

Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits

NVCI

Date màj 20/12/2013

Contributeurs

Coordination Mise à jour 2013

Nicolas Jovenin (ONCOCHA) et Florian Scotté (ONCORIF)

Coordination Mise à jour 2012

Nicolas Jovenin (ONCOCHA) et Florian Scotté (ONCORIF)

Coordination référentiel 2011

Jean-Philippe Durand (ONCORIF) et Nicolas Jovenin (ONCOCHA)

Membres du groupe de travail

Isabelle Dolizy (ONCOCHA), Eric Jonveaux (Oncocha), Christelle Jouannaud (ONCOCHA), Laurence Lancry (Réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes), Jean Baptiste Rey (Oncocha), Damien Parent (Oncocha), Florian Scotté (ONCORIF)

Contributeurs : participants aux ateliers du 01/12/2011)

BACHELET Bérengère, Interne, Institut Jean Godinot, REIMS / BEDNAREK Maris, IDE, Institut Jean Godinot, REIMS / BEN-RAIS Alya, Directeur réseau /BOUZIANI Salima, Infirmière, CH Pays du Gier, ST CHAMOND, / BRUNET Majid, Méthodologiste, Espace Santé Cancer, LYON / CAYEUX Sylvie, Cadre de santé, CHU-Réseau ONCOPIC, AMIENS / FABIE Nathalie, Pharmacien, ONCOLOR - Centre Alexis Vautrin, VANDOEUVRE LES NANCY / FEYEN Sophie, CH Auban Moët, EPERNAY / GRAFF Elisabeth, Cadre de santé, IFSI St Martin, GRENOBLE / GRULET Nathalie, IDE, IJG, REIMS / GUELENNEC Lisa, Infirmière, POLYCLINIQUE DE L'ORMEAU, TARBES / OLIVIER Françoise, Infirmière, CHU,LIMOGES/ REINIGER Chantal, Cadre de santé, CHU-Réseau ONCOPIC, AMIENS CEDEX 1 /RIGAL Olivier, Médecin, CRLCC Henri Becquerel, ROUEN /ROCHE Dominique, Infirmière, CH VERDUN CEDEX /SINCLAIR Catherine, Médecin, Centre médical, FORCELLES / THIERRY Françoise, Infirmière, Polyclinique Courlancy, FISMES / TUAL Véronique, Cadre de santé, HEGP, PARIS.

Contexte

- Les nausées et vomissements sont **un des effets indésirables redoutés** par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse.
- La **perception comparée des patients et des soignants montre qu'il existe encore un écart important** pouvant être préjudiciable dans l'optimisation des traitements antiémétiques [1]
- Le **mauvais contrôle des NVCI a un impact majeur** sur :
 - la qualité de vie ;
 - les activités quotidiennes ;
 - les activités professionnelles ;
 - la vie sociale et relationnelle.
- Les NVCI sont responsables de **possibles complications métaboliques graves**.

Nausées-Vomissements Chimio-Induits (NVCI)

Présentations cliniques des NVCI

- **Anticipés**
 - Surviennent avant la chimiothérapie
- **Aigus**
 - Surviennent au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie
- **Retardés**
 - Surviennent après la 24^{ième} heure de la chimiothérapie sans limite de fin
- **Réfractaires**
 - NVCI malgré un traitement à priori bien mené.

Classification des NVCI du NCI-CTAE v 4.03*

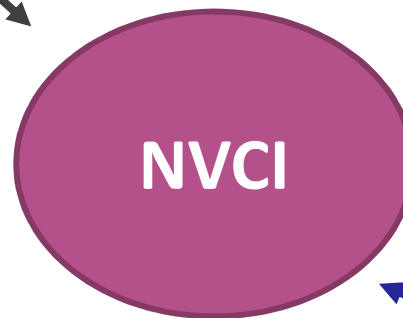
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids Hydrat IV < 24h	Apport calorique ou hydrique insuffisant Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	-	-
Vomissements	1/24h	2 à 5/24h Hydrat IV < 24h	≥ 6/24h Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	Risque vital	Décès

* NCI-CTAE : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

Facteurs de risque (FdR) de NVCI

Risque émétogène
de la chimiothérapie
+++

FdR individuels
+



- Age < 55 ans
- Sexe féminin

Antécédents :
- nausées gravidiques
- mal des transports

Facteur protecteur =
Intoxication alcoolique

- Sujet anxieux
- Sujet qui pense être
-à haut risque de NVCI

Antécédent de NVCI
lors d'une précédente
cure de chimiothérapie

Prises en Charge des NVCI

○ Les types de prise en charge

- **Prophylaxie primaire**
 - Traitement préventif systématique optimal **dès le 1^{er} cycle** de chimiothérapie contre les NVCI à la phase aiguë et à la phase retardée
- **Prophylaxie secondaire**
 - Traitement préventif réévalué et adapté à la suite de NVCI lors du précédent cycle de chimiothérapie
- **Traitements de secours**
 - Traitement à mettre en place en cas de NVCI malgré une prophylaxie bien conduite

○ Solutions médicamenteuses (cf. annexe 1)

- **Anti-D2**
 - Antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2
- **Anti-5-HT3**
 - Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) ou sétrons (classiques et palonosétron)
- **Corticoïdes**
- **Anti NK-1**
 - Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1
- **Benzodiazépines (de préférence à ½ vie courte)**
- **Autres médicaments**

