

ANTIEMETİK KULLANIMI

G. Hayri Özsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Kemoterapiye bağlı bulantı-kusma (KBBK) kemoterapinin en çekinilen yan etkilerindedir. Antiemetik ajanların doğru kullanımı ile bu önemli sorun hastaların %70-80'inde başarı ile önlenir. 20 yıl önce hastaların nerede ise %20'si bu yan etki nedeni ile potansiyel küratif olabilecek kemoterapi tedavilerini geciktirmek ya da eretilemek durumunda kalmışlardır. 5-HT₃RA geliştirilmesi KBBK tedavisinde önemli bir çığır açmış ve özellikle akut KBBK önlenmesinde önemli başarılar sağlamıştır. Buna karşın ge-

cikmiş bulantı-kusmada bu kadar etkili bulunmamışlardır^{1,2}. Son zamanlarda KBBK tedavisine yönelik; "Multinational Association of Supportive Care in Cancer" (MASCC), "American Society of Clinical Oncology" (ASCO) ve "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) gibi önemli kuruluşlar tarafından tedavi rehberleri geliştirilmiştir³⁻⁶.

Bu bölümde KBBK sınıflamaları kemoterapötik ilaçların emetojenitesi ve tedavide kullanılan ajanlara değinilecektir.

Tablo 1. Kemoterapiye bağlı bulantı kusma alt tipleri

Akut bulantı kusma

- kemoterapiden sonraki 24 saat içinde
- Genellikle enterokromaffin hücrelerden serotonin (5HT) salınımına bağlı

Gecikmiş bulantı kusma

- Kemoterapiden sonraki 24 saat – 5 saat içinde
- Çeşitli mekanizmalar; genellikle substans P aracılığı, kan beyin bariyerinde hasar, gastrointestinal motilitenin bozulması, adrenal hormonların etkisi

Beklentisel kusma

- 1 kür kemoterapi sonrasında gelişebilir.

KBBK sınıflaması

KBBK; akut başlangıçlı (Sıklıkla serotonin ilişkili), gecikmiş (substans P ilişkili) ve beklentisel (daha önceki tedavilerinde bulantı deneyimi yaşamış kişilerde görsel kokusal, çağrışımsal tetiklenen) olmak üzere 3 alt başlıkta incelenebilir^{7,8} (Tablo 1)

Kemoterapötik ilaçların emetojenitesi ve hasta kaynaklı faktörler

Bir çok kemoterapötik ilacın bulantı-kusma yapıcı etkisi birbirinden önemli farklılıklar gösterir. İlaçlar bu bakımdan yüksek emetojen, orta emetojen, düşük emetojen ve mini-

Tablo 2. Kemoterapötik ajanların emetojenik riski

Yüksek riskli ajanlar (antiemetik kullanılmazsa >%90 emezis)	İlmlı riskli ajanlar (antiemetik kullanılmazsa %30-90 emezis)	Düşük riskli ajanlar (omezis riski %10-30)	Minimal emezis yapanlar (<%10)
Karmustin	Karboplatin	Asparaginaz	Bleomisin
Sisplatin	Siklofosfamid(1500mg/m ² altında)	Bortezomib	Busulfan
Siklofosfamid (1500mg/m ² üzerinde)	Sitarabin (>1g/m ²)	Sitarabin (<1g/m ²)	Klorambusuil
Dakarbazin	Daunorubisin	Etoposit	Kladribin
Daktinomisin	Doksorubisin	5-florourasil	Sitarabin (<100mg/m ²)
Lomustin	Epirubisin	Gemsitabin	Fludarabin
Meklorektamin	İdarubisin	Metotreksat (>100mg/m ²)	Hidroksi üre
Pentostatin	İfosfamid	Mitoksantron (<12mg/m ²)	Metotreksat (<100mg/m ²)
Streptozosin	Melfalan	Paklitaksel	Tioguanin
	Mitoksantron (>12mg/m ²)	Pegasparginaz	Vinkristin
		Topotekan	Vinblastin
			Vinorelbin

mal emetogen olmak üzere 4 alt kategoride incelenebilir³⁻⁶. (Tablo2) Genç yaş, kadın cinsiyeti, düşük alkol alımı, bozuk yaşam kalitesi, gebelikte bulantı kusma öyküsü, daha önceden kemoterapi deneyimi hasta ilişkili risk faktörlerini oluşturur¹.

Anti emetik ilaçlar

5-HT3 Reseptör antagonistleri

Etki mekanizmaları: Serotonin, kemoterapi sonrası oluşan bulantıdan sorumlu en önemli nörotransmitörlerden biridir. 5-HT3 reseptörleri gastrointestinal trakt, kemoreseptör triggerzon, nükleus traktus solitariusta olmak üzere 3 lokalizasyonda bulunur. Kemoreseptör triggerzon dördüncü ventrikülün kaudal bitiş bölgesinde yer alır. Bu bölgede efektif bir kan – beyin bariyeri yoktur ve hem sistemik dolaşımdaki hem de serebrospinal sıvıdaki emetik ajanlar algılanır. Bulantı merkezi beyinsapı medüller sisteminde yer alır ve ana uyarıyı, kemoreseptör triggerzondan, vagal ve sempatik uyarılardan alır. Kemoterapi ya da radyoterapiye maruz kalındığında ince bağırsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerden serotonin (5-HT3) salınımı gerçekleşir. Salınan serotonin Vagal afferent nöronları ve kemoreseptör triggerzonu 5-HT3 reseptör aracılıklı uyarak şiddetli bulantı-kusmaya yol açabilir. 5-HT3RA serotoninin reseptörlere bağlanmasını engelleyerek antiemetik etki gösterirler². 5-HT3RA'leri özellikle KBBK akut formunda en etkin ilaçlardır. Klinik kullanımda olan 5-HT3RA'leri Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Tropisetron ve Palonosetron'dur. Klinik çalışmalarda hepsi oldukça etkin bulunmuş olup birbirlerine açık üstünlükleri gösterilememiştir¹². Kullanım şekilleri ve dozları tablo 3'te verilmiştir⁹. Palonosetron daha uzun yarılanma ömrüne ve yüksek bağlanma aktivitesine sahiptir¹⁰.

