

Bulantı ve Kusma Tedavisi

Berksoy ŞAHİN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

TRANSPLANTASYON HASTALARINDA BULANTI VE KUSMANIN ÖNLENMESİ

Bulantı ve kusma insanların hiç hoşlanmadıkları bir yakınma olup kemoterapi almakta olan hastaların % 70-80'inde görülen bir yan etkidir. Yüksek doz kemoterapi(YDK) ve kemik iliği(KİT) veya periferik kan kök hücre transplantasyonunda(PSCT) iyi bir antiemetik kontrol için özel ihtimam gereklidir. Zaten orta-yüksek düzeyde ematojen kemoterapötikler yanında bulantı ve kusmayı(B/K) artıran pek çok ek neden vardır1. Transplant hastalarında B/K için risk faktörleri arasında;

1. Kemoterapi ilaçlarının yüksek dozda olması,
2. Devam eden ardışık günler boyunca veriliyor olması,
3. Daha önceden hastaların yoğun kemoterapi görmüş olması,
4. Ematojen olan TBI gibi radyoterapi modalitelerinin tedaviye dahil edilmesi,
5. B/K'a neden olan bazı tıbbi durumlar veya diğer tıbbi ilaçların veriliyor olması, sayılabilir.

Bu yazıda genel yaklaşım olarak kemoterapi ilişkili B/K temel alınarak KİT, PSCT transplant hastalarına özgü antiemetik tedavi sonuçları verilecektir.

Hastalarda ortaya çıkan B/K'nın oluşma mekanizması farklı olabileceği gibi aynı anda birden fazla mekanizma etkilenmiş olabilir. Aşağıda bu mekanizmalar verilmiştir (2) (Tablo 1).

Bu mekanizmaların bilinmesi nedene yönelik tedavi yaklaşımı ve yapılacak çalışmalarda uygun kombinasyonların oluşturulması için önemlidir.

Çalışmalar sonucunda mekanizmalarla ilişkili olarak farklı B/K Sendromları ortaya çıkmıştır (2). (1)Akut kemoterapi ilişkili B/K, (2) Gecikmiş eme-

Tablo 1. Bulantı ve Kusmanın Mekanizmaları

1. Kemoreseptör trigger zon stimülasyonu
2. Periferik mekanizmalar
Gastrointestinal mukoza hasarı
Gastrointestinal neurotransmitter reseptör stimülasyonu
3. Kortikal mekanizmalar
Direkt serebral aktivasyon
İndirekt (psikojenik) mekanizmalar
4. Vestibular mekanizmalar
5. Tad ve koku alma değişiklikleri

zis, (3) Breakthrough B/K, (4). Refrakter emesis, (5) Antisipatory emesis.

Akut emesis, kemoterapinin verildiği 24 saatteki B/K'dır. Gecikmiş emesis KT'den 16-24 saat sonra ortaya çıkan B/K'dır. Serotonin asıl mediator değildir. Breakthrough B/K, B/K önleme tedavisine rağmen bunlara tekrar antiemetik destek yapılır. Refrakter olan ise daha sonraki kürlerinde önleme ve destek tedavisine rağmen B/K olduğu durumdur. Antisipatory emesis ise hasta kemoterapiye gelmeden, daha alırken önceki olumsuz koşullanmalarına bağlı olarak ortaya çıkan B/K'dır.

Neden ne olursa olsun, veya hangi tablo içinde prezante olsa da antiemetik tedavi uygulanmalıdır. Antiemetik tedavinin amaçları aşağıda verilmiştir.

Uygun Anti-emetik Tedavi'nin Amaçları (2)

- (1) Bütün işlem boyunca tam kontrolü sağlamak .
- (2) Hastalar ve sağlık ekibi için maksimum uyumu sağlamak.
- (3) Ajanların olası yan etkilerini elimine etmek.
- (4) İlaç uygulamasını ve antiemetik ajanların