Solutions non-médicamenteuses : acupuncture

- Efficacité **validée depuis 1997**
- **En complément** des traitements médicamenteux classiques
- **Electrostimulation** supérieure à l'acupuncture simple : diminue l'incidence des vomissements aigus
- Acupression diminue la sévérité des nausées aigües
- **Aucune donnée sur les évènements retardés**
- Points utilisés : 6MC +++ +/- 36E et 4Rp
- Séance d'acupuncture : la veille ou quelques heures après la chimiothérapie
- **Peu d'effet indésirable** : tous liés à l'électrostimulation : rash transitoire et irritation peau aux points d'électrode, choc électrique, aggravation de paresthésie chez patient porteur de neuropathie périphérique

○ Règles Hygiéno-diététiques (1)

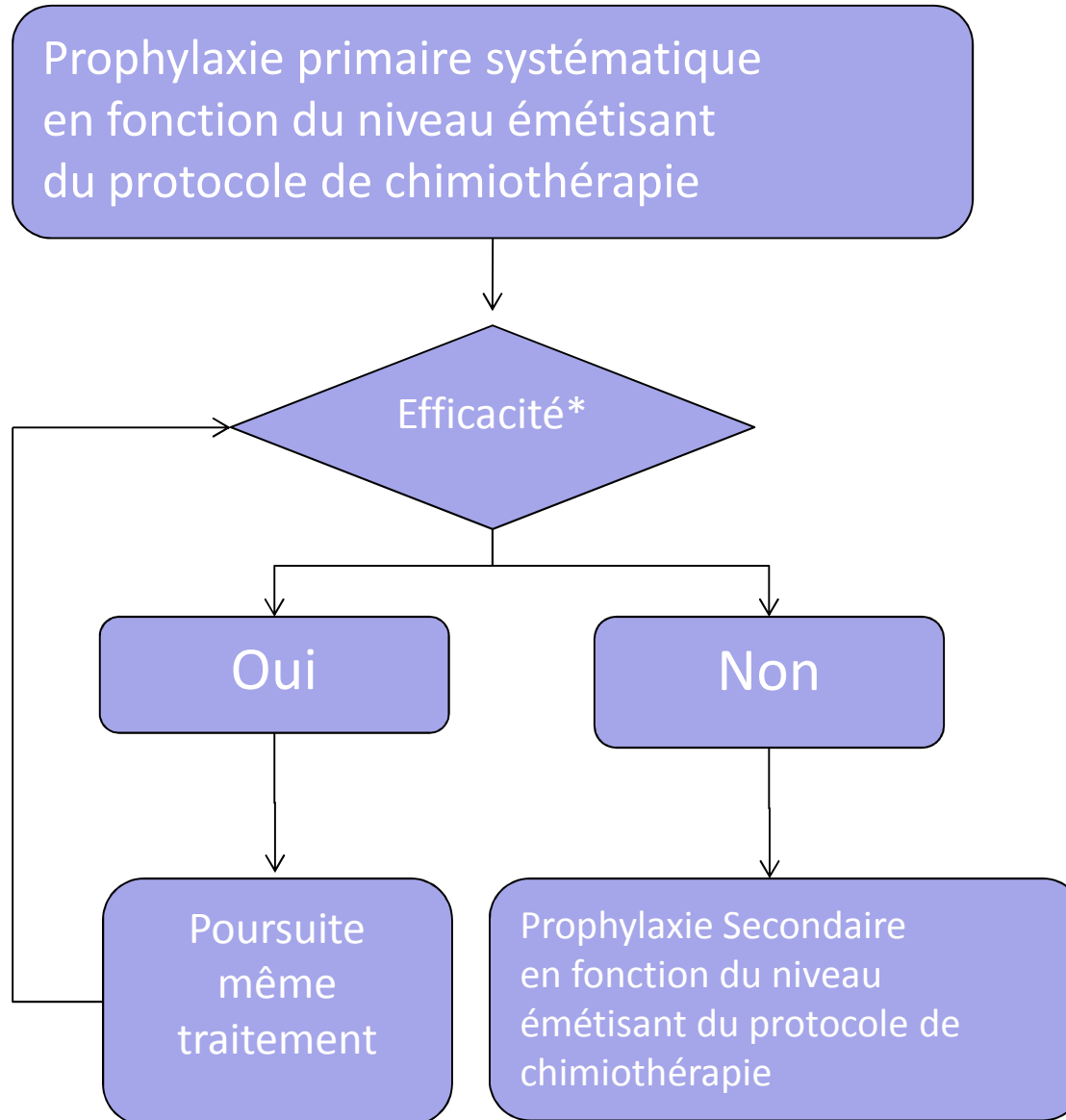
- • En cas de perte d'appétit
 - Favoriser l'**hydratation** : prévention de l'insuffisance rénale
 - **Fractionner l'alimentation** en plusieurs petits repas (6 à 8 repas et collations par jour)
 - Encourager l'**enrichissement de l'alimentation** (beurre, sauce, jus, œuf, crème, ...)
 - Encourager la **prise de compléments alimentaires**
 - Privilégier les aliments à haute densité calorique

○ Règles Hygiéno-diététiques (2)

- En cas de nausées et vomissements :
 - Proposer des **petits repas froids** pour éviter les fortes odeurs
 - Manger **lentement**
 - Proposer des boissons **au goût des patients** entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, Coca Cola® dégazé ...
 - Utiliser, **si besoin, une paille dans une tasse fermée** pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs
 - Maintenir une **position assise pendant 30 min après le repas** ; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique

Mise en œuvre de la prise en charge

Mise en oeuvre



A tout moment

Règles Hygiéno-Diététique

Acupuncture

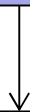
Traitements de secours

• = nausée \leq grade 1 (ou $< 2,6$ mm sur EVA nausées)

