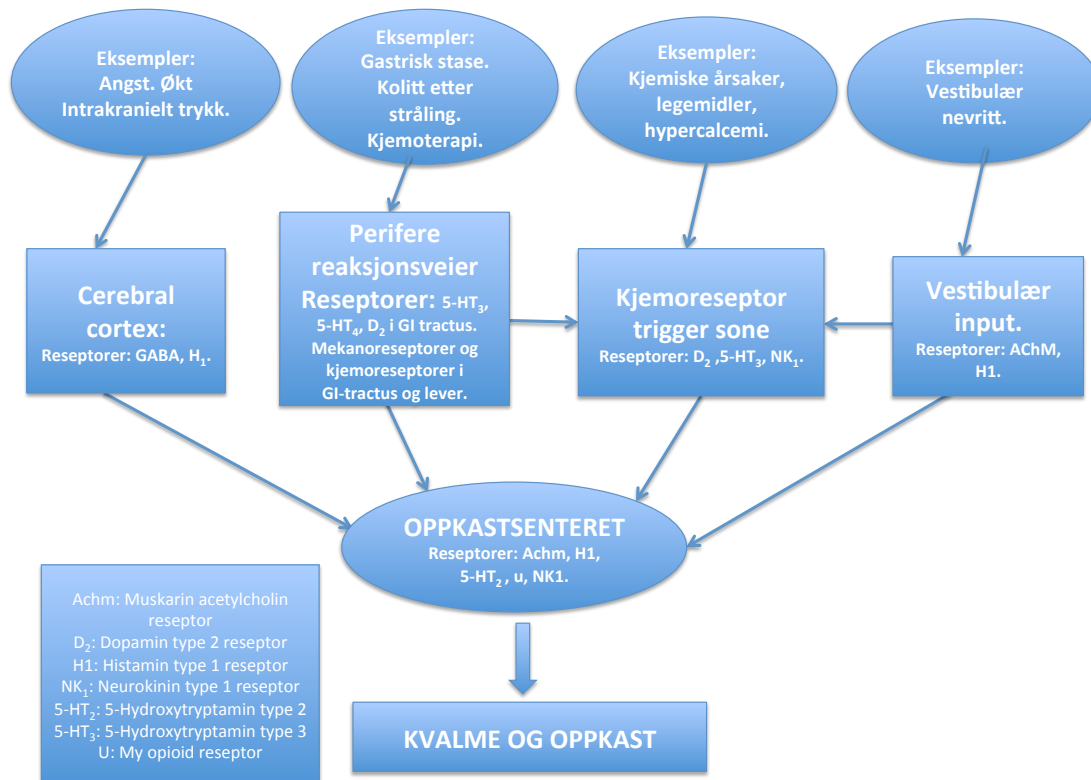
KTS ligger utenfor blod-hjernebarrieren, i gulvet på fjerde ventrikkel i hjernen. Området kalles "Area Postrema" (7-9). KTS består av sammenkoblede nevronale nettverk som projiserer inn i nukleus tractus solitarius (9). Siden blod-hjernebarrieren ikke beskytter disse nettverkene, kan reseptorene her reagere direkte på stimuli i den systemiske sirkulasjonen.

Oppkastsenteret er et område i den forlengede marg som inkluderer nukleus tractus solitarius og retikulærsubstansen. Det er et diffust, sammenkoblet nevronalt nettverk som integrerer emetogene stimuli med parasympatisk og motorisk efferent aktivitet. Oppkastsenteret mottar informasjon fra cerebral cortex, thalamus, hypothalamus, KTS, vestibularisapparatet og thorakoabdominale organer (7).

Minst 17 potensielle neurotransmittere eller reseptorer er identifisert i KTS og nucelus tractus solitarius. Dette er blant annet dopamin, serotonin, histamin, opioid, cannabinoider, og neurokinin reseptorer.

Den viktigste reseptoren i KTS er dopamin type 2,  $D_2$ . I oppkastsenteret er de viktigste reseptorene muskarine acetylkolinreseptorer,  $Ach_m$  og histamin type 1,  $H1$ .

Serotonin type 3,  $5-HT_3$ , reseptorer er å finne begge steder, mens serotonin type 2,  $5-HT_2$  reseptorer er spesielt viktig i oppkastsenteret. Neurokinin 1 reseptorer er vidt distribuert i CNS og spesielt i de områdene av hjernestammen som er involvert i oppkast/emesis (10).



Figur 1. Årsaker til kvalme og oppkast. Figur er oversatt og omarbeidet fra Harris, 2010 (6).

## 4.2 Varighet

Kvalme og oppkast anses som kronisk hvis varighet overstiger noen dager. Gjennomsnittlig varighet innenfor pasienter tilknyttet palliative tilbud er vist å være 7 dager (11).

## **4.3 Årsaker**

Det kan i mange tilfeller være vanskelig å finne årsakene til kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom. Noen ganger finner man ingen årsak, andre ganger er det multifaktorielle årsaker (6).

Årsaker til kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom kan identifiseres i 75 % av tilfellene (12). I 25 % av tilfellene kan to eller flere årsaker til kvalme og oppkast avdekkes (12) (13).

De vanligste årsakene til kvalme og oppkast hos pasienter med avansert kreft er ventrikkelretensjon/svekket tømning av ventrikkelen, og metabolske/kjemiske faktorer (14).

Man kan dele inn de forskjellige årsakene til kvalme og oppkast på flere ulike måter. I denne oppgaven ble det valgt å bruke samme inndeling som det nasjonale handlingsprogrammet (15).

### **4.3.1 Ventrikkelretensjon/forsinket ventrikkeltømming**

Ventrikkelretensjon eller forsinket tømning av ventrikkelen kan resultere i både kvalme og oppkast. Det er flere ulike årsaker til at den normale passasjen av mat gjennom ventrikkelen, ikke fungerer slik den skal. Det kan først og fremst ha direkte sammenheng med at en kreftsvulst vokser inn i ventrikkelen, enten fra innsiden, eller utenfra. Forstørret lever eller milt, ascites, eller store intra-abdominale tumorer er eksempler på anatomiske forhold som kan føre til ventrikkelretensjon. Paraneoplastisk syndrom utgjør en gruppe sjeldne sykdommer utløst av en unormal immunsystemrespons på en neoplasme. Immunsystemet angriper normale celler i nervesystemet som også er en mulig årsak til ventrikkelretensjon. Det er oftest middelaldrende eller eldre pasienter med lunge-, ovarial-, lymfe- eller brystkreft som rammes av paraneoplastiske syndrom (16).

Legemidler som opioider eller antikolinergika kan medføre fysiologiske forstyrrelser.

Opioid induisert kvalme debuterer ofte i etterkant av oppstart av opioid behandling, og ved doseøkninger.

Noen forblir kvalme, mens andre blir kvitt kvalmen grunnet toleranseutvikling etter 3-5 dager. Det er viktig å informere pasientene om at kvalme er en bivirkning ved opioider, men at den mest sannsynlig er kortvarig.

Komorbiditet som gastritt eller diabetes gastropati kan også gjøre at ventrikkelen ikke tømmer seg som normalt (17).

### 4.3.2 Metabolske forstyrrelser og kjemiske årsaker

Metabolske forstyrrelser og kjemiske årsaker er vanlige grunner til at pasienter med avansert kreft plages av kvalme og oppkast. Disse forstyrrelsene kan være relatert til kreftsvulsten (tumor), til behandlingen de får eller komorbiditet.

Tumorrelaterte årsaker inkluderer forhøyet nivå av kalsium, lave nivå av natrium, uremi, anoreksi-kakeksi-syndrom, og paraneoplastisk syndrom. Symptomer på hypercalcemi kan deles i to hovedgrupper: de gastrointestinale som anoreksi, kvalme, brekninger, obstipasjon og magesmerter, og øvrige symptomer som fatigue, forvirring, nedsatt bevissthet og i verste fall koma.

Symptomer på moderat hyponatremi omfatter fatigue, tretthet og kvalme, samt ustøhet, muskelkramper, og lette kognitive symptomer. Ved alvorlig hyponatremi kan pasienten ha hjerneødem. En slik alvorlig tilstand kan vise seg ved hodepine, kvalme, synsforstyrrelser, kramper, dødsighet, forvirring, koma og epileptiske anfall (18).

Behandlingsrelaterte årsaker omfatter ernæringsterapi, væsketerapi, og steroider. Det er også viktig å være oppmerksom på at de fleste legemidler kan fremkalle kvalme i gitte situasjoner. Dette gjelder særskilt antikolinergika, NSAIDs, opioider, jern, immunterapi, endokrin behandling, digitalis og antibiotika. Kvalme ledsaget av andre opioid-toksiske manifestasjoner (små pupiller, trøtthet, søvnighet, myokloniske rykninger), hos en pasient som tidligere var tolerant for samme dose morfin, kan tyde på nyresvikt (6).

