

Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits

NVCI

Mise à jour du 15 décembre 2017



Table des matières

| | |
|--|---------|
| • <u>Introduction / contexte</u> | 3 |
| • <u>Présentations cliniques des NVCI</u> | 4 |
| • <u>Classification des NVCI</u> | 5 |
| • <u>Facteur de risque des NVCI</u> | 6 |
| • <u>Types de prise en charge</u> | 7 |
| • <u>Solution médicamenteuses</u> | 8 |
| • <u>Conseils aux patients</u> | 9 |
| • <u>Solutions non médicamenteuse</u> | 10 -11 |
| • <u>Mise en œuvre de la prise en charge</u> | 12 |
| • <u>Définir la prophylaxie primaire</u> | 13 |
| 1. <u>Niveau émettant des molécules</u> | 14 - 20 |
| 2. <u>Niveau émettant des protocoles</u> | 21 |
| 3. <u>Prophylaxie primaire</u> | 22-25 |
| 4. <u>Adaptation / facteurs de risque patients</u> | 26 - 29 |
| • <u>Prophylaxie secondaire</u> | 30 |
| • <u>Traitement de secours</u> | 31 |
| • <u>Cas particuliers</u> | 32 – 35 |
| • <u>Annexe (solutions médicamenteuses)</u> | 36 -42 |
| • <u>Groupe de travail / bibliographie</u> | 43-46 |



Introduction / contexte

- Les nausées et Vomissements Chimio-induits (NVCI) sont **un des effets indésirables redoutés** par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse.
- Il existe un écart entre la **perception des patients et celle des soignants** pouvant être préjudiciable dans l'optimisation des traitements antiémétiques.
- 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 peuvent être responsables de **de complications métaboliques graves** : insuffisance rénale aigue fonctionnelle, insuffisance rénale chronique séquellaire, troubles ioniques, perte de poids, dénutrition.



Présentation clinique des NVCI

| Dénomination | Caractéristiques |
|--------------|---|
| Anticipés | Surviennent avant la chimiothérapie |
| Aigus | Surviennent <u>au cours des 24 premières heures</u> après injection de chimiothérapie |
| Retardés | Surviennent <u>après la 24^{ième} heure</u> de l'injection de chimiothérapie (sans limite de fin) |
| Réfractaires | NVCI malgré un traitement bien mené |



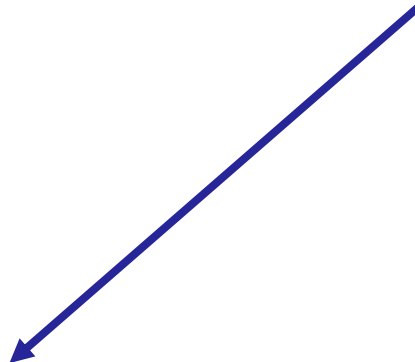
Classification des NVCI

| | Nausées | Vomissements |
|---------|---|--------------------------------------|
| Grade 1 | Perte d'appétit | 1 épisode de vomissement / 24h |
| Grade 2 | Baisse des apports alimentaires Sans perte de poids Sans déshydratation Sans dénutrition | 2 à 5 épisodes de vomissements / 24h |
| Grade 3 | Apports insuffisants (calorique et/ou hydrique) Nutrition par sonde, parentérale et/ou hospitalisation requise | ≥ 6 épisodes de vomissements / 24h |
| Grade 4 | - | Risque vital |
| Grade 5 | - | Décès |

D'après le NCI-CTAE v 4.03
(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Facteurs de risque de NVCI

Risque émetogène
de la chimiothérapie



NVCI

Facteurs de risque individuels

- Age < 55-60 ans
- Sexe féminin
- Antécédent :
 - Nausées matinales
 - Nausées gravidiques
 - Mal des transports
- Nausées anticipées
- Sommeil < 7 heure la veille de la chimio
- Sujet anxieux
- Sujet qui pense être à haut risque de NVCI
- Antécédent de NVCI lors de précédents cycles de chimiothérapie

Facteurs protecteurs individuels

- Intoxication alcoolique



Types de prise en charge

| Dénomination | Caractéristiques |
|------------------------|---|
| Prophylaxie primaire | Traitement préventif mis en place dès le 1^{er} cycle de chimiothérapie |
| Prophylaxie secondaire | Traitement préventif mis en place suite à la survenue de NVCI lors du précédent cycle de chimiothérapie |
| Traitements de secours | Traitement mis en place en cas de NVCI malgré une prophylaxie bien conduite |