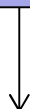
ET
vomissement grade 0

La mise en œuvre

1. Définir le niveau émettant des molécules



2. Définir le niveau émettant du protocole



3. Prophylaxies en fonction du niveau émettant du protocole

1. Définir le niveau émétant des molécules

Médicaments injectables (1/4)

Niveau émétant (incidence)	
Hautement (>90%)	Cisplatine
	Cyclophosphamide (> 1,5 g/m ²)
	Carmustine
	Dacarbazine
	Mechlorethamine
	Streptozotocine

Niveau émétant de chaque molécule – **médicaments injectables** (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol21 (Supp 5): v232–v243, 2010)

Niveau émétisant (incidence)		
Modérément (30-90%)	Alentuzumab	Doxorubicine
	Azacitidine	Epirubicine
	Bendamustine	Idarubicine
	Carboplatine	Ifosfamide
	Clofarabine	Irinotecan
	Cyclophosphamide (<1,5 g/m ²)	Oxaliplatine
	Cytarabine (> 1 g/m ²)	Temozolomide
	Daunorubicine	Trabectedine

Niveau émétisant de chaque molécule – **médicaments injectables** (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol21 (Supp 5): v232–v243, 2010)

Médicaments injectables (3/4)

Niveau émétisant (incidence)		
Faiblement (10-30%)	Bortezomib	Gemcitabine
	Cabazitaxel	Methotrexate
	Catumaxumab	Mitomycine
	Cetuximab	Mitoxantrone
	Cytarabine (<1000 mg/m ²)	Paclitaxel
	Docetaxel	Panitumumab
	Doxorubicine Liposomale pégylée	Pemetrexed
	Etoposide	Temsirolimus
	Éribuline	Topotecan
	5-Fluorouracile	Trastuzumab

Niveau émétisant de chaque molécule – **médicaments injectables** (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol21 (Supp 5): v232–v243, 2010)

Médicaments injectables (4/4)

Niveau émétisant (incidence)	
Très Faiblement (<10%)	Alemtuzumab
	Bevacizumab
	Bleomycine
	Busulfan
	2-Chlorodexyadenosine
	Ipilimumab
	Fludarabine
	Vinblastine
	Vincristine
	Vinflunine
	Vinorelbine

Niveau émétisant de chaque molécule – **médicaments injectables** (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol21 (Supp 5): v232–v243, 2010)

Médicaments per os (1/3)

Niveau émétisant (incidence)	
Hautement (> 90%)	Hexamethylmalamine
	Procarbazine
Modérément (30-90%)	Cyclophosphamide
	Temozolomide
	Vinorelbine
	Imatinib

Niveau émétisant de chaque molécule – **médicaments per os** (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol21 (Supp 5): v232–v243, 2010)

Médicaments per os (2/3)

Niveau émétisant (incidence)	
Faiblement (10%-30%)	Capecitabine
	Fludarabine
	Etoposide
	Sunitinib
	Everolimus
	Lapatinib
	Lenalidomide
	Thalidomide

Niveau émétisant de chaque molécule – **médicaments per os** (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol21 (Supp 5): v232–v243, 2010)

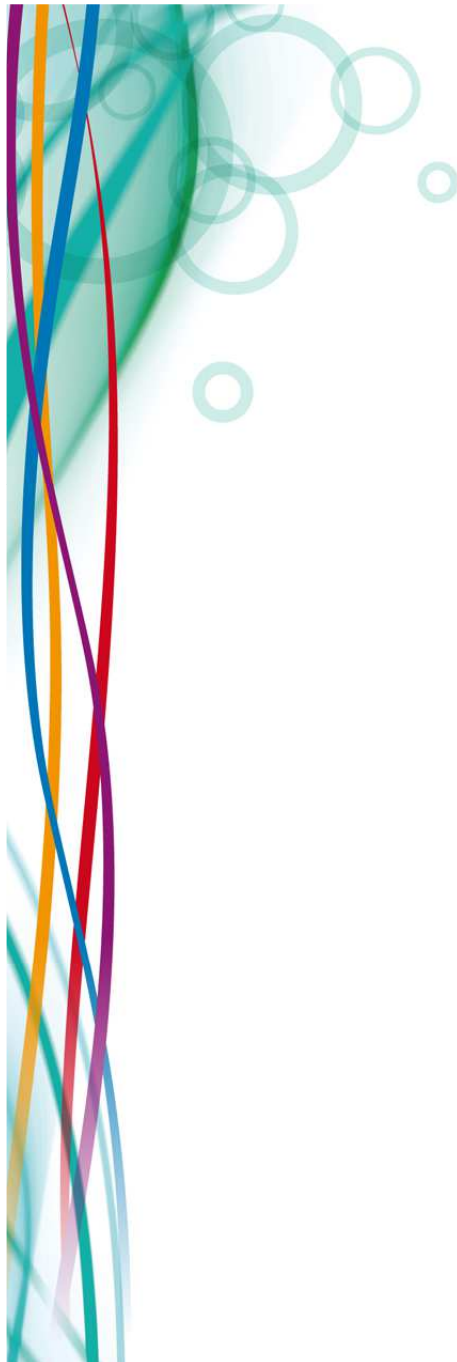
Médicaments per os (3/3)

Niveau émétisant (incidence)	
Très faiblement (< 10%)	Chlorambucil
	Erlotinib
	Évérolimus
	Gefitinib
	Hydroxyurée
	Imatinib
	Lapatinib
	Methotrexate
	L-Phentalalanine mustard
	Sorafenib
	6-Thioguanine

Niveau émétisant de chaque molécule – **médicaments per os** (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol21 (Supp 5): v232–v243, 2010)

2. Définir niveau émétisant des protocoles

- **Molécule la plus émétisante**
= niveau global du protocole de chimiothérapie
- **Les niveaux émétisants ne s'ajoutent pas**
= 2 molécules moyennement émétisante alors
protocole moyennement émétisant
- **Si protocole sur plusieurs jours**
= chaque jour est considéré comme un J1.



Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10 %	Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Risque de NVCI > 90 %
Avastin	Tous les 21 ou 28 jours	ACVBP	5-FU-streptozotocine
Erbix	Alimta	AI standard & intensifié	ABVD
Bléomycine	CYTA-BOM	Alimta-éloxatine	API-AI
Melphalan-prednisone	Hycamtin	Campto	BEACOPP
Navelbine i.v.	Muphoran	Campto-éloxatine	BEAM
Nexavar	Mitoxantrone	CAPOX-erbitux	BEP
Sutent	Paclitaxel	Carboplatine AUC 6 & 7	BEP-paclitaxel
Torisel	Taxol-avastin	Carboplatine-étoposide	CBV
Vectibix	Taxotère	Carboplatine-gemzar	Schémas de cisplatine
	Taxotère-navelbine	Carboplatine-LV5FU2	Cisplatine-étoposide
	Tous les 7 ou 14 jours	Carboplatine-navelbine	Cisplatine-gemzar
	Schémas de 5-FU	Carboplatine-paclitaxel	Cisplatine-LV5FU2
	5-FU-navelbine	Carboplatine-taxotère	Cisplatine-5-FU-taxotère
	Herceptin	CHOP ou R-CHOP	Cisplatine-navelbine
	Gemzar	CMF	Cisplatine-alimta
	Gemzar-navelbine	COP	Cisplatine-paclitaxel
	Gemzar-taxotère	COPADEM	Cisplatine-taxotère
	LV5FU2	EC ou AC	Cisplatine-xeloda
	LV5FU2-navelbine	Eloxatine-endoxan	Déticène
	Méthotrexate	Eloxatine-paclitaxel	DHAP
	Navelbine-xeloda	EOX	Doxorubicine hautes doses
	Paclitaxel hebdo	Étoposide-holoxan	Doxorubicine-streptozotocine
	Taxotère hebdo	FEC ou FAC	ECF
	Xeloda	FOLFIRI	ECX
	Xeloda-avastin	FOLFIRINOX	EP
		FOLFOX	Holoxan hautes doses
		GEMOX	ICE
		Holoxan	IVAP-IVA
		Méthotrexate	Méthotrexate hautes doses
		Navelbine-doxorubicine	VIP
		NAVOX	
		Taxotère-doxorubicine	
		TEC ou TAC	
		TOPOX	
		VAD	
		XELOX	

3. Prophylaxies en fonction du niveau émétisant du protocole

○ Très faiblement émétisant

* : hors AMM. Non remboursé
Sauf accord du médecin conseil

Prophylaxie Primaire	Prophylaxie Secondaire
Phase aiguë	Phase aiguë
RIEN	+ ANTI-D2 +/- olanzapine*
Phase retardée	
RIEN	

Faiblement émétisant

Prophylaxie Primaire	Prophylaxie Secondaire
<p>Phase aiguë</p> <p>Corticoïde seul</p> <p>Ou</p> <p>Anti D2</p>	<p>Phase aiguë</p> <p>Corticoïde + Sétron</p> <p>Ou</p> <p>Anti D2 + Corticoïdes</p> <p>+/- olanzapine*</p>
<p>Phase retardée</p> <p>RIEN</p>	

* : hors AMM. Non remboursé
Sauf accord du médecin conseil

○ Modérément émétisant

• : en attente d'une publication des résultats de l'essai associant Palonosétron+aprépitant. communication ASCO

** : hors AMM. Non remboursé
Sauf accord du médecin conseil

Prophylaxie Primaire	Prophylaxie Secondaire
<p>Phase aiguë</p> <p>Aprepitant Corticoïde Sétron (Classique ou palonosétron*)</p>	<p>Phase aiguë</p> <p>Aprepitant Corticoïde Sétron (Classique ou palonosétron*)</p> <p>+ BZD 1 heure avant Ou + ANTI-D2 pdt CT</p> <p>+/- olanzapine**</p>
<p>Phase retardée</p> <p>Aprepitant : j2-j3</p>	<p>Phase retardée</p> <p>Aprepitant : j2-j3 + Corticoïde : j2-j3 +/- olanzapine**</p>

Hautement émétisant

- : en attente d'une publication des résultats de l'essai associant Palonosétron+aprépitant. communication ASCO

** : hors AMM. Non remboursé
Sauf accord du médecin conseil

Prophylaxie Primaire	Prophylaxie Secondaire
Phase aiguë Aprepitant Corticoïde Sétron (Classique ou palonosétron*)	Phase aiguë Aprepitant Corticoïde Sétron (Classique ou palonosétron*) + BZD 1 heure avant Et/ou + ANTI-D2 pdt CT +/- Olanzapine**
Phase retardée Aprepitant : j2-j3 Corticoïde : j2-j4	Phase retardée Aprepitant : j2-j3 Corticoïde : j2-j4 + Anti-D2 + BZD matin et soir : J2-j4 +/- olanzapine**

Cas particuliers (prophylaxie primaire et secondaire)

- Chimiothérapie en continu (ex : capécitabine)
 - Pas de corticoïde au long cours
 - Métoclopramide 10 mg une heure avant la prise de chimiothérapie
 - Si échec : sétron quotidien

Cas particuliers

● Trabectédine

(Modérément émétisant)