Tabell 1. Oversikt over årsaker til legemiddelindusert kvalme. Oversatt fra Oxford Textbook of Palliative Medicine (11).

Mekanisme		Legemiddel	
<b>Aktivering kjemoreseptor sonen.</b>	<b>av trigger</b>	Opioider	Cytotoxiner
		Digoxin	Imidazoler
		Antikoagulanter	Antibiotika
<b>Gastrointestinal irritasjon</b>		NSAIDS	Antibiotika
		Jern tilskudd	Cytotoxiner
<b>Gastrisk stase</b>		Tricycliner	Opioider
		Fenothiaziner	Antikolinergika

Ca 1/3 av pasientene som blir enten blir satt på morfinpreparater eller får økt dosen sin, opplever en forbigående kvalme via KTS (10). Hvis pasienten utvikler nyre eller leversvikt, endret metabolisme eller kroppsvekt kan legemidler vedkommende har brukt lenge gi nye symptomer.

Komorbiditet som organsvikt, infeksjoner eller hyperglykemi kan også komme til uttrykk gjennom kvalme og oppkast (6).

#### 4.3.3 Viscerale årsaker

Irritasjon av farynx kan gi brekninger, kvalme og hoste, som igjen kan medføre oppkast. Orofarynx er rikelig innervert av nervus vagus og nervus glossofaryngeus, og er svært sensitive for berøring.

Seigt slim eller sopp som dekker svelgets slimhinne kan stimulere oppkastsenteret via afferente nervefibre (10).

Peritoneal carcinomatose, tarm obstruksjon, gastroenteritt og forstoppelse med eller uten akkumulering av hard avføring i rektum, går inn under viscerale årsaker til kvalme og oppkast (14).

#### 4.3.4 Intrakranielle årsaker

Opp mot 40 % av pasientene med primære eller sekundære intracerebrale tumorer er plaget av kvalme og oppkast (19). Økt intrakranielt trykk grunnet tumorer eller metastaser, for eksempel leptomeningeal carcinomatose, kan stimulere trykkreseptorer i hjernen som sender informasjon til oppkastsenteret i medulla oblongata. Økt intrakranielt trykk kan debutere med

kvalme og oppkast før en eventuell hodepine viser seg. Irriterte hjernehirner kan også trigge oppkast (10, 20).

#### **4.3.5 Kortikale årsaker**

Angstfølelser kan fremkalle kvalme, og innkommer under kortikale årsaker. Angst induert emesis er ikke uvanlig. Pasienten kan noen ganger selv identifisere angsten som årsak til plagene, andre ganger er det pårørende som observerer sammenhengen mellom symptomer og stressende situasjoner eller samtaler.

Sensoriske input, inkludert smerte, er andre kortikale årsaker til angst. Psykisk betinget kvalme og psykisk forsterket årsaker er heller ikke uvanlig. Dette inkluderer betinget kvalme (10).

#### **4.3.6 Vestibulære årsaker**

Bevegelsesutløst kvalme er en relativt sjelden årsak til kvalme hos pasienter med avansert kreft. Det kan likevel være viktig å ha i tankene. Vestibulær dysfunksjon, for eksempel virus på balansenerven, kan også føre til kvalme (13),(12).

#### **4.3.7 Andre årsaker**

Som nevnt innledningsvis er kjemoterapi-indusert kvalme en svært vanlig årsak til kvalme og oppkast. Dette temaet er meget omfattende og faller utenfor rammene av denne oppgaven. Dette gjelder også radioterapi-indusert kvalme og oppkast, og post-operativ induert kvalm og oppkast. Autonom svikt og infeksjoner kan også være grunner til kvalme og oppkast (10).

#### **4.4. Risikogrupper**

Ulike grupper har ulik tendens til å utvikle kvalme og oppkast. Demografiske og kliniske faktorer spiller inn. Det er vist at kvalme er mindre hyppig blant pasienter over 65 år. Kvinner har større tendens til å oppleve kvalme (21). Det tyder også på at pasienter som tidligere har vært plaget av reisesyke, hyperemesis under svangerskap eller angst, har økt risiko. (20) Spesifikke tumortyper (gynekologisk kreft, ventrikkelkreft, øsofaguskreft og brystkreft), tilstedeværelse av metastaser i lungene, pleura, eller peritoneum, gastrointestinal patologi eller tarmobstruksjon, og behandling med opioider, er vist å være predisponerende eller forverrende faktorer ved kvalme/oppkast (6).

## **4.5 Forebygging**

Forebygging av kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom innebærer flere ulike tiltak.

Det er viktig å unngå utløsende årsaker eller faktorer. Man bør i størst mulig grad prøve å tilrettelegge pasientens miljø med tanke på syn, lukt og smak. Det er også viktig med god tilgang på frisk luft. Små og hyppige måltider er viktig for å unngå kvalme og oppkast. Valg av mat er også av stor betydning, man bør finne matvarer og tilberede måltider som pasienten ikke assosierer med kvalme.

Ro og hvile er viktig, samt god behandling av smerte eller andre plager assosiert med sykdommen. Man bør øke væskeinntak og unngå dehydrering, da dette kan bidra til kvalme og oppkast. Det er viktig å korrigere elektrolyttforstyrrelser og hypo-eller hyperglykemi, i tillegg til å seponere kvalmeutløsende medikamenter (20) (14) (18).



## **4.6 Utredning**

### **4.6.1 Kartleggingsverktøy**

For å vurdere kvalme og oppkast hos palliative pasienter finnes det flere ulike kartleggingsverktøy man kan benytte. Det er imidlertid ingen internasjonal enighet om hvilket verktøy som er best. Mange er tidkrevende å bruke, og få har blitt evaluert i palliative populasjoner (22).

ESAS står for Edmonton symptom assessment system, og er kartleggingsverktøyet man har valgt å bruke som screening for plagsomme symptomer i palliasjon i Norge. ESAS ble utviklet ved Edmonton General Hospital i Edmonton, Canada, på begynnelsen på 1990-tallet, og oversatt til norsk ved Seksjon lindrende behandling på St.Olavs hospital, Trondheim. Skjemaet registrer vanlige symptomer som smerte, slapphet, døsighet, matlyst, tung pust, angst, depresjon og kvalme, men ikke oppkast.

I 2012 kom det en ny revidert versjon, ESAS-r. Dette er en forbedret versjon utviklet i tett dialog med den aktuelle pasientgruppen (23). Skjemaet er validert og dobbeloversatt i henhold til anbefalinger for bruk av spørreskjemaer.

Anamnese og klinisk undersøkelse er viktige trinn i utredningen av kvalme og oppkast siden de gir et mål på symptomets alvorlighetsgrad (8). Selv om symptomene ofte henger sammen klinisk, bør de vurderes hver for seg (24). De kan forekomme som separate fenomener, selv om oppkast oftest er foranlediget av kvalme (25).

Det er viktig å avklare hva som forstås med kvalme, oppkast og andre relaterte fenomener. Dette for å kunne utføre en riktig vurdering og behandling av symptomene hos pasienter som mottar palliativ behandling. Forståelsen av disse begrepene kan variere, og de kan brukes svært forskjellig (17). Pasienten vil kanskje si at han har kastet opp, når det egentlig er snakk om ekspektorat eller regurgitasjon. Det er derfor viktig med en god anamnese (7).

### **4.6.2 Anamnese**

En grundig anamnese er svært viktig i utredningen, og avgjørende for å kunne komme frem til riktig årsak til pasientens plager. Man bør kartlegge varighet, hyppighet og alvorlighetsgrad av kvalmen og oppkastet, i tillegg til andre ledsagende symptomer. Man bør kartlegge om kvalmen og oppkastet opptrer som isolerte fenomener, eller samtidig (6).

Følgende er eksempler på nyttige spørsmål til pasienten:

- Har du hatt vedvarende kvalme, oppkast, eller begge deler?
- Er kvalmen konstant? Fører den alltid til oppkast?
- Kaster du noen ganger opp uten å være kvalm?
- Er det særlig i forbindelse med måltider du opplever disse symptomene, eller når du tar enkelte medisiner?
- Hva gjør du for å redusere eller fjerne disse symptomene? (20)

Det er viktig å være oppmerksom på at nedsatt matlyst kan representere en konstant lavgradig kvalme. Man skal alltid utelukke forstoppelse hos enhver pasient. Dette inkluderer en detaljert anamnese på avføringens frekvens og konsistens. Mange pasienter med redusert matinntak tror det er normalt å ha sjeldne avføringer (8).

Det er viktig å få fullstendig oversikt over pasientens medisiner, inkludert en grundig gjennomgang av nye samt nylig seponerte forskrivninger og reseptfrie legemidler. Opioider, antidepressiva, og antibiotika kan ofte bidra til kvalme nær livets slutt. Seponering av kortikosteroider eller høy-dose progesteron kan gi kvalme pga binyresvikt. Nylig gjennomgått kirurgi kan også gi kvalme, da spesielt kirurgi i abdomen (8).