Solutions médicamenteuses (cf. annexe)

- Sétrons (Anti-5-HT₃)
 - Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT₃)
- Anti NK-1
 - Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1
- Corticoïdes
- Anti-D₂
 - Antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2
- Psychotropes
 - Benzodiazépines
 - Neuroleptiques



Conseils aux patients

Règles Hygiéno-diététiques

- Favoriser l'**hydratation** : prévention de l'insuffisance rénale
- **Fractionner l'alimentation** : 6 à 8 petits repas et/ou collations par jour
- Proposer des **petits repas froids** pour éviter les fortes odeurs
- Eviter aliments trop gras, frits et trop épicés
- Privilégier aliments faciles à digérer
- Proposer de manger **lentement**
- Proposer des boissons **au goût des patients** entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, Coca Cola® (dégazé ou pas) ...
- 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



Solutions non-médicamenteuses acupuncture

- En complément d'une prophylaxie médicamenteuse bien conduite (grade B de recommandation)
 - **Electrostimulation** > acupuncture simple : diminue l'incidence des vomissements aigus
 - Acupression diminue la sévérité des nausées aiguës
 - **Aucune donnée sur les évènements retardés**
 - Points utilisés : 6MC +++ +/- 36E et 4Rp
 - Séance d'acupuncture : la veille ou qq heures après la chimiothérapie
 - **Effets indésirables** : tous liés à l'électrostimulation : rash transitoire, irritation peau aux points d'électrode, choc électrique, aggravation de paresthésie chez patient porteur de neuropathie périphérique.



Autres thérapeutiques

Niveau de preuve insuffisant :

- Gingembre
- Desmodium
- Alcool de menthe
- Homéopathie
- ...