- Prophylaxie primaire
 - Sétron (classique ou palonoséton) et corticoïdes à J1
- Prophylaxie secondaire : ajouter aprepitant dose diminuée
 - Ajouter aprepitant à dose diminuée (80 mg à J1, J2 et J3)
 - si bonne tolérance hépatique (cytolyse hépatique qui récupère spontanément)
 - Avec surveillance hépatique +++
 - +/- ↘ dose du Trabectédine

Cas particuliers

- Ifosfamide

(modérément émétisant)

- Prophylaxie Primaire :
 - Sétron (classique ou palonoséton) et corticoïdes
 - Risque d'interaction (cf page 44)
- Prophylaxie secondaire
 - Ajouter aprepitant à dose diminuée (80 mg à J1, J2 et J3)
 - Surveillance +++

Traitements de secours

- Pendant la Chimiothérapie
 - Sétron :
 - optimisation de la posologie (possibilité de monter à 16 mg* en dose unique, soit 32 mg à J1)
 - réévaluation du sétron, par exemple palonosétron à la place d'un sétron de première génération
 - Corticoïde : NON
 - Anti D2 : Alizapride : 2 à 4 ampoules de 50mg en perfusion de 15 minutes, renouvelable 3 fois
(à préférer à : Métoproclamide : 30 mg en 15 mn (X2 SB) i.v. car passe moins la BHE)
 - si échec : BZD per os ou intraveineux
- 24 premières heures
 - Sétron +/- ANTI-D2 +/- BZD
- Phase retardée
 - ANTI-D2 +/- BZD

* : risque d'allongement du QT (CI si sd QT congénital)

Annexe 1

Solutions médicamenteuses

- **Anti-5-HT3 = sétron (1/3)**
 - Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) ou sétrons
 - Palonosétron a montré une efficacité supérieure aux sétrons classiques dans les NVCI retardées des chimiothérapie modérément émétisantes (demi-vie de 40 heures vs. 12 heures pour les sétrons de 1^{ère} génération) avec cross-activation des récepteurs NK1.
 - Index thérapeutique élevé
 - Effets indésirables fréquents
 - Constipation, céphalées (grade faible)
 - ↗ transitoire et asymptomatique ASAT ALAT.

- **Anti-5-HT3 = sétron (2/3)**
 - Efficacité
 - Dose unique quotidienne = doses multiples
 - Voie orale à dose adaptée = voie intraveineuse
 - Administration unique avant la chimio \pm à la 12e heure
 - Ondansetron : 8 à 16 mg IV ou 16 à 24 mg PO
 - Granisetron: 1 mg IV ou 2 mg PO
 - Pas de bénéfice de l'ajout d'un sétron à la phase retardée (après J1) dans la prophylaxie des NVCI retardés

- Sétron (3/3)

Molécules, voies d'administration et posologies disponibles

- Granisetron
 - Comprimé pelliculé : 1mg, 2 mg (générique, KYTRIL®)
 - Solution injectable : 3 mg/3ml (générique, KYTRIL®)
- Ondansetron
 - Comprimé pelliculé : 4 mg, 8 mg (générique, ZOPHREN®)
 - Comprimé lyoc ou orodispersible : 4 mg, 8 mg (générique, ZOPHREN®)
 - Sirop : 4 mg/5 ml (ZOPHREN®)
 - Suppositoire : 16 mg (ZOPHREN®)
 - Film orodispersible : 4 mg, 8 mg (SETOFILM®)
 - Solution injectable : 2 mg/ml (générique, ZOPHREN®)
- Palonosetron
 - Solution injectable : 250 µg (ALOXI®)

- **Corticoïdes (1/2)**
 - De référence : dexaméthasone (DXM)
 - Pas de supériorité de la DXM / autres corticoïdes à posologie équivalente (cf. infra)
 - *Per Os* = IV
 - Prise unique

Corticoïdes	Posologies arrondies (mg)	Posologies arrondies (mg)
Dexaméthasone	12	8
Méthylprednisone	64	44
Prednisone	80	55
Hydrocortisone	320	220

- **Corticoïdes (2/2)**

- Potentialisent l'effet des autres antiémétiques (métoclopramide, sétrons)
- Indiqués dans la prophylaxie des NVCI retardés.
- Hautement émétisant :
 - J1 : 60 mg de Méthylprednisolone (ou 80 mg de prednisone)
 - J2 à J4 : 60 mg de prednisone
- Moyennement émétisant :
 - J1 : 60 mg de prednisone
 - J2 & J3 (Prophylaxie secondaire) : 60 mg de prednisone
- Faiblement émétisant : J1 : 60 mg de prednisone
- Effets Indésirables fréquents :
 - Insomnies
 - bouffées « vasomotrices » de la face survenant le jour-même ou le lendemain

- **Anti-D2 (1/2)**
 - Antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2
 - Benzamides, phénothiazines et butyrophénones
 - Index thérapeutique faible (dose dépendant)
 - Effets indésirables : somnolence, troubles extrapyramidaux (exceptionnels) pour le métoclopramide
 - Usage
 - Restreint au traitement de secours
 - Prophylaxie des chimiothérapies faiblement émétisantes en cas de contre-indication aux corticoïdes

- **Anti-D2 (2/2)**
 - Alizapride traverse peu la barrière hémato méningée (= toxicité neurologique plus faible)
 - Préférer l'alizapride IV au métoclopramide IV
 - Alizapride per os non remboursé
 - En prophylaxie secondaire : préférer la perfusion continue d'alizapride au bolus en début de chimiothérapie
 - 5 à 20 mg/Kg/24h : soit 6 à 8 ampoules de 50 mg en perfusion continue
 - Alizapride en traitement de secours :
 - 2 à 4 ampoules de 50mg en perfusion de 15 minutes , renouvelable 3 fois.