#### **4.6.3 Klinisk undersøkelse**

Den kliniske undersøkelsen kan være upåfallende. Enkelte funn ved undersøkelsen kan likevel være nyttige for å avgjøre årsaken til kvalme og oppkast.

Papilleødem kan tyde på økt intrakranielt trykk. Inspeksjon av munnens slimhinner kan avdekke soppinfeksjon, ulcerasjoner eller herpetiske lesjoner, som igjen kan tyde på gastrointestinale årsaker til kvalme eller dysfagi. Forstørret lever, milt eller ascites kan gi mistanke om hemmet gastrisk motilitet eller forsinket ventrikkeltømmning, som igjen kan føre til kvalme, oppkast, og tidlig metthetsfølelse. Icterus kan tyde på leversvikt. Ved avansert intraabdominalt carcinom kan man noen ganger finne en palpabel, periumbilical knute, også kjent som en "Sister Mary Joseph node". Rektal eksplorasjon er viktig for å kunne avdekke akkumulering av hard avføring i rektum, eller mulig malignitet i bekkenet. Hyperaktive, høyfrekvente tarmlyder og borborygmi kan tyde på tarmobstruksjon. (14)

#### 4.6.4 Supplerende undersøkelser

Eventuelle videre undersøkelser og laboratoriediagnostikk må rettes mot mulige årsaker til kvalme og oppkast. Kontroll av hemoglobin, blodsukker, elektrolyttstatus, nyre og leverfunksjon (inkludert albumin), infeksjonsvariabler og relevante legemiddelkonsentrasjoner hører med. Røntgen oversikt abdomen, røntgen tarmpassasje, ultralyd/CT abdomen, gastroskopi og MR/CT caput kan være aktuelt. Dette avhenger av sykehistorien og kliniske funn, samt pasientens tilstand og prognose (25). Hos pasienter med dårlig prognose bør man være tilbakeholden med utredning som bruker verdifull tid eller påfører ubehag, som ikke klart kan ha et potensiale til å bedre livskvalitet.

#### Tabell 2

Rutinemessige blodprøver som bør tas før oppstart av behandling for å belyse visse årsaker til kvalme (15).

<b>Anemi</b>	<b>Hb</b>
<b>Infeksjon</b>	CRP, Lpk, diff.telling
<b>Leversvikt</b>	Bilirubin, LD, ALP, ALAT, GT, Albumin
<b>Nyresvikt</b>	Kreatinin, urinstoff
<b>Elektrolyttforstyrrelser</b>	Natrium, kalium, Klor, calcium, Mg, fosfat
<b>Diabetes</b>	Glukose
<b>Syre-base-forstyrrelser</b>	Blodgass
<b>Forhøyede legemiddelkonsentrasjoner</b>	For eksempel Digitoxin, teofyllamin, karbamazepin

## 4.7 Behandling

### 4.7.1 Tilnærming til farmakologisk behandling av kvalme

Sammen med fjerning av erkjente emetogene stimuli, utgjør medikamenter hovedgrunnlaget for behandling av kvalme og oppkast ved avansert kreft.

Litteraturen viser imidlertid at det er to ulike tilnærminger for valg av legemidler: den empiriske tilnærmingen og den mekanistiske tilnærmingen.

Hvis man ikke har kommet langt nok i utredningen til å ha etablert en årsak, eller rett og slett ikke finner årsaken, må man velge legemiddel basert på empiri. Man velger det medikamentet man som kliniker har best erfaring med, og som man erfaringsmessig tror vil fungere. Dette er den empiriske tilnærmingen.

Den mekanistiske tilnærmingen baserer seg på den nevrofarmakologiske emetiske reaksjonsveien. Kjennskap til hvilke reseptorer som befinner seg i det området kvalmen og oppkastet har sitt utgangspunkt, er avgjørende for valg av antiemetikum. For eksempel vil man ved mistanke om kortikal årsak til kvalme da velge et medikament som blokkerer de reseptorer som er å finne i cerebral cortex (6).

Det er dessverre ikke gjort noen direkte sammenligninger mellom de to ulike fremgangsmåtene, og det er derfor usikkert hvilken som er den mest effektive (26) (7).

Studier som har brukt den etiologiske måten har en responsrate på 56-93%. Til sammenligning er responsraten vist å være 75-93 % i ukontrollerte studier som har brukt den empiriske måten, og 18-52 % i randomiserte studier (4).

Til tross for manglende studier er det ifølge internasjonale retningslinjer anbefalt å velge medikament etter antatt årsak, og etter hvilken neurotransmitter som trolig er involvert i patogenesen, hvis man kjenner årsaken til kvalmen, eller mener man forstår mekanismen.

Når man ikke kjenner plagenes etiologi er denne tilnærmingen vanskelig å bruke. Mange legemidler virker på flere reseptorer. Da de aller fleste tilfeller av kvalme og oppkast er forårsaket av gastroparese, eller mediert via kjemoreseptor triggeronene, bør man starte behandlingen med en dopamin antagonist.

Det medikamentet man velger skal titreres til effekt. Hvis pasienten ikke responderer på et medikament, bør man fjerne medikamentet. Hvis pasienten har en partiell respons på medikamentet kan man legge til et nytt medikament, slik at man kombinerer ulike klasser legemidler. I den påfølgende gjennomgangen av medikamenter er det spesifisert hvilke som

er tilgjengelige i Norge ved godkjenning. De fleste medikamentene har dog ikke kvalme som godkjent indikasjon. De medikamentene som ikke har markedsføringstillatelse eller har registrert administrasjonsform man ønsker kan være tilgjengelig på godkjenningsfritak. Forskriverne har da et særlig ansvar for å sette seg inn i preparatet og bruken av det før foreskrivning til pasient.

**Tabell 3**

Oppsummering av noen vanlige eller viktige årsaker til kvalme og oppkast hos palliative pasienter. De er gruppert etter reaksjonsveien som medierer oppkast. Årsakene er i mange tilfeller multifaktorielle, og da vil flere reaksjonsveier være involvert. Tabellen er oversatt fra Oxford textbook of palliative medicine (10).

Syndrom	Årsak	Kjennetegn	Reaksjonsvei og reseptorer	Behandlingsmuligheter
Kjemisk induert årsak	<b>Legemidler;</b> opioider, digoxin, antikonvulsiva, antibiotika, cytotoxika. <b>Toksiner:</b> Matforgiftning, iskemisk tarm, tumor produkter. <b>Metabolsk:</b> Organ svikt, hypercalcemi, ketoacidose.	Av legemiddeltoksisitet eller av underliggende sykdom, konstant kvalme, varierende oppkast.	Kjemisk påvirkning stimulerer D <sub>2</sub> ( +-5HT <sub>3</sub> ) i kjemoreseptortriggersonen. Kjemoterapi →serotonin frigjøring i GI-tractus, 5-HT <sub>3</sub> reseptorer på n.vagus. Kjemoterapi →NK <sub>1</sub> reseptor aktivering i hjernen.	- Seponere eller redusere det aktuelle legemiddelet. - Behandle underliggende årsak. - Haloperidol - 5HT <sub>3</sub> antagonister ved kjemoterapi eller direkte abdominal stråling. - NK <sub>1</sub> antagonister ved forsinket emesis ved kjemoterapi.
Gastrisk stase	Antikolinerge legemidler opioider Ascites Hepatomegali Magesår Gastritt - Stress - Legemidler Strålebehandling Autonom svikt	Smerte i epigastriet, oppblåsthet, kvalme, tidlig mett, flatus, syre refluks, hikke, oppkast av store volum, gastrisk regurgitasjon, andre tegn på autonom svikt	Gastrisk mekanoreseptorer →Vagale afferente nervefibre → oppkastsenteret  H1: Muskarin Acetylkolin reseptor.	- Behandle underliggende årsak. - Motorikkstimulerende medikamenter. - Redusere gastrisk sekresjon - H <sub>2</sub> blokker - omeprazole - octreotide - Sure oppstøt: Dimeticone.
Strekk av GI-tractus	Obstipasjon Intestinal obstruksjon Mesenteriske metastaser	Endrede tarmbevegelser, kvalme, oppkast, evt. Flatuens, kolikk	Mekanoreseptorer i GI-tractus, serosa → vagale afferente → oppkastsenteret.	- Behandle underliggende årsak. - Tarm regime - Kortikosteroider kan redusere tumormassens størrelse
Strekk av serosa/irritasjon	For eksempel levermetastaser, ureterobstruksjon, retroperitoneal cancer	Av underliggende tilstand, kvalme, tidvis oppkast.	H <sub>1</sub> : Muskarin Acetylkolin reseptor.	- Cyclizine, - hyoscine hydrobromide hvis tarm paralyse er akseptabel
Irritasjon av GI-tractus	For eksempel cryptosporidiosis	Diare, kvalme, noen ganger oppkast.		
Forhøyet intrakranielt trykk	Cerebralt ødem, intrakranielle tumorer, intrakraniell blødning, meningeal infiltrasjon av tumor, skallemetastaser, cerebrale infeksjoner (AIDS)	Hodepine, papilleødem, fotofobi kan være fraværende. Kvalme kan være diurnal, nevrologiske tegn kan være fraværende.	Kan være direkte stimulering av cerebrale H <sub>1</sub> reseptorer.  Meningeale mekanoreseptorer → oppkastsenteret H <sub>1</sub> ; Ach <sub>m</sub>	- Behandle underliggende årsak - Høy-dose kortikosteroider kan redusere cerebralt ødem/massens størrelse - Cyclizine - Levomepromazine.
Bevegelses-assosiert emesis	Opioider, Gut distortion, Gastroparese → passiv regurgitasjon	Kvalme og/eller plutselig oppkast ved bevegelse eller ved stillingsendring i seng.	Opioid induert vestibulær sensitivisering. H <sub>1</sub> : Muskarine acetylkolinreseptorer Mekanoreseptorer i GI-tractus → vagale afferente → oppkastsenteret H <sub>1</sub> : Muskarine Acetylkolin	- Behandle underliggende årsak - Nasogastrisk aspirasjon ved terminal gastroparese - Cyclizine - Cinnarizine - Hyoscine hydrobromide