Attention aux interactions médicamenteuses



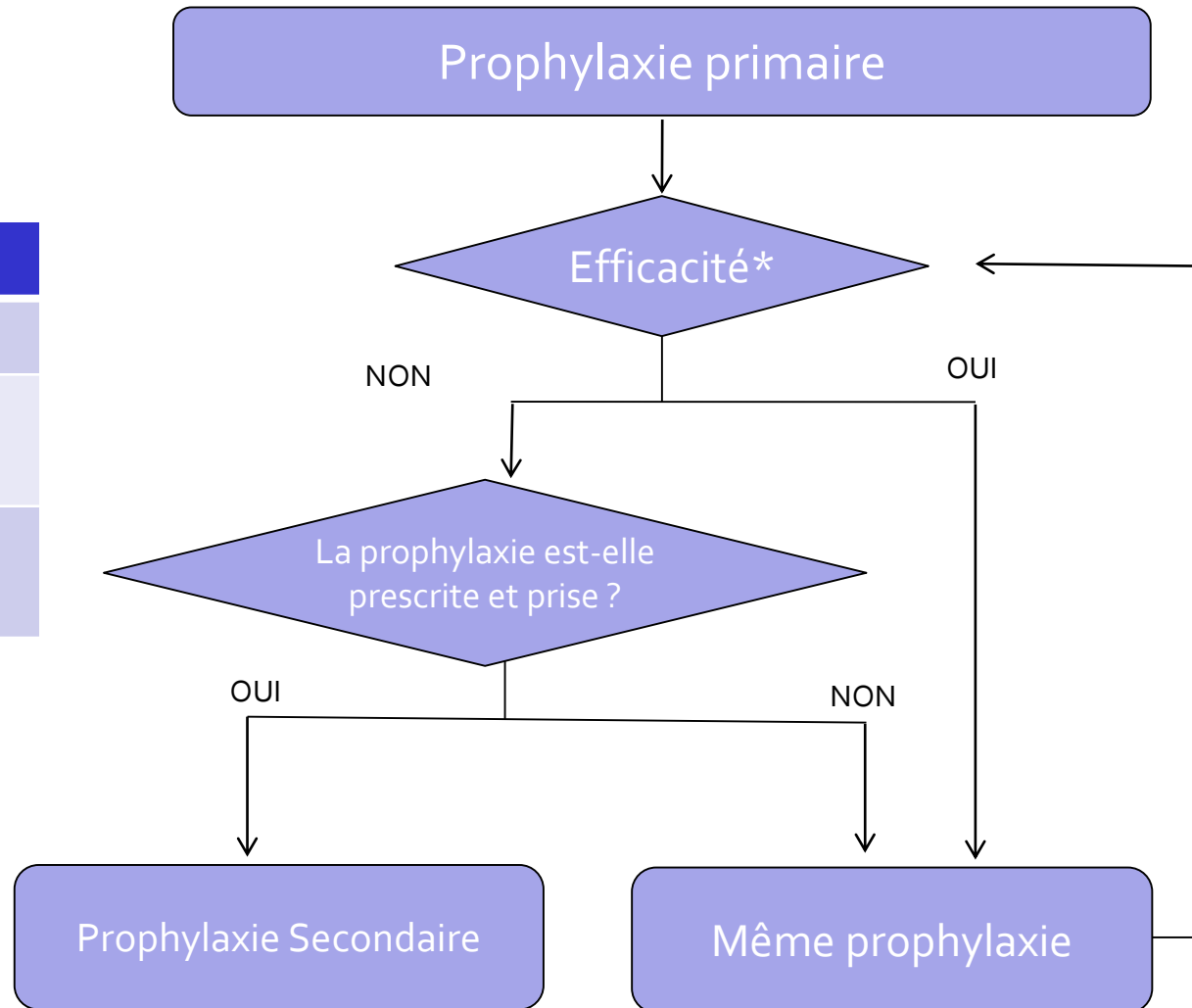
Mise en œuvre de la prise en charge

À tous moments

Conseils patients

Traitements de secours

+/- acupuncture



* = efficacité = Nausée ≤ grade 1 ou < 2,6 mm sur EVA **ET** vomissement grade 0

Définir la prophylaxie primaire

1. Définir le niveau émettant des molécules



2. Définir le niveau émettant du protocole



3. Prophylaxie en fonction
du niveau émettant du protocole



4. Adaptation en fonction des
facteurs de risque du patient



1. Niveau émétisant des molécules

Médicaments injectables

Hautement émétisant (90 %)

Carmustine

Cisplatine

Cyclophosphamide (> 1,5 g/m²)

Dacarbazine

Mechlorethamine

Streptozocine



1. Niveau émétisant des molécules

Médicaments injectables

Modérément émétisant (30 à 90%)

| | |
|---|---------------|
| Alentuzumab | Epirubicine |
| Azacitidine | Idarubicine |
| Bendamustine | Ifosfamide |
| Carboplatine | Irinotecan |
| Clofarabine | Oxaliplatine |
| Cyclophosphamide (<1,5 g/m ²) | Romidepsine |
| Cytarabine (> 1 g/m ²) | Temozolomide* |
| Daunorubicine | Thiotepa |
| Doxorubicine | Trabectedine |

* Pas de données en IV / extrapolation avec le per os



1. Niveau émetisant des molécules

Médicaments injectables

Faiblement émetisant (10 à 30%)

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Aflibercept | Gemcitabine |
| Atezolizumab | Ipilimumab |
| Belinostat | Ixabepilone |
| Blinatumomab | Methotrexate |
| Bortezomib | Mitomycine |
| Brentuximab | Mitoxantrone |
| Cabazitaxel | Nab-paclitaxel |
| Carfilzomib | Paclitaxel |
| Catumaxumab | Panitumumab |
| Cetuximab | Pemetrexed |
| Cytarabine < 1 g/m ² | Pertuzumab |
| Doxorubicine Liposomale Pegylatée | Temsirolimus |
| Docetaxel | Topotecan |
| Eribuline | Trastuzumab-emtansine |
| Etoposide | Vinflunine |
| 5-Fluorouracile | |



1. Niveau émetisant des molécules

Médicaments injectables

Très faiblement émetisant (< 10%)

| | |
|------------------------|---------------|
| Bevacizumab | Pembrolizumab |
| Bleomycine | Pixantrone |
| Busulfan | Pralatrexate |
| 2-Chlorodeoxyadenosine | Ramucirumab |
| Cladribine | Rituximab |
| Daratumumab | Trastuzumab |
| Fludarabine | Vinblastine |
| Nivolumab | Vincristine |
| Obinutuzumab | Vinorelbine |
| Ofatumumab | |



1. Niveau émétisant des molécules

Médicaments per os

Hautement émétisant (90 %)

Hexaméthylmelamine

Procarbazine

Modérément émétisant (30 à 90%)