- **Anti NK-1 (1/2)**
 - Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1
 - Chef de file = aprepitant
 - Efficacité dans Hautement et moyennement émétisant
 - Action importante sur la phases aigue et retardée
 - J1 : 125 mg P.O. et J2 & J3 : 80 mg P.O.
 - Protocole Hautement émétisant sur plusieurs jours (ex : BEP sur 5 jours) → J1 : 125 mg P.O. et J2 – J7 : 80 mg P.O.
 - Effets indésirables fréquents :
 - Fatigue
 - Hoquet et troubles dyspeptiques.

• Les Interactions des anti NK1 (2/2)

- Pas d'interaction cliniquement significative entre l'aprepitant et : le docétaxel , la vinorelbine , l'ondansétron et le granisétron, le palonosétron.
- Interaction entre l'aprepitant et le cyclophosphamide
- Interaction entre l'aprepitant et l'ifosfamide, avec un risque augmenté de toxicité neurologique.
- Interaction entre l'aprepitant et la warfarine, la dexaméthasone et la méthylprednisolone dont les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas de co-administration
- La posologie des corticoïdes à visée antiémétique (et non celle des corticoïdes à visée antitumorale) doit être diminuée de 40 % quand ils sont associés à l'aprepitant (diminution de la posologie de 20 à 12 mg de dexaméthasone dans les chimiothérapies Hautement émétisantes).

Effet de l'aprepitant sur le métabolisme de ...

Effet de l'aprepitant sur le métabolisme du médicament	Inhibition	Induction
Antinéoplasiques		
5-fluoro-uracile		
Anastrozole		
Bevacizumab		
Capécitabine		
Carboplatine		
Cisplatine		
Cyclophosphamide	■	■
Dexrazoxane		
Docétaxel	■	■
Doxorubicine	■	■
Epirubicine	■	■
Exemestane	■	■
Fulvestrant	■	■
Gemcitabine	■	■
Lapatinib	■	■
Letrozole	■	■
Méthotrexate		
Mitoxantrone		
Paclitaxel	■	■
Tamoxifène	■	■
Trastuzumab		
Vincristine		■
Vinorelbine	■	■
Anti-émétiques		
Aprépitant	■	■
Dompéridone	■	
Granisétron	■	
Métoclopramide	■	
Ondansétron	■	■
Palonosétron	■	■
Tropisétron	■	■

Effet de l'aprepitant sur le métabolisme du médicament	Inhibition	Induction
Corticoïdes		
Déxaméthasone	■	■
Méthylprednisolone	■	■
Prednisolone	■	■
Prednisone	■	■
Antalgiques		
Buprénorphine	■	■
Codéine	■	■
Fentanyl	■	■
Hydromorphone		
Morphine		
Oxycodone	■	■
Paracétamol	■	■
Sufentanil	■	■
Tramadol		
Médicaments du SNC		
Acide valproïque	■	■
Alprazolam		■
Carbamazépine		■
Chlorpromazine		■
Clonazépam	■	■
Diazépam	■	■
Flunitrazépam	■	■
Fluoxétine	■	■
Fluvoxamine		
Gabapentine		
Halopéridol		■
Midazolam		■
Paroxétine		
Phénobarbital	■	■
Phénytoïne	■	■
Sertraline	■	■
Zolpidem	■	■
Zopiclone		■

Effet de l'aprepitant sur le métabolisme du médicament	Inhibition	Induction
Anticoagulants		
Acénocoumarol	■	■
Warfarine	■	■
Anti-ulcéreux		
Cimétidine		
Esoméprazole	■	■
Lansoprazole	■	■
Omeprazole	■	
Pantoprazole	■	■
Ranitidine	■	
Alimentation et plantes		
Choux, brocolis		
Ethanol		
Jus de pamplemousse		
Millepertuis		
Sauge		
Tabac (goudrons)		
THC	■	■

Pas de risque	□
Surveillance	■
Risque d'interaction avéré *	■

* : En particulier avec trabectédine et ifosfamide (Page 31 et 32)

Effet de ... sur le métabolisme de l'aprépitant

Effet du médicament sur le métabolisme de l'aprépitant	Inhibition	Induction
Antinéoplasiques		
5-fluoro-uracile	■	
Anastrozole	■	
Bevacizumab		
Capécitabine		
Carboplatine		
Cisplatine		
Cyclophosphamide		■
Dexrazoxane		
Docétaxel	■	
Doxorubicine	■	
Epirubicine		
Exemestane		
Fulvestrant		
Gemcitabine		
Lapatinib	■	
Letrozole	■	
Méthotrexate		
Mitoxantrone		
Paclitaxel		■
Tamoxifène	■	
Trastuzumab		
Vincristine	■	
Vinorelbine	■	
Anti-émétiques		
Aprépitant		
Dompéridone		
Granisétron		
Métoclopramide		
Ondansétron	■	
Palonosétron		
Tropisétron		

Effet du médicament sur le métabolisme de l'aprépitant	Inhibition	Induction
Corticoïdes		
Déxaméthasone		■
Méthylprednisolone	■	
Prednisolone	■	
Prednisone		■
Antalgiques		
Buprénorphine	■	
Codéine	■	
Fentanyl	■	
Hydromorphone		
Morphine		
Oxycodone		
Paracétamol		
Sufentanil		
Tramadol		
Médicaments du SNC		
Acide valproïque	■	
Alprazolam		
Carbamazépine		■
Chlorpromazine		
Clonazépam		
Diazépam	■	
Flunitrazépam		
Fluoxétine	■	
Fluvoxamine	■	
Gabapentine		
Halopéridol	■	
Midazolam	■	
Paroxétine	■	
Phénobarbital		■
Phénytoïne		■
Sertraline	■	
Zolpidem		
Zopiclone		