Angst-indusert emesis	Angst - pga seg selv - pga andre - pga sykdommen - pga symptomer	"Bølger" av kvalme,+ oppkast, minner kan utløse kvalme, distraksjoner kan lette kvalme	Cortex → oppkastssenteret H <sub>1</sub> ; Muskarine acetylkolin reseptorer.	- snakke om angsten - psykologiske teknikker - Avspenning - Benzodiazepiner kan være nyttig.
	Forventet emesis med cytotoxisk			

## 4.7.2 Medikamentell tilnærming

### 4.7.2.1 Dopaminantagonister

Dopamin antagonister er gruppe legemidler som blokkerer dopamin reseptorer ved å selv binde til reseptorene. De aller fleste antipsykotiske legemidler er dopamin antagonister (27). Flere av disse medikamentene har en antiemetisk effekt knyttet til blokkering av  $D_2$  reseptorer i kjemopreseptor triggeren. Haloperidol har sterkest effekt på KTS (10). De øvrige dopamin antagonistene blokkerer i tillegg andre reseptorer som histamin, muskarin, serotonin, og/eller alfa-adrenerge reseptorer. De vil derfor kunne gi flere bivirkninger. De viktigste er sedasjon, hypotensjon og antikolinerge bivirkninger, dystonier og ekstrapyramidale symptomer (6).

Metoklopramid er et legemiddel med god antiemetisk effekt, og har vært brukt i Norge siden begynnelsen av 1970 årene. Det er nyttig mot kvalme og oppkast både av sentral og perifer opprinnelse, og utøver sin effekt ved å hemme dopaminreseptorer i kjemoreseptor triggeren og i oppkastsentret. Det blokkerer  $5\text{-HT}_3$  reseptorer i høye doser, og virker også som agonist på  $5\text{HT}_4$  reseptoren. Medikamentet stimulerer tarmmotilitet og ventrikkeltømming ved å øke tonus i den øsofageale sfinkter. Det øker peristaltikk og tonus i ventrikkelen og påvirker gastrointestinal kontraktilitet (28). Det er derfor nyttig ved kvalme og oppkast grunnet gastrisk stase (7).

Det er vist moderat evidens av metoklopramid som førstelinjemedikament i en systematisk oversiktsartikkel fra 2010 (29).

En systematisk oversiktsartikkel fra 2004 viste at i observasjonsstudier responderte 66 – 75 % på metoklopramid (30), (31). I en randomisert kontrollert studie var metoklopramid overlegent placebo (32), men i en annen var det ingen signifikant forskjell mellom ondansetron, metoklopramid og placebo (33) og tropisetron var overlegent metoklopramid og chlorpromazine i en tredje randomisert kontrollert studie (34). Metoklopramid er ikke vist å redusere opioidindusert kvalme (33).

De vanligste bivirkningene ved bruk av metoklopramid er uro, søvnighet og fatigue.

Etter en felleseuropeisk gjennomgang av sikkerhet og effekt ved bruk metoklopramid, kom Statens legemiddelverket i juni 2013 med nye anbefalinger. For å redusere bivirkninger i nervesystemet skal metoklopramid kun brukes til kortidsbehandling, dvs opp til 5 dager. Den anbefalte maksimaldosen til voksne ble redusert til 30 mg per dag, 0,5 mg per kg i løpet av 24 timer. Vanlig dose er 10 mg opp til 3 ganger daglig for voksne. De nye anbefalingene



medførte også at 20 mg stikkpiller og metoklopramid 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske ble trukket fra markedet. Videre poengterte de nye anbefalingene at alvorlige hjerte-kar reaksjoner forbundet med bruk av metoklopramid er svært sjeldent, men at man bør være spesielt forsiktig ved bruk av medikamentet hos risikogrupper som eldre, pasienter med hjerteledningsforstyrrelser, elektrolyttforstyrrelser, bradykardi, samt pasienter som også bruker andre legemidler som kan gi forlenget QT-tid (35). Prokinetiske medikamenter som virker via 5-HT<sub>4</sub> reseptorer er avhengig av acetylkolin som mediator i det myenteriske plexus. Cyclizine kan antagonisere den prokinetiske effekten av metoklopramid, og derfor skal ikke disse kombineres (7). Medikamentet er i Norge tilgjengelig som tabletter, mikstur og injeksjon under handelsnavnene Afipran<sup>®</sup> eller Metoclopramide Orifarm<sup>®</sup>

Prochlorperazine og klorpromazin er to fentiazinderivater som var mye brukte antiemetiske midler. De tilhører gruppen førstegenerasjons antipsykotika og blokkerer dopaminreseptorer i kjemoreseptortriggersonen, og perifert(36). Den antiemetiske dosen prochlorperazine er 5-10 mg 3-4 ganger om dagen, per os. 25 mg 2-3 ganger om dagen rektalt, eller 5-10 mg hver 3-4 time intramuskulært. Maksdosen er 40 mg om dagen.

Ved behov for doseøkning, bør det gjøres med 2,5-5 mg/per dag, en til to ganger i uken. Daglig maksdose bør ikke overstige 75 mg (6). Det er ingen studier som viser effekten av prochlorperazine som antiemetika ved avansert kreft. En randomisert klinisk studie viste derimot at prochlorperazine var signifikant mindre effektivt enn metoklopramide for kjemoterapi induisert emesi (37). Evidensgrunnlaget for bruken av medikamentet til pasienter med avansert kreft er svært dårlig. Klorpromazine doseres 10-25 mg hver 4-6 time, evt 25-50 mg hver 3-4 time per os (6). Både prochlorperazine og klorpromazin har en del bivirkninger, prochlorperazin gir ofte ekstrapyramidale bivirkninger, mens klorpromazin er mer sederende, og har mer uttalte antikolinerge effekter (6) (36).

Prochlorperazine er tilgjengelig i Norge som tabletter under navnet Stemetil<sup>®</sup>, mens klorpromazine er avregistrert i Norge i 2007 (Largactil<sup>®</sup>.)

Levomepromazine er også et fentiazinderivat. Det ble først godkjent for behandling av schizofreni, men har også vært brukt innen anestesi for sin sedative effekt og som analgetisk middel (36). Det har vært et hyppig brukt antiemetika blant pasienter med avansert kreft. Det er benyttet som andre – eller tredje linje terapi for refraktær kvalme og oppkast (6).

En oppdatert cochrane review fra 2015 viste at det ikke er gjort noen randomiserte kontrollerte studier av levomepromazine mot kvalme og oppkast hos palliative pasienter, men

at det finnes en pågående studie. De konkluderte med at det er behov for flere studier for et bedre evidensgrunnlag for bruk av antiemetika i denne pasientgruppen (38).

Medikamentet var effektivt som førstelinjemedikament hos 12 % i en pasientserie (13). Det har vist seg effektivt i 60-80 % av tilfellene i andre case serier (6).

Antiemetisk dose av levomepromazine er 6,25-25 mg to ganger daglig, eller 25-50 mg om dagen via kontinuerlig subcutan infusjon.

Dette medikamentet har de samme antikolinerge bivirkningene som andre dopamin antagonist, og er et potensielt problem hos eldre. Forvirring, hallusinasjoner, og dystoniske reaksjoner er mulig. Levomepromazine er mer sederende enn Klorpromazine, og har større evne til å forårsake postural hypotensjon. Man bør være forsiktig ved administrasjon til pasienter med nyre eller leversvekkelse. Det er også fare for forlenget QT-tid (24). I Norge er preparatet tilgjengelig som tabletter under det generiske navnet eller som Nozinan®.