Tablo 2. Kemoterapötik Ajanların Emetik Potansiyelleri^{1, 4}

Düzy 5 (> %90 sıklıkla)	Düzy 3 (%30 - %60 sıklıkla)	Paclitaxel
Carbustine (>250 mg/m ²)	Aldesleukin	Teniposide
Cisplatin (>50 mg/m ²)	Cyclophosphamide (intravenous <750 mg/m ²)	Thiotepa
Cyclophosphamide (>1500 mg/m ²)	Dactinomycin (<1.5 mg/m ²)	Topotecan
Docarbazine (>500 mg/m ²)	Doxorubicin hydrochloride (20 to 60 mg/m ²)	Düzy 1 (< %10 sıklıkla)
Lomustine (60 mg/m ²)	Epirubicin hydrochloride (<90 mg/m ²)	Bleomycin
Pentostatin	Topotecan	Busulfan (oral <4 mg/kg/d)
Düzy 4 (%60 - %90 sıklıkla)	Idarubicin	Chlorambucil
Carboplatin	Ifosfamide	Cladribine
Carbustine (<250 mg/m ²)	Methotrexate (250 to 1000 mg/m ²)	Corticosteroids
Cisplatin (<50 mg/m ²)	Mitoxantrone (<15 mg/m ²)	Fludarabine
Cyclophosphamide (>750 to <1500 mg/m ²)	Düzy 2 (%10 - %30 sıklıkla)	Hydroxyurea
Cytarabine (>1 g/m ²)	Asparaginase	Interferon
Doxorubicin hydrochloride (>60 mg/m ²)	Cytarabine (<1 g/m ²)	Melphalan (oral)
Irinotecan	Dactaxel	Mercaptopurine
Melphalan (intravenous)	Doxorubicin hydrochloride (<20 mg/m ²)	Methotrexate (<50 mg/m ²)
Methotrexate (>1000 mg/m ²)	Etoposide	Thioguanine (oral)
Mitoxantrone (15 mg/m ²)	Fluorouracil (<1000 mg/m ²)	Tretinoin
Procarbazine (oral)	Gemcitabine	Vinblastine
	Methotrexate (>50 to <250 mg/m ²)	Vincristine
	Mitomycin	Vincorelbine

maliyetini en aza indirmek.

B/K'ı önlemek için KT rejimlerinin ematojen potansiyellerini belirleyip uygun antiemetik tedaviyi vermek gerekir. Bunun için geliştirilmiş Kılavuz Tablo (Tablo 2) ve Kurallar (Tablo 3) bildirilmektedir.

İlaçların tek başına ematojenliklerini bildiren tablolar olmasına karşın birden fazla ajanın bulunduğu kombine rejimlerde antiemetik tedavinin belirlenmesine yarayacak kurallar bildirilmektedir.

Kombine Kemoterapinin Ematojenlik Düzeyini Belirleyen Kurallar

1. Önce kombinasyondaki en ematojen ajan belirlenmelidir.
2. Düzy 1 kemoterapötik ajanlar ematojenliğe katkıda bulunmazlar.
3. Düzy 2 ajanlardan bir veya daha fazlasının kombinasyona eklenmesi ematojenliği bir üst düzye çıkartır.
4. Düzy 3 veya 4 ajanlar ematojenliği her ajan başına bir üst düzye çıkartır.

Bulantı ve Kusmanın sıklığı ve kontrolünü etkileyen kemoterapi dışında bazı faktörler de vardır. Bunların bir kısmı; daha önce almış olduğu KT'ler, alkol kullanım alışkanlığı, yaş, cinsiyet, anksiyete, yan etkiler ile ilgili beklentiler, heyecan düzeyi, performans durumu, KT'den önce yemek yenilmesi, KT'den önceki uyku düzeyi, gebelik teki emezis öyküsü, taşıt tutması gibi hastaya özgü faktörlerdir. İlacın dozu, veriliş şekli ve hızı gibi tedaviye özgü faktörler de vardır.

Tek ajan veya kombine rejimlere karşı sık kullanılan antiemetik ajanların doz ve veriliş şekli Tablo 4'te verilmektedir.

Özellikle YDK ile KİT ve ASCT için uygulanan antiemetik tedavilerle ilgili randomize çalışmaların ancak %15 kadarı dikkate alınabilecek düzeydir⁵. Burada ağırlıklı olarak randomize çalışma sonuçları verilecektir. Çalışmaların çoğunda 5HT-R antagonistleri ilaçlar ile ilgilidir.

51 pediatrik ve 136 erişkin BMT hastasında çift-kör randomize çalışmada ondansetron ile emetik epizod 0.86/gün iken granisetron ile 0.73/gün'tür (p=0.32). Erişkin ve bayan hastalarda bulantı daha fazla gözlenmiştir (6).

ASCT için YDK olarak 7 gün Cy+TT+Carbo alan 48 hastada IVB başlanıp ve devamlı infüzyon olarak verildiğinde de granisetron ve ondansetron arasında etkinlik açısından farklılık bulunmamıştır ancak bu çalışmada granisetron %6.5 daha ucuz bulunmuştur (7).

YDK ± TBI alan 46 hastada 5HTantagonistlerin tek başına veya deksametazonla kombine verilmesi karşılaştırıldığında, TBI verilmeyen hastalarda tek ajanla tek ajana göre kombinasyonla tam kontrol daha yüksektir (%92 ve %72, p=0.06), aradaki farklılık TBI alan hastalarda ise anlamlıdır (%100' karşın % 63.2, p=0.02). Kombinasyon kolunda insomia, baş ağrısı ve hipergisemi daha sıktır (%68'e karşın %5) (8).