Effet du médicament sur le métabolisme de l'aprépitant	Inhibition	Induction
Anticoagulants		
Acénocoumarol		
Warfarine		
Anti-ulcéreux		
Cimétidine	■	
Esoméprazole	■	
Lansoprazole	■	■
Omeprazole	■	■
Pantoprazole		
Ranitidine	■	
Alimentation et plantes		
Choux, brocolis		■
Ethanol		■
Jus de pamplemousse	■	
Millepertuis		■
Sauge	■	
Tabac (goudrons)		■
THC		

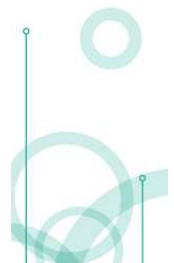
Pas de risque	
Surveillance	■
Risque d'interaction avéré	■
Ne pas associer	■

- **Les benzodiazépines (BZD)**

- Intérêt dans la Prophylaxie et le traitement des nausées et vomissements anticipés
- Peuvent être utilisées en complément des autres associations d'antiémétiques, dans certains contextes, en particulier chez les patients anxieux
- Préférer les BZD à demi-vie courte (ex : alprazolam) ; risque d'accumulation chez patients âgés et insuffisants rénaux (↗ de la demi-vie des BZD à demi-vie longue jusqu'à 70-80 heures comme clorzepate dipotassique)

- **Autres**

- Olanzapine : Efficacité pour prévenir les NVCI aigus et retardés. Peut-être proposé dans les NVCI réfractaires. 1 cp de 10 mg / jour
- Mirtazapine, halopéridol peuvent également apporter un bénéfice dans le contrôle des nausées



Annexe 2

Ordonnances types

Chimiothérapie HAUTEMENT EMETISANTE

Le jour de la chimiothérapie :

- APREPITANT 125mg : 1 gélule le matin avant la chimiothérapie
- ONDANSETRON 8mg 1h avant la CT et 12h plus tard
ou PALONOSETRON 0,25 mg IV avant la CT
- PREDNISONNE 20mg : 4 comprimés le matin, 1h avant la chimiothérapie

Le 2^e et 3^e jour après la chimiothérapie :

- APREPITANT 80mg : 1 gélule le matin
- PREDNISONNE 20mg : 4 comprimés le matin

Le 4^e jour après la chimiothérapie :

- PREDNISONNE 20mg : 4 comprimés le matin

Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus :

- Si nausées
 - DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 2 cp sur la langue, max 8 cp/jour
 - OLANZAPINE 10 mg po /j
- Si vomissements :
 - METOCLOPRAMIDE : 1 à 6 cp par jour
 - OLANZAPINE 10 mg po /j

Chimiothérapie HAUTEMENT EMETISANTE J1-J5

Le jour de la chimiothérapie :

- APREPITANT 125mg : 1 gélule le matin avant la chimiothérapie
- ONDANSETRON 8mg : 1h avant la chimiothérapie et 12h plus tard
ou PALONOSETRON 0,25 mg IV avant la CT
- PREDNISONNE 20mg : 4 comprimés le matin, 1h avant la chimiothérapie

Du 2^e au 5^e jour de la chimiothérapie :

- APREPITANT 80mg : 1 gélule le matin
- ONDANSETRON 8mg matin et soir (RIEN SI PALONOSETRON PRESCRIT A J1)
- PREDNISONNE 20mg : 3 comprimés le matin

Au 6^e et 7^e jour :

- APREPITANT 80mg : 1 gélule le matin
- PREDNISONNE 20mg : 2 comprimé le matin

Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus :

- Si nausées
 - DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 2 cp sur la langue, max 8 cp/jour
 - OLANZAPINE 10 mg po /j
- Si vomissements :
 - METOCLOPRAMIDE : 1 à 6 cp par jour
 - OLANZAPINE 10 mg po /j

Chimiothérapie MODEREMENT EMETISANTE

Le jour de la chimiothérapie :

- APREPITANT 125mg : 1 gélule le matin avant la chimiothérapie
- ONDANSETRON 8mg : 1h avant la chimiothérapie et 12h plus tard
ou PALONOSETRON 0,25 mg IV avant la CT
- PREDNISONNE 20mg : 3 comprimés le matin, 1h avant la chimiothérapie

Le 2e et 3e jour après la chimiothérapie, systématiquement :

- APREPITANT 80mg : 1 gélule le matin

Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus :

- Si nausées :
 - DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 2 cp sur la langue, max 8 cp/j
 - OLANZAPINE 10 mg po /j
- Si vomissements :
 - METOCLOPRAMIDE : 1 à 6 cp par jour
 - OLANZAPINE 10 mg po /j

Chimiothérapie FAIBLEMENT EMETISANTE AVEC DOCETAXEL

La veille de la chimiothérapie :

- PREDNISONNE 20 mg : 2 comprimés le soir

Le jour de la chimiothérapie :

- PREDNISONNE 20mg : 2 comprimés, 1 heure avant la chimiothérapie

Les deux jours suivants :

PREDNISONNE 20mg : 2 comprimés le matin, systematiquement pendant 2 jours

Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus :

- Si nausées : DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 2 cp sur la langue, max 8 cp/jour
- Si vomissements : METOCLOPRAMIDE : 1 à 6 cp par jour

Chimiothérapie FAIBLEMENT EMETISANTE SANS DOCETAXEL

Le jour de la chimiothérapie :

- PREDNISONNE 20mg : 2 comprimés, 1 heure avant la chimiothérapie

Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus :

- Si nausées : DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 2 cp sur la langue, max 8 cp/jour
- Si vomissements : METOCLOPRAMIDE : 1 à 6 cp par jour