Chlorprotixen er et første generasjons antipsykotikum med svært sedativ effekt og høy reseptoraffinitet. Det har effektiv kvalmestillende effekt i doser på 10-25 mg inntil x 4(29). Det gir mindre sedasjon og postural hypotensjon enn levomerpromazin (6). I Norge er dette et tilgjengelig medikament under navnet Truxal®.

Risperidone er et annengenerasjons antipsykotika. Det har vist seg effektivt ved behandlingsrefraktær, opioidindusert kvalme og oppkast hos pasienter med avansert kreft (39). Tilgjengelig som tabletter, smeltetabletter og mikstur under navnet Risperdal®. Trolig lite brukt som kvalmemedikasjon i Norge.

Haloperidol er et lavdose antipsykotikum med svært potent D<sub>2</sub> antagonisme (40). Det er mye brukt innen palliasjon, særskilt ved kjemisk årsak til kvalme og oppkast (41). Medikamentet kan gi lignende bivirkninger som fentiazinderivatene, men har ikke like uttalt blodtrykksenkende og sedativ effekt. Haloperidol gir i større grad ekstrapyramidale bivirkninger, og kan også utløse bevegelsesforstyrrelser og arrytmier (42).

Antiemetisk dose er 1,5- 5 mg to – tre ganger daglig per os. Hvis man velger intravenøs administrering er dosen 0,5- 2 mg hver 8 time. Dette er lavere enn antipsykotisk dosering (6). En systematisk gjennomgang av effekten ved behandling av kvalme og oppkast fant at evidensen begrenser seg til case reports og case serier og ingen kontrollerte studier (41). En oppdatert versjon av en original cochrane review fra 2009 identifiserte en liten RCT

av moderat kvalitet som sammenlignet ABH gel som inneholdt haloperidol, diphenhydramine og lorazepam, med placebo. Studien bidro imidlertid ikke med ny informasjon av betydning da haloperidol ikke absorberes signifikant fra ABH gel (42, 43). Haloperidol er tilgjengelig i Norge som injeksjon og tabletter og brukes blant annet mye i smertepumper i Norge. Selges under navnet Haldol® eller Haldol depot®.

Olanzapine er et annengenerasjons atypisk antipsykotika med bredspektret reseptorantagonist aktivitet. Medikamentet blokkerer dopamin-, serotonin-, muskarin, kolinerge, adrenerge, og histamin reseptorer (9). Det sees få ekstrapyramidale bivirkninger, men i større grad metaboliske effekter, vektøkning, og sedasjon. Årsaken til vektøkning skyldes primært økt appetitt og inaktivitet (27).

En pilotstudie fra 2002 på pasienter med avansert kreft og smerteproblematikk, viste at olanzapine gav god antiemetisk effekt (44). En annen retrospektiv studie av 20 pasienter fant at olanzapine reduserte alvorlighetsgraden av kvalme og hyppigheten av oppkast hos 90 % av pasientene med avansert kreft og delvis tarm obstruksjon (45). En annen studie fra 2002 viste at medikamentet kan redusere behovet for opioider hos smertepåvirkede kreftpasienter som også har angst, og er kognitivt svekket (46). Den antiemetiske dosen av olanzapine er 5-10 mg per dag, per os (6). Olanzapine er et mye brukt medikament innen psykiatrien i Norge, men er i økende bruk for kvalme spesielt pga sterke studier ved kjemoterapiindusert kvalme. Medikamentet er tilgjengelig som tabletter, infeksjoner, smeltetabletter og depotinjeksjoner under navnene Zyprexa®, Olanzapin® Olanzapine® og ZypAdhera®.

#### **4.7.2.2 Antihistaminer**

Mastceller og basofile granulocytter skiller ut histamin ved akutt Ig-E mediert inflammasjon. Antihistaminer er legemidler som først og fremst virker ved å blokkere bindingen av histamin til H1 reseptorer på nerver, kjertler, blodkar, og glatt muskulatur. De er viktige legemidler i behandling av Ig-E mediert allergisk sykdom(47).

Syklizine er klassifisert som et H1-antihistamin antikolinergisk antiemetika, og blokkerer histaminreseptorer i oppkastsenteret, vestibulariskjernene, og i kjemoreseptortriggeren (36). Medikamentene er effektive ved bevegelsesrelatert eller opioidindusert kvalme, ved økt intrakranielt trykk og ved faryngeal stimulering. De kan også brukes ved GI-obstruksjon (6, 10, 24)

Syklizine gis 50 mg x 3 per oralt. Det kan også gis som subkutan infusjon (27). Sedasjon er den viktigste bivirkningen ved førstegenerasjons antihistaminer. På grunn av den antikolinerge effekten kan medikamentene også gi plagsom munntørrhet.

Syklizine er i Norge kun tilgjengelig som tablett under handelsnavnet Marzine®.

#### **4.7.2.3 Antikolinergika**

Antikolinerge legemidler virker ved å hindre binding til muskarin reseptorer. Atropin og glykopyrron er effektive for å motvirke bradykardi, spytt- og slimsekresjon. Medikamentene kan også reversere nevro-muskulære blokkere (27). Skopolamin (L-hyoscine) er et belladonna alkaloid og en kompetitiv inhibitor av muskarin reseptorer. Det virker hemmende på oppkastssenteret og vestibulariskjernene, og er indisert ved kvalme som er utløst av bevegelse, og ved tarmobstruksjon (27). Stoffets korte halveringstid begrenset bruken inntil inntil det ble utviklet et transdermalt skopolamin plaster. Skopolamin plasteret skal skiftes hvert tredje døgn. Anbefalt plassering er bak øret der huden er tynn og absorpsjonen god (48). Ved behov kan man gi 0,2-0,3 mg subkutan. Det kan også tilsettes i subkutan ”smertepumpe” 0,8-2,4 mg/døgn (27).

Skopolamin har flere bivirkninger man bør være oppmerksom på. Av disse er det verdt å nevne munntørrhet, takykardi, problemer med akkomodasjon, og døsighet. Arytmier, obstipasjon, og urinretensjon kan også oppstå. Somnoles, uro og forvirring kalles sentralt antikolinergt syndrom, og kan sees ved bruk av skopolamin (49) (27).

En artikkel fra 2010 viser tre pasientserier der skopolamin er benyttet i behandlingen av kvalme og oppkast med god effekt. Alle tre pasientene led av avansert kreftsykdom, og det var mistanke om bevegelsesrelatert/vestibulær årsak til plagene. De kunne seponere øvrige antiemetika da skopolamin gav tilfredstillende behandling, og effekten vedvarte i flere måneder uten dosejusteringer. Forfatterne konkluderer med at skopolamin bør være førstelinjebehandling i en etiologiske tilnærming til kreftrelatert kvalme og oppkast der man antar en vestibulær årsak til plagene. Det samme gjelder for kvalme og oppkast grunnet lesjoner i posterior fossa eller skalle basis (49).

Et systematisk review fra 2010 fant at skopolamin effektivt reduserte symptomer på tarmobstruksjon, basert på prospektive studier og/eller en RCT (29).

#### **4.7.2.4 Serotonin (5-HT<sub>3</sub>-) antagonister**

Serotoninantagonister er medikamenter som virker ved å blokkere binding til perifere og sentrale 5-HT<sub>3</sub> reseptorer. Den første selektive serotonin reseptorantagonisten ondansetron ble utviklet på 1970 tallet av John Fozard og Maurice Gittos. Tropisetron ble utviklet i 1994, og dolasetron i 1997. Palonosetron er et nyere medikament som først kom i 2003. Serotoninantagonistene førte til en stor forbedring i behandling av kvalme og oppkast. I dag utgjør medikamentene selve hjørnesteinen i behandling av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast. De er også svært effektive ved stråleindusert kvalme og oppkast (50).

Ca. 80 % av serotoninmengden i kroppen vår, befinner seg i fordøyelseskanalen. De resterende 20 % er fordelt mellom blodplatene og sentralnervesystemet (50). Serotoninreseptorene er å finne på nervus vagus, og i enterokromaffine celler i det perifere enteriske nervesystemet, samt i nukleus tractus solitarius og kjemoreseptor trigger sonen. (6) Emetogen kjemoterapi og direkte abdominal stråling kan frigjøre store mengder serotonin fra enterokromaffine celler i tynntarmen, som via nervus vagus og serotoninreseptorer, utløser oppkastrefleksjonen (50).