Bosutinib

Cabozantinib

Ceritinib

Crizotinib

Cyclophosphamide

Imatinib

Lenvatinib

TAS-102

Temozolomide

Vinorelbine



1. Niveau émétisant des molécules

Médicaments per os

Faiblement émétisant (10 à 30 %)

| | | |
|--------------|--------------|----------------|
| Afatinib | Idelalisib | Regorafenib |
| Alectinib | Ixazomib | Sonidegib |
| Axatinib | Lapatinib | Sunitinib |
| Capecitabine | Lenalidomide | Tegafur Uracil |
| Cobimetinib | Olaparib | Thalidomide |
| Dabrafenib | Osimertinib | Trametinib |
| Dasatinib | Nilotinib | Vandetanib |
| Everolimus | Palbociclib | Vorinostat |
| Etoposide | Panobinostat | Venetoclax |
| Fludarabine | Pazopanib | |
| Ibrutinib | Ponatinib | |



1. Niveau émettant des molécules

Médicaments per os

Très faiblement émettant (< 10%)

Chlorambucile

Erlotinib

Gefitinib

Hydroxyurée

Melphalan

Methotrexate

Moutarde à la L-Phénylalanine

Pomalidomide

Ruxolitinib

Sorafenib

6-Thioguanine

Vemurafenib

Vismodegib



2. Définir le niveau émétisant des protocoles

- Molécule la plus émétisante donne le niveau global du protocole de chimiothérapie
- Les niveaux émétisants ne s'ajoutent pas :
 - Si protocole avec 2 molécules modérément émétisantes alors le protocole est modérément émétisante.



3. Prophylaxie primaire des NCVI aigus et retardées

Plusieurs options (sans ordre de préférence)

Chimio Hautement Émétique (HEC)

| | Jour 1 | Jours 2,3,4 |
|----|---|--|
| OU | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aprepitant 125 mg ✓ Sétron (au choix annexe 1) ✓ Corticoïde | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aprepitant 80 mg (J2-J3) ✓ Corticoïde |
| | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rolapitant 180 mg ✓ Sétron (au choix annexe 1) ✓ Corticoïde | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Corticoïde |
| OU | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nepa* (Netupitant 300 palonosetron 0,5) ✓ Corticoïde | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Corticoïde |

* : NEPA : en France pour chimio à base de cisplatine

3. Prophylaxie primaire des NCVI aigus et retardés Plusieurs options (sans ordre de préférence)

Chimio Modérément Émétisant (MEC)

| Jour 1 | Jours 2,3 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">✓ Aprepitant 125 mg✓ Sétron (au choix cf. annexe 1)✓ Corticoïde | <ul style="list-style-type: none">✓ Aprepitant 80 mg (J2-J3) |
| OU | |
| <ul style="list-style-type: none">✓ Rolapitant 180 mg✓ Sétron (au choix cf. annexe 1)✓ Corticoïde | |



3. Prophylaxie primaire des NCVI aigus Plusieurs options (sans ordre de préférence)

Chimio Faiblement émétisant (LEC)

Jour 1

✓ Anti-D2

ou

✓ Corticoïde

ou

✓ Sétron (au choix cf. annexe 1)



Chimio très faiblement émétisant (VLEC)

Pas de prophylaxie primaire des NCVI



4. Adaptation de la prophylaxie en fonction des facteurs de risque des patients



Facteurs de risque individuels de NVCI

Facteurs de risque individuels

- **Age < 55-60 ans**
- **Sexe féminin**
- **Antécédent :**
 - **Nausées matinales**
 - **Nausées gravidiques**
 - **Mal des transports**
- **Nausées anticipées**
- **Sommeil < 7 heure la veille de la chimio**
- **Sujet anxieux**
- **Sujet qui pense être à haut risque de NVCI**
- **Antécédent de NVCI lors de précédents cycles de chimiothérapie**

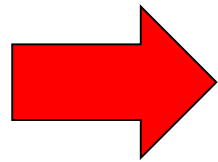
Facteurs protecteurs individuels

- **Intoxication alcoolique**



4. Adaptation de la prophylaxie

En cas de nombreux facteurs de risque



Prophylaxie « surclassée » :

- Application d'une prophylaxie primaire du niveau émettant supérieur...
- Dès le premier cycle



Prophylaxie primaire « surclassée »

- HEC - non AC : prophylaxie HEC + Olanzapine
- MEC : prophylaxie HEC
- LEC : prophylaxie MEC
- VLEC : prophylaxie LEC

HEC : Chimio Hautement émétisante

MEC : Chimio Modérément émétisante

LEC : Chimio faiblement émétisante

VLEC : Chimio très faiblement émétisante



Prophylaxie secondaire

= Ajouter une thérapeutique

(sans ordre de préférence / non prescrite précédemment)

- NK1
- Sétron
- Corticoïde
- Anti-D2
- Psychotropes :
 - Neuroleptiques : Olanzapine / Haloperidol (Hors AMM)
 - benzodiazépines
- Cannabinoïdes (non disponibles en France)