Yan etkileri genellikle hafif olup baş ağrısı, konstipasyon, diare ve asteni gözlenebilir. Geçici elektrokardiografik değişiklikler tanımlanmıştır².

Steroidler

Deksametazon akut ve gecikmiş KBBK tedavisinde diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında bir bütünün parçası gibi önemli etkinlik gösterir^{11,12}. Özellikle gecikmiş bulantı-kusma profilaksisinde Aprepitant ile kombinasyonu önemli etkinlik gösterir¹³. Yüksek emetogenik tedavide 20mg (Aprepitant ile birlikte kullanılıyorsa 12mg) ve ılımlı emetogenik tedavide 8mg oral/IV doz önerilmektedir^{14,15}.

Neurokinin 1 reseptör antagonistleri (NK1RA)'leri; Aprepitant

İlk NK1RA olan aprepitant yeni sınıf antiemetiklerin önemli bir temsilcisidir¹⁶. Etkinliğini Substans P'nin NK1 reseptörüne (Gastrointestinal trakt, kemoreseptör triggerzon ve nükleus solitaride lokalize olan) bağlanmasını

Tablo 3. 5-HT3 Reseptör antagonistleri

İlaç	Kullanım yolu	Günlük doz
Ondansetron	P.O I.V.	12-24mg 8mg
Granisetron	P.O. I.V.	2mg 1mg
Tropisetron	P.O. I.V.	5mg 5mg
Dolasetron	P.O. I.V.	100mg 100mg
Palonosetron	I.V.	0.25mg

Tablo 4. Kemoterapiye bağlı bulantı-kusma önleme tedavisi

Yüksek emetogenik kemoterapi	
Akut KBBK	5-HT3RA / deksametazon ve aprepitant ile kombinasyonu
Gecikmiş KBBK (özellikle sisplatin alan hastalarda profilaksi alınmazsa %60-90 gecikmiş emezis)	Deksametazon-Aprepitant kombinasyonu
İlimli Emetojenik Kemoterapi	
Akut KBBK	5-HT3RA / deksametazon ± Aprepitant
Gecikmiş KBBK	Deksametazon veya Aprepitant
Düşük Emetojenik Kemoterapi	
Deksametazon veya metoklopramid (ilk 24 saatte)	
Minimal Emetojenik Kemoterapi	
Rutin kullanım yok	

engelleyerek gösterir¹⁷. Yüksek emetogenik tedavilerde ve sisplatin bazlı tedavilerde oldukça etkindir. Dozu 1. gün 125mg ve takip eden 2 günde 80mg PO'dır. Gecikmiş emeziste en etkin ilaçlardan biridir¹. Baş ağrısı, karın ağrısı, anoreksi, ılımlı transaminaz yükselmesi gibi yan etkiler gözlemlenebilir².

Metoklopramid:

Daha önceki rehberlerde Metoklopramid steroid kombinasyonu gecikmiş emezis tedavisinde yer almakla birlikte yeni rehberlerde yer almamıştır. Yeni rehberlerde yer alması karşın gecikmiş emezis tedavisinde bir seçenek olabilir¹.

Kannabinoidler:

Kannabinoidler (dronabinol, nabilone) 5-HT3RA'lerine steroidlere ve aprepitanta dirençli hastalarda kullanılabilir. Sedasyon, öfori yapabilirler. Önemli yan etkileri başdönmesi, dispepsi ve halüsinasyondur¹.



Benzodiazepinler:

Benzodiazepinlerin tedaviye eklenmesi özellikle beklentisel bulantı-kusma riskini azaltabilir¹.

Antihistaminikler:

Kullanılmalarına karşın difenhidramin ve hidrosizin ile yapılan klinik çalışmalarda belirgin yararlanım görülmemiştir⁵.

Olanzapin:

Antipsikotik olan olanzapinin akut ve gecikmiş KBBK tedavisinde Granisetron ve deksametazon ile kombine kullanımının etkinliği faz II çalışmada gösterilmiştir. Dirençli olgularda 2.5-5mg kullanılabilir¹.

Tablo 4'te KBBK önlenmesine yönelik tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

Kaynaklar

- Jordan K, Sippel C and Schmoll HJ. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations *Oncologist* 2007;12:1143-1150
- Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007;61:162-175
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-2994.
- Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). *Ann Oncol* 1998;9:811-819.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-2947.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, V.1.2007. Available at http://www.nccn.org/rofessionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf. Accessed August 3, 2007.
- Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13:117-121.
- Roila F, Donati D, Tamberi S et al. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 2002;10:88-95.
- Jordan K, Hinke A, Grothey A et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007 Jan 5; [Epub ahead of print].
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473-2482.
- Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:162-175.
- Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: Dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007;18:233-240.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ 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;23:2822-2830.
- Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004;22:725-729.
- Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998;16:2937-2942.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ 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;21:4112-4119.
- Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000;60:533-46.