Doseringen av Ondansetron er 4-8 mg x 2. Tropisetron doseres 5 mg x 1. Palonosetron er indisert ved kjemoterapi-indusert kvalme, men foreløpig ikke brukt for andre formål innen palliasjon. Det samme gjelder Granisetron. Tarmobstruksjon og nyresvikt er to tilstander som er assosiert med forhøyede nivåer av serotonin. Serotoninantagonister har vist seg å være effektive ved begge disse tilstandene (6). Serotoninantagonistene har vanligvis milde og forbigående bivirkninger. 5-10 % av palliative pasienter blir obstiperte noe som igjen kan føre til kvalme. Dette utgjør derfor den største potensielle utfordringen (36).

Man bør utøve forsiktighet ved bruk av medikamentene hos pasienter med leversvikt. Maksdosen er i slike tilfeller 8 mg/ dag (51). Medikamentene kan føre til forlenget QT-tid, noe man bør være spesielt oppmerksom på ved bruk av andre medikamenter med samme bivirkning. Da medikamentene blokkerer vagal afferent aktivitet, kan det medføre en reflektorisk økning i vagal efferent aktivitet, og dette har vist seg å gi opphav til bradyarytmi hos pasienter som tar gjentatte doser (10).

Det er vist at serotoninreseptorantagonistene også kan være effektive i behandling av kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom, uavhengig av årsaken. Mer enn 80 % blir bedre ved oppstart av ondansetron. En randomisert kontrollert studie fra 1998 viste at tropisetron

var betraktelig mer effektiv enn metoklopramid og chlorpromazine mot kvalme og oppkast pasienter med avansert kreft, uavhengig av årsak (34).

En annen randomisert kontrollert studie fra 2002 undersøkte effekten av ondansetron, metoklopramid og placebo ved opioid induert kvalme hos pasienter med avansert kreft. De fant ingen signifikant forskjell mellom ondansetron, metoklopramid og placebo.

Kontroll av oppkast, og delvis kontroll av kvalme ble oppnådd hos 50 % av de pasientene som fikk det aktive stoffet. Til sammenligning ble det tilsvarende oppnådd hos 33 % av de som fikk placebo, men resultatene var ikke signifikante(33).

#### **4.7.2.5 Kortikosteroider**

Deksametason er et kortikosteroid som brukes profylaktisk mot kjemoterapi induert kvalme, og er nyttig når metoklopramid ikke strekker til. Dexamethason kan forsterke effekten til andre antiemetika som metoklopramid, serotonin antagonist, og fenotiaziner, men virker også selv antiemetisk. Mekanismen er imidlertid ikke fullstendig klarlagt. Kortikosteroider har en anti-inflammatorisk effekt som kan redusere selve størrelsen på en tumor. Det vil igjen redusere stimulering til oppkastsenteret fra perifere autonome strekk reseptorer, eller fra intrakranielle tumorer. Kortikosteroidene er gode på symptomlindring ved både primær hjernetumor og hjernemetastaser. De er også effektive i behandling av malign tarmobstruksjon (10, 24). I Norge er det vanlig å dosere steroider 3-4 ganger i døgnet. Da de har lang biologisk halveringstid, er det trolig tilstrekkelig å dosere 1-2 ganger i døgnet (27). Metylprednisolon doseres 16 mg per oralt x 4, alternativt 32 mg x 2 ved forhøyet intrakranielt trykk. Det er viktig å huske på gradvis trappe ned. Deksametason gis 8 mg x2 intravenøst eller subkutan på pumpe ved behandling av obstruksjon/ileus. Ved uttalt ødem av affisert område kan man eventuelt gi 16 mg/døgn. Ved forhøyet intrakranielt trykk gir man 4 mg x 4 per oralt, eller intravenøst som startdose, alternativt 8 mg x 2, og gradvis nedtrapping. Hvis man gir prednisolon som tillegg til andre antiemetika er doseringen 5-10 mg/ døgn per oralt, eventuelt opp til 20-40 mg/døgn (27). De fleste kvalmestudiene er gjort på deksametason. Man bør være oppmerksom på bivirkningene ved bruk av steroider. Disse omfatter blant annet glukose intoleranse, myopati, osteopeni, aseptisk nekrose av ledd, infeksjon og forverring av katarakt (24). Inntil 2015 var deksametason kun tilgjengelig på godkjeningsfritak etter at ingen legemiddelselskaper ønsker å opprettholde godkjenningen. Fra 2015 har deksametason vært tilgjengelig som tablett under handelsnavn Dexametason Abcur ®. Øvrige steroider som har metylprednisolon er tilgjengelig som Medrol ®, Depo-

Medrol ®, Methylprednisolone Orion ® og Solu-Medrol ®.

#### **4.7.2.6 Motorikkstimulerende**

Metoklopramid har motorikkstimulerende egenskaper (se 9.2.1 øverst). Mirtazapine og erytromycin er andre legemidler som også har prokinetisk aktivitet. Motorikkstimulerende medikamenter virker ved fire ulike potensielle mekanismer. De aktiverer 5-HT<sub>4</sub> reseptorer, frigjør acetylkolin fra enteriske nevroner, blokkerer 5-HT<sub>3</sub> reseptorer og aktiverer motilin reseptorer, eller løser dopamins hemmende effekt på ventrikkeltømming. Erytromycin kan være effektivt ved gastroparese (52) (53). En systematisk oversiktsartikkel av kliniske studier av erytromycin behandling av ulike typer gastroparese viste imidlertid at alle studiene var metodologiske svake. Færre enn 50 % av pasientene ble bedre av behandlingen (54). Erytromycin er et makrolid, et antimikrobielt middel som blant annet benyttes ved bakterielle luftveisinfectionsjoner og skarlagensfeber når penicillin ikke strekker til. Kvalme og oppkast er ikke godkjente indikasjoner for bruk av medikamentet (27). Prokinetiske legemidler er kontraindisert ved tarmobstruksjon, gastrointestinal blødning, perforasjon, eller like etter kirurgi. Antimuskarine og antihistamine antiemetika motvirker prokinetiske legemidler, og skal derfor ikke forskrives sammen.

Mirtazapin har vist seg å være effektivt ved gastroparese som ikke responderer på andre motorikkstimulerende medikamenter. Det er vist god kvalmestillende effekt også når årsaken ikke er gastroparese (29).

#### **4.7.2.7 Anxiolytika**

Benzodiazepiner er en legemiddelgruppe med flere ulike indikasjoner. De har en generell sentralnervøs dempende effekt, og virker ved å fremme bindingen av GABA til GABA<sub>A</sub> reseptoren i sentralnervesystemet. Medikamentene virker både angstdempende, sederende, hypnotisk, muskelrelakserende, og krampestillende. Benzodiazepiner har i seg selv liten antiemetisk effekt. De kan likevel være effektive i behandling av betinget kvalme og angst. Man kan da for eksempel gi 5 mg diazepam per oralt inntil x 3, eller oksazepam 10-25 mg per oralt x 2-3 (27). Det er viktig å være oppmerksom på den økte risikoen for bivirkninger ved bruk av benzodiazepiner hos eldre. Indikasjonen bør vurderes nøye, og ved oppstart bør det velges et legemiddel med kort virketid. Man bør også bruke lavere dose enn til yngre. Delir og paradoksale reaksjoner er heller ikke ukjente bivirkninger å se hos eldre som bruker benzodiazepiner (55). Midazolam er det meste brukte medikamentet i terminalfasen blant

annet pga mulig blanding i smertepumpe og dets farmakodynamiske fordeler framfor andre benzodiazepiner.

#### **4.7.2.8 Cannabinoider**

Beretninger om lavere insidens av kjemoterapi-indusert emesis blant pasienter som røyket marihuana, var grunnen til at det ble startet kliniske forsøk på cannabinoider. Det har vist seg at syntetiske cannabinoider med eller uten psykotropiske effekter, er kvalmestillende (10)

Psykomotoriske bivirkninger begrenser bruken av cannabinoider. Dysfori hos eldre er spesielt problematisk. Det er mulig å redusere disse bivirkningene ved bruk av lave doser fenotiaziner, men man resulterer da i døsighet er en annen vanlig bivirkning resultere. Det vil da gjerne ødelegge effekten man ønsker (10). Flere studier har undersøkt om THC, det viktigste av psykoaktive stoff i cannabis, er effektivt som kvalmestillende hos kreftpasienter som mottar cytostatika behandling (56). Dronabinol er en syntetisk fremstilt ikke-selektiv endocannabinoid reseptor agonist som virker på CB<sub>1</sub> og CB<sub>2</sub> reseptorene i sentralnervesystemet, og har antiemetisk effekt via flere mekanismer. Nabilone og levonantradol er to andre. En Cochrane analyse fra 2001 fant at nabilone, dronabinol, og levonantradol var mer effektive i å redusere kjemoterapiindusert kvalme og oppkast sammenlignet med prochlorperazine, metoklopramid, klorpromazine, haloperidol, domperidone og alizapride. Serotoninantagonister, som er svært effektive på denne typen plager, var imidlertid ikke med i studiene som ble gjennomgått(57). Kunnskapsoppsummeringen viste også at behandlingen resulterte i flere gode bivirkninger som økt stemningsleie og sedasjon. Men samtidig var det flere som opplevde negative bivirkninger som eufori, depresjon, hallusinasjoner, paranoia, og hypotensjon.