Yüksek düzeyde ematojen bir hazırlık rejimi alan 102 hastada 10mg Deksametazona ek olarak

Tablo 4. Sık kullanılan antiemetik ajanların doz, verilişleri⁷

Antiemetikler	Dozaj
Serotonin reseptör antagonistleri	
Ondansetron	8 mg IV x 124 mg PO x 1
Granisetron	10 µg/kg IV x 12 mg PO x 1
Dolasetron	1.8 mg/kg IV x 1200 mg PO x 1
Tropisetron	5 mg IV x 1
Substituted benzamide	
Metoclopramide	1 to 3 mg/kg IV x every 3 hr
Phenothiazine	
Prochlorperazine	10 to 20 mg IV x 1 over 5 min 25-mg suppository 1% q6h or 10 mg PO q4-6h or 15-mg spansule PO q8-12h
Butyrophenone	
Haloperidol	1 to 3 mg IV q4-6h 1 to 2 mg PO q4-6h
Corticosteroid	
Dexamethasone	10 to 20 mg IV x 1 over 5 min
Cannabinoid	
Dronabinol	2.5 to 5.0 mg PO q3-6h
Benzodiazepine	
Lorazepam	0.5 to 2.0 mg IV q4-6h 0.5 to 1.0 mg PO q4-6h

oral Ondansetron (8 mgx3/G), oral granisetron (1 mgx2/G) ve IV Ondansetron (32mg) karşılaştırılmış. Tam kontrol sırasıyla %48, %47 ve %49; ME %82, %84, ve %81, VAS ise %32, %32 ve %27 olup farklılık saptanmamıştır. En ucuz olanı ise ondansetron 8 mgX3gün idi (p=0.0001) (9).

YDK± TBI ve HSCT uygulanan 62 hastada 100mg dolasetron ile standart doz granisetron ve ondansetron karşılaştırıldığında sırasıyla %65, %87 tam yanıt sağlanmıştır (p<0.05) . Yan etkiler açısından farklılık saptanmamış ve dolasetron daha az etkili bulunmuştur (10).

YDK ve PSCT/KİT uygulanan 51 hastada oral granisetron ile IV granisetron karşılaştırıldığında tam kontrol açısından oral granisetron daha avantajlı (p<0.0008) iken toplam yanıt ve yan etki farklılığı saptanmamıştır (11).

Metaanaliz sonuçlarına göre Radyoterapi alan hastalarda tek doz RT için 8mgX3 ondansetron 10mg X3 metoklopramid'ten üstündür (control oranı %92'e karşı %46, p< 0.001). Hemibody RT alanlarda 8mg-ondansetron+ 8mg-Deksametazon,

12/14 kontrol sağlarken, TBI alanlarda ondansetron ile %57-81 ikiden az B/K epizodu elde edilmiştir. Sonuç olarak etkili antiemetik tedavi ile RT gören hastalarda yatağa bağımlılık azalmakta ve daha yüksek RT verilebilmektedir (12).

Beş randomize çalışmanın irdelendiği bir başka metaanalizde RT-ilişkili B/K ile ilgili olarak şu sonuçlar elde edilmiştir. 1. Ondansetron akut B/K'da metoklopramid'ten üstündür, 2. Ondansetron granisetrondan farklı değildir. 3. Konstipasyon ve baş ağrısı 5HT-antagonistleri ile daha sıktır. 4. 5HT antagonistleri ile akut kusma %40 önlenebilirken bulantı için veriler daha az nettir. 5. 5HT3 antagonistlerinin 1.günden sonraki yararları konusunda yeterli veri yoktur (5).

Kemoterapi ilişkili emezis için 30 randomize çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre, 5HT3 antagonistleri 5HT3'siz antiemetik tedaviye göre yüksek düzeyde ematojen rejimlerde OR 0.6 (%95 G.A 0.51-0.70) ve orta ematojen rejimlerde ise OR 0.47 (%95 G.A 0.39-0.58)'dir. 5HT3 antagonistleri deksametazon ile kombine edilirse akut kusma daha iyi kontrol edilmektedir (13).

Sadece YDK ve SCT'i içeren bir meta-analiz sonucu yoktur.

Standart antiemetiklerle kontrol altına alınmayan B/K durumunda kemoterapi dışı B/K nedenleri akla gelmelidir ve araştırılmalıdır (14).

Özellikle transplant hastalarında ise kemoradyoterapi dışında,

1. Nystatin, oral amphotericin, cotrimoxazole, methoteraxate, ve bazen siklosporin gibi ilaçlar,
2. GVHD, özellikle üst GI trakt tutulumu,
3. Karaciğer hastalığı (GVHD veya viral hepatit