Traitements de secours

Pendant la Chimiothérapie

- **Sétron** : optimisation de la posologie (jusqu'à 16 mg en dose unique)
- **Anti D2**
 - Alizapride : 100 à 200 mg en perfusion iv de 15 minutes
 - Ou Metoclopramide : 30 mg perfusion iv de 15 mn (X2 si besoin)
- **Corticoïdes** : NON
- **Benzodiazépine** : si échec (per os ou intraveineux)

Pendant les 24 premières heures

- **Sétron +/- Anti-D2 +/- Benzodiazépine**

En phase retardée

- **Anti-D2 +/- Benzodiazépine**



Cas particuliers



Chimiothérapie en continu

- Exemple : capécitabine
 - Pas de corticoïde au long cours
 - Anti-D2 une heure avant la prise de chimiothérapie
 - Si échec : sétron quotidien



Interactions médicamenteuses entre molécules de chimiothérapie et aprépitant

- **Trabectidine**

- Prophylaxie primaire : sétron (au choix) + Corticoïde

- **Ifosfamide**

- Prophylaxie primaire : sétron (au choix) + Corticoïde

Par prudence éviter les NK1



Chimiothérapie sur plusieurs jours (comme pour le BEP ou TPF)

- Si aprepitant
 - 125 mg à J1 puis 80mg les jours suivants
(poursuivre 2 jours après la dernière injection de HEC* ou de MEC**)
- Pas de données pour NEPA, palonosetron ou rolapitant

* HEC : Chimio Hautement émétisante

** MEC : Chimio Modérément émétisante



Annexe

Solutions médicamenteuses



Sétrons (1/2)

Molécules, voies d'administration
et posologies disponibles (IV = Per os)

- **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®)



Sétrons (2/2)

- Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3
- Effets indésirables fréquents :
 - Constipation, céphalées (grades faibles)
 - ↗ transitoire et asymptomatique des ASAT et ALAT
- Risque de torsade de pointe (↗ QT)
 - ECG indispensable avant première cure de chimio



Anti NK 1

- Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1
- Molécules disponibles :
 - **Aprépitant** : J1 : 125 mg + J2 et J3 : 80 mg
 - **Nétupitant** (disponible uniquement en association avec palonosétron : NEPA) : J1 : 300 mg/0,5mg
 - **Rolapitant** : J1 : 180 mg

Remarque : Nétupitant et Rolapitant possèdent une longue demie vie. Leur prise unique à J1 permet une prophylaxie des NVCI retardés sur plusieurs jours.



Corticoïdes

- Molécule de référence : dexaméthasone (DXM)
- Pas de différences entre corticoïdes à posologies équivalentes (cf. infra)
- Prise unique / *per os* = IV
- Les corticoïdes utilisés dans le traitement des hémopathies malignes lymphoïdes pourront être administrés aux horaires des antiémétiques afin d'éviter une dose de corticoïdes trop importante.

| Corticoïdes | Posologie (mg) | Posologies (mg) |
|---------------------------|----------------|-----------------|
| Dexaméthasone | 12 | 8 |
| Méthylprednisolone | 64 | 44 |
| Prednisone / Prednisolone | 80 | 55 |
| Hydrocortisone | 320 | 220 |



Anti D₂

- Antagoniste de la dopamine
- Molécules disponibles :
 - Métoclopramide (per os, suppositoire, injectable)
 - Métopimazine (per os, suppositoire, injectable)
 - Alizapride (per os et injectable)

NB : Dompéridone à éviter car pas de données dans la littérature, et risque de troubles du rythme cardiaque



Psychotropes

- Benzodiazépines (BZD)
 - Préférer les BZD à demi-vie courte (ex : alprazolam)
- Neuroleptiques
 - Olanzapine : 1 cp de 5 mg par jour pendant 5 jours



Contributeurs

Coordination Mise à jour 2017

Nicolas Jovenin (REIMS) et Florian SCOTTÉ (SURESNES)

Membres du groupe de travail

Stéphane CHÈZE (Caen)

Audrey ECHE-GASS (TOULOUSE)

Florence JOLY (Caen)

Ivan KRAKOWSKI (BORDEAUX)

Vincent LAUNAY-VACHER (PARIS)

Didier MAYEUR (LE CHESNAY)

Jean-Baptiste REY (REIMS)



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, Orłowski 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. Bonneterre 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, Issel 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. Wilmut 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*.