En annen studie fra 2008 viste at kreftpasienter behandlet med nabilone i kombinasjon med andre medikamenter hadde signifikant lavere ESAS score for kvalme (58).

Både nabilone og dronabinol er i USA godkjent for bruk ved kjemoterapiindusert kvalme som ikke responderer på konvensjonell antiemetika (59). Hvilken plass medikamentene har ved ikke kjemoterapi indusert kvalme er imidlertid ikke klarlagt (36). Cannabidol (Sativex ®), et cannabisbasert legemiddel i munnsprayform, fikk nylig markedsføringstillatelse i Norge. Kvalme og oppkast hos pasienter med kreft er ikke en indikasjon, men derimot behandling av spastisitet ved multippel sklerose (27)



#### **4.7.2.9 Neurokinin-1- reseptor antagonist**

Neurokinin 1(NK1) -reseptor antagonist er en ny klasse medikamenter.

Substans P er et neuropeptid som finnes i nevroner i nukleus tractus solitarius, i kjemoreseptor trigger sonen og i tarmen (7). NK-1 reseptoren medierer ved substans P binding sine emetogene effekter, og NK-1 antagonistene virker derfor ved å hemme binding av substans P i både det sentrale og perifere nervesystemet. Aprepitant er en høyaffinitetssubstans P-neurokinin 1 (NK-1) antagonist, som har vist seg å være effektiv mot kvalme som skyldes sterkt emetogene cytostatika. Indikasjon for bruk er i følge legemiddelhåndboken forebygging av akutt og forsinket kvalmereaksjon utløst av sterkt emetogen cisplatin kjemoterapi, i tillegg til moderat emetogen kjemoterapi. Det er også vist at aprepitant er signifikant mer effektivt mot postoperativt emesis sammenlignet med andre antiemetika (60). Nye kombinasjoner mellom neurokinin-1 hemmere og serotoninreseptorantagonister har også nylig fått markedsføringstillatelse (Akynzeo®)

Det mangler studier for alle NK-1 reseptorantagonister på effekten ved avansert kreft og medikamentene brukes i liten grad utenfor indikasjon ved kvalme ved avansert kreft.

Gastrointestinale bivirkninger som obstipasjon og ASAT og ALAT stigning er vanlige bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter hikke, tretthet, hodepine, svimmelhet og anoreksi (27).

#### **4.7.2.10 Andre**

Karbamazepin er et antiepileptika indisert ved fokale anfall og generaliserte tonisk-kloniske anfall. Det brukes også ved trigeminusnevralgi, nevralgiske smerter, krampebeskyttende ved alkoholabstinens, og ved manisk depressiv lidelse(27). I en pasientserie fra 2006 er det vist å redusere kvalme ved meningeal carcinomatose. Forfatterne konkluderer med medikamentet bør vurderes hos kreftpasienter med affeksjon av CNS og terapi refraktære plager (61).

Vanlige bivirkninger ved karbamazepin omfatter tretthet, svimmelhet, koordinasjonsvansker og hodepine (27).

Tabell 4 viser oversikt over foretrukket behandling ved ulike kliniske syndrom (15).

Syndrom	Behandling
<b>Ventrikkelretensjon/forsinket ventrikkeltømming</b>	1. Metoklopramid 2. Haloperidol 3. Levomepromazin 4. Serotonin-antagonist
<b>Metabolske forstyrrelser/kjemiske årsaker</b>	1. Haloperidol 2. Metoklopramid 3. Serotonin-antagonist 4. Levomepromazin 5. Cyclizin.
<b>Viscerale årsaker, inkl. Partiell tarmobstruksjon</b>	1. Metoklopramid (ikke ved komplett tarmobstruksjon) 2. Serotoninantagonist 3. Cyclizin 4. Kortikosteroider (reduserer tarmassosiert inflammasjon) 5. Levomepromazin 6. Oktreotid. 7. Butylskopolamin.
<b>Intrakranielle årsaker</b>	1. Deksamethason/metylprednisolon 2. Cyclizin 3. Levomepromazin
<b>Kortikale årsaker</b>	1. Diazepam
<b>Vestibulære årsaker</b>	1. Cyclizin, prometazin 2. Levomepromazin 3. Skopolamin

## 10. Diskusjon

Oppgavens formål var kartlegge årsaker, utredning og behandling av kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom. Hovedfunnene er at det ofte er komplekse årsaker som fører til at pasienter med avansert kreft plages disse symptomene, og det er i mange tilfeller en diagnostisk utfordring å avdekke årsakene. Jeg har sett at gode kartleggingsverktøy mangler, noe som vanskeliggjør diagnostikken ytterligere. Det er to ulike tilnærminger til valg av medikamentell behandling. Den mekanistiske tilnærmingen anbefales ut i fra litteraturen. Evidensgrunnlaget for den publiserte litteraturen er i mange tilfeller svakt og det benyttes medikamenter som det finnes lite støtte for i litteraturen. Styrker ved oppgaven er at det er hentet litteratur fra anerkjente lærebøker, en nasjonal retningslinje av nyere dato og at det er gjort et selvstendig søk i en anerkjent medisinsk database; PubMed. Svakheter er at jeg ikke har brukt alle medisinske databaser som for eksempel medline, og det er derfor mulig at det foreligger flere viktige og relevante studier som jeg har oversett. Det vil i så fall kunne gi en potensiell skjev fremstilling av virkeligheten. Imidlertid har jeg brukt referansene i læreboken, retningslinjene og artiklene som ble funnet til å finne ytterligere referanser.

Jeg valgte å avgrense oppgaven til medikamentell behandling. Det er mulig oppgaven kunne vært mer fullstendig hvis jeg også hadde tatt med ikke-medikamentell behandling som innebærer avlastende prosedyrer som ventrikkelsonde, PEG eller ulike alternative behandlingsmetoder som akupunktur, massasje, visualisering og lignende. De enkelte medikamentene er diskutert i medikamentkapitlet. Imidlertid kan det oppsummeres at det kun er metoklopramid som har kvalme godkjent som indikasjon av de vanligst brukte medikamentene i dag. Årsaker til dette er manglende tilgrunnliggende studier. Det er liten grunn til å tro at vi vil få mange randomiserte fase 3 studier for denne indikasjonen da patentene for medikamentene i stor grad er gått ut og det er vanskelig å inkludere palliative pasienter i randomiserte studier. Det er lovende medikamenter (olanzapine) hvor det kommer stadig mer kliniske data, men det er iøynefallende at selv for nye antiemetika (NK1 reseptorantagonister), så er det ikke registrert pågående kliniske studier for kvalme ved avansert kreftsykdom ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Dette er noe fagmiljøene gjennom forskningsstrategier og myndigheter gjennom forskningsbevilgninger må ta på alvor for å øke kunnskapen og derved bedre behandlingen for denne gruppen pasienter. Helseministeren har nylig satt ned en ny offentlig utredning av palliasjon i Norge. Mandatet er å ”foreslå tiltak som skal bidra til styrking av kvalitet, kompetanse, samhandling, faglig omstilling, nye arbeidsformer, samt tverrfaglig arbeid”. Norge bidrar allerede betydelig på

feltet gjennom at det europeiske palliative forskningscenteret (PRC) er lokalisert i Trondheim og ledes av Stein Kaasa som også er utnevnt som leder for utredningen. Det er således et godt håp om at økt kunnskap gjennom kommende studier kan øke vår kunnskap om kvalme og oppkast ved avansert kreftsykdom i framtiden.

## 11. Konklusjon

Kvalme og oppkast er vanlige symptomer ved avansert kreftsykdom. Symptomene har ofte flere ulike årsaker, og det er ikke alltid like enkelt å komme i mål med dagens utredning. Det mangler gode validerte kartleggingsverktøy for kvalme og oppkast ved avansert kreft. Det finnes to ulike tilnærminger ved valg av medikamentell behandling, empirisk og mekanistisk tilnærming. Den mekanistiske tilnærmingen der man først søker å forstå symptomenes etiologi, anbefales ofte. Det foreligger dog lite dokumentasjon som støtter denne tilnærmingen og det foreligger lite dokumentasjon for bruken av antiemetiske medikamenter. Det er kun metoklopramid som har godkjent indikasjon for behandling av symptomatisk kvalme av alle ovennevnte medikamenter og medikamentene brukes således utenfor godkjent indikasjonsområde i Norge. Dette fordrer at foreskriver har et særlig ansvar ved bruken av medikamentene. Kvaliteten på gjennomførte studier er i mange tilfeller dårlig. Dette er den største utfordringen hvis man ønsker å utøve evidensbasert medisin. Det er således behov for flere randomiserte studier. Manglende evidens og godkjente indikasjoner utgjør i dag trolig de største barrierene for god kvalmebehandling ved avansert kreftsykdom.