Chimiothérapie TRES FAIBLEMENT EMETISANTE

Le jour de la chimiothérapie :

METOCLOPRAMIDE : 3 comprimés, 1 heure avant la chimiothérapie

Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus :

- Si nausées : DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 2 cp sur la langue, max 8 cp/jour
- Si vomissements : METOCLOPRAMIDE : 1 à 6 cp par jour

Bibliographie

1. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research. *J Clin Oncol*. 1998 Sep;16(9):2937-42.
2. Aapro M, Fabi A, Nole F, Medici M, Steger G, Bachmann C, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010 May;21(5):1083-8.
3. Aapro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1981;7(1):11-4.
4. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Sep;17(9):1441-9.
5. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4472-8.
6. Blower PR. The role of specific 5-HT3 receptor antagonism in the control of cytostatic drug-induced emesis. *Eur J Cancer*. 1990;26 Suppl 1:S8-11.
7. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther*. 2003 May;25(5):1407-19.
8. Bonnetterre J, Hecquet B. Granisetron (IV) compared with ondansetron (IV plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately-emetogenic chemotherapy. A cross-over study. *Bull Cancer*. 1995 Dec;82(12):1038-43.
9. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2290-300.
10. Cohen AJ, Menter A, Hale L. Acupuncture: role in comprehensive cancer care--a primer for the oncologist and review of the literature. *Integr Cancer Ther*. 2005 Jun;4(2):131-43.
11. de Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Oct;56(4):370-8.
12. Depre M, Van Hecken A, Oeyen M, De Lepeleire I, Laethem T, Rothenberg P, et al. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):341-6.
13. Durand JP, Gourmel B, Mir O, Goldwasser F. Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol*. 2007 Apr;18(4):808-9.
14. Durand JP, Madelaine I, Scotte F. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Bull Cancer*. 2009 Oct;96(10):951-60.
15. Ettinger D, Bierman P, Bradbury B, Comish C, Ellis G, Ignoffo R, et al. Antiemesis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007:12-33.
16. Ezzo J, Richardson M, Vickers A, Allen C, Dibble S, Issel B, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting (review): John Wiley & Sons, Ltd.; 2010.
17. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD002285.
18. Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1289-94.
19. Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetic trials. *Drugs*. 1983 Feb;25 Suppl 1:63-73.
20. Grunberg SM, Dugan M, Muss H, Wood M, Burdette-Radoux S, Weisberg T, et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009 May;17(5):589-94.

21. Herrstedt J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. . *Ann Oncol.* 2007;18 (Suppl 2):ii83-iii5.
22. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, Hesketh PJ, Eisenberg PD, Raftopoulos H, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer.* 2005 Oct 1;104(7):1548-55.
23. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *Oncologist.* 1999;4(3):191-6.
24. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008 Jun 5;358(23):2482-94.
25. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15;21(22):4112-9.
26. Hesketh PJ, Nauman CJ, Hesketh AM, LaPointe J, Fogarty K, Oo TH, et al. Unfavorable therapeutic index of cisplatin/gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2002 Jul;4(1):47-51.
27. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer.* 2003 May;39(8):1074-80.
28. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community. *Cancer.* 2003 Jun 1;97(11):2880-6.
29. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract.* 2008 Sep;14(3):157-62.
30. Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer.* 2007 Sep;15(9):1023-33.
31. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT3 antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007 Jul;16(4):351-4.
32. Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, Grunberg SM, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer.* 2002 Oct;10(7):519-22.
33. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2932-47.
34. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC, Tyson L, Crumpler L, Gralla R. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic, amnesic, and anxiolytic effects. *J Clin Oncol.* 1985 Jun;3(6):864-9.
35. Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D, Tao ZL. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist.* 2011;16(2):207-16.
36. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S, et al. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Feb;59(3):407-12.
37. Martin M, Diaz-Rubio E. Emesis during past pregnancy: a new prognostic factor in chemotherapy-induced emesis. *Ann Oncol.* 1990;1(2):152-3.
38. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jul;74(1):17-24.
39. Morrow GR. The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer.* 1985 Jun 15;55(12):2766-70.
40. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, Sr., Passik SD, Vinson J, McClean J, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer.* 2007 Nov;15(11):1285-91.

41. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, Loehrer PJ, Sr., Johnson C, Mayer ML, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer*. 2005 Jul;13(7):529-34.
42. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, van Dyck K, Majumdar A, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Jun;55(6):609-16.
43. Oo TH, Aish LS, Schneider D, Hesketh PJ. Uncommon hematologic malignancies. Case 2. Calcification in untreated primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4249-51.
44. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):116-23.
45. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3090-8.
46. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer*. 1989 Sep 1;64(5):1117-22.
47. Practice NCCNC, 2009 GiOAV. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf. [cited 2011].
48. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*. 2010 Apr;18(4):423-31.
49. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v232-43.
50. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2006 Jan;17(1):20-8.
51. Roscoe JA, Bushunow P, Morrow GR, Hickok JT, Kuebler PJ, Jacobs A, et al. Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2701-8.
52. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):115-24.
53. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol*. 2004 Mar;44(3):215-23.
54. Shah AK, Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT, Jr. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2005 Apr;21(4):595-601.
55. Stolk P, Heemstra HE, Leufkens HG, Bloechl-Daum B, Heerdink ER. No difference in between-country variability in use of newly approved orphan and non- orphan medicinal products--a pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:27.
56. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *Bmj*. 2001 Jul 7;323(7303):16-21.
57. Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. *Drugs*. 1983 Feb;25 Suppl 1:35-51.
58. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2822-30.
59. Navari RM, Nagy CK, Gray SE et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. ASCO 2012, abstract 9064.