## 11. Referanseliste

1. **Kreftregisteret (2016). Fakta om kreft.**  
<http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/> [Accessed: 2016.04.23].
2. **Cancer.gov. (2016).** <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=478743> [Accessed: 04.24.2016].
3. **Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. Journal of pain and symptom management. 2007;34(1):94-104.**
4. **Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, Stockler M, Tattersall M. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2004;12(6):432-40.**
5. **Jesson Jill K. Matheson Lydia. Lacey F. Doing Your Literature Review. Traditional and systematic techniques 2011.**
6. **Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clinical interventions in aging. 2011;6:243-59.**
7. **Harris DG. Nausea and vomiting in advanced cancer. British medical bulletin. 2010;96:175-85.**
8. **Wood GJ, Shega JW, Lynch B, Von Roenn JH. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: "I was feeling nauseous all of the time . . . nothing was working". Jama. 2007;298(10):1196-207.**
9. **Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. Nat Clin Prac Oncol. 2008;5(1):32-43.**
10. **Geoffrey Hanks NIC, Nicholas A. Christakis, Marie Fallon, Stein Kaasa, Russel K. Portenoy. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Fourth edition ed. United States: Oxford University Press; 2010.**
11. **Yates P, Clavarino A, Mitchell G, Hudson P, Quinn K. Clinical and patient perspectives on factors contributing to nausea in advanced cancer. 2006.**
12. **Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2006;14(4):348-53.**
13. **Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. Palliative medicine. 2001;15(3):247-53.**
14. **Ang SK, Shoemaker LK, Davis MP. Nausea and vomiting in advanced cancer. The American journal of hospice & palliative care. 2010;27(3):219-25.**
15. **2015 H (2015). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.** <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/palliasjon/4.symptomer-og-tilstander/kvalme/definisjon?menuname=Kvalme> [Accessed: 2016.05.31].
16. **Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2010;85(9):838-54.**
17. **Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology. 2001;120(1):263-86.**

18. **Norsk Elektronisk Legehåndbok (2015).** <http://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/kreft/tilstander-og-sykdommer/palliativ-medisin/kvalme-og-oppkast/> [Accessed: 2016.05.18].
19. **Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology. 1993;43(9):1678-83.**
20. **Haughney A. Nausea & vomiting in end-stage cancer. The American journal of nursing. 2004;104(11):40-8; quiz 9.**
21. **Walsh D DS, Rybicki L. . The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2000;8(3):175-9.**
22. **Saxby C, Ackroyd R, Callin S, Mayland C, Kite S. How should we measure emesis in palliative care? Palliative medicine. 2007;21(5):369-83.**
23. **Bergh I, Aass N, Haugen DF, Kaasa S, Hjermstad MJ. Symptom assessment in palliative medicine. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2012;132(1):18-9.**
24. **Davis MP, Walsh D. Treatment of nausea and vomiting in advanced cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2000;8(6):444-52.**
25. **Jordhoy MS, Aass N, Svensen R, Ervik B, Mohr W. [Nausea, vomiting and constipation in palliative care]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2006;126(5):620-3.**
26. **Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, Ward A, Yates P, Ryan S, et al. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. Drugs. 2008;68(18):2575-90.**
27. **Legemiddelhandboka.no (2016).** <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2Bkvalme/23749> [Accessed: 2016.04.28].
28. **E M Hagen EF, L Bindoff. Akutt dystoni ved behandling med metoklopramid (Afipran). Tidsskrift for Den norske legeförening. 2001.**
29. **Davis MP, Hallerberg G. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. Journal of pain and symptom management. 2010;39(4):756-67.**
30. **Wilson JP, Jean-Yves; Marshall Denise; Yoshida, Sam et al. Long-term safety and clinical effectiveness of controlled-release metoclopramide in cancer-associate dyspepsia syndrome: A multicentre evaluation. Journal of palliative care. 2002;84-91.**
31. **Bruera E, Seifert L, Watanabe S, Babul N, Darke A, Harsanyi Z, et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. Journal of pain and symptom management. 1996;11(3):147-53.**
32. **Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A Double-Blind, Crossover Study of Controlled-Release Metoclopramide and Placebo for the Chronic Nausea and Dyspepsia of Advanced Cancer. Journal of pain and symptom management. 2000;19(6):427-35.**
33. **Hardy J, Daly S, McQuade B, Albertsson M, Chimontsi-Kypriou V, Stathopoulos G, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. Supportive Care in Cancer. 2002;10(3):231-6.**
34. **Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. Cancer. 1998;83(6):1214-23.**

35. **legemiddelverk S (2013). Nye anbefalinger ved bruk av metoklopramid (afipran).** <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Nye-anbefalinger-ved-bruk-av-metoklopramid.aspx> [Accessed: 2016.05.16].
36. **Gordon P, LeGrand SB, Walsh D. Nausea and vomiting in advanced cancer. European Journal of Pharmacology. 2014;722:187-91.**
37. **Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun Jr DW, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. New England Journal of Medicine. 1981;305(16):905-9.**
38. **Lalage Cox ED, Saskie Dorman. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26524693> ?? 2015.
39. **Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, Inoue T, Tanimukai H, Tazumi K, et al. A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. Journal of pain and symptom management. 2007;34(2):217-22.**
40. **Peroutka S, Snyder S. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. The Lancet. 1982;319(8273):658-9.**
41. **Critchley P, Plach N, Grantham M, Marshall D, Taniguchi A, Latimer E, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. Journal of pain and symptom management. 2001;22(2):631-4.**
42. **Murray-Brown F, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;11:Cd006271.**
43. **Fletcher DS, Coyne PJ, Dodson PW, Parker GG, Wan W, Smith TJ. A Randomized Trial of the Effectiveness of Topical "ABH Gel" (Ativan®, Benadryl®, Haldol®) vs. Placebo in Cancer Patients With Nausea. Journal of pain and symptom management. 2014;48(5):797-803.**
44. **Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. Journal of pain and symptom management. 2002;23(6):526-32.**
45. **Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction. Journal of pain and symptom management. 2012;44(4):604-7.**
46. **Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzales GR. Olanzapine in the management of cancer pain. Journal of pain and symptom management. 2002;23(4):346-50.**
47. **Steinsvag SK. [Antihistaminics--beneficial and problematic]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2006;126(20):2662-3.**
48. **Clissold SP, Heel RC. Transdermal hyoscine (Scopolamine). A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1985;29(3):189-207.**
49. **LeGrand SB, Walsh D. Scopolamine for cancer-related nausea and vomiting. Journal of pain and symptom management. 2010;40(1):136-41.**
50. **Smith HS, Cox LR, Smith EJ. 5-HT3 receptor antagonists for the treatment of nausea/vomiting. Annals of palliative medicine. 2012;1(2):115-20.**
51. **Figg WD, Dukes GE, Pritchard JF, Hermann DJ, Lesesne HR, Carson SW, et al. Pharmacokinetics of ondansetron in patients with hepatic insufficiency. The Journal of Clinical Pharmacology. 1996;36(3):206-15.**
52. **Cuomo R, Vandaele P, Coulie B, Peeters T, Depoortere I, Janssens J, et al. Influence of Motilin on Gastric Fundus Tone and on Meal-Induced Satiety in Man: Role of Cholinergic Pathways. Am J Gastroenterol. 2006;101(4):804-11.**
53. **Schuurkes JA, Helsen LF, Ghoos EC, Eelen JG, Van Nueten JM. Stimulation of gastroduodenal motor activity: dopaminergic and cholinergic modulation. Drug Development Research. 1986;8(1-4):233-41.**



54. **Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):259-63.**
55. **Helsedirektoratet (2016). Nasjonal faglig veileder vanedannende legemidler-rekvirering og forsvarlighet. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/vanedannende-legemidler/seksjon?Tittel=eldre-5807> [Accessed: 2016.05.31].**
56. **Ernst G, Kongsgaard UE. [Use of cannabinoids in palliative medicine]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2008;128(7):822-5.**
57. **Tramer MR CD, Campbell FA et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ. 2001;323;16-21.**
58. **Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. The journal of supportive oncology. 2008;6(3):119-24.**
59. **Todaro B. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2012;10(4):487-92.**
60. **Apfel CC, Malhotra A, Leslie JB. The role of neurokinin-1 receptor antagonists for the management of postoperative nausea and vomiting. Current opinion in anaesthesiology. 2008;21(4):427-32.**
61. **Strohscheer I, Borasio GD. Carbamazepine-responsive paroxysmal nausea and vomiting in a patient with meningeal carcinomatosis. Palliative medicine. 2006;20(5):549-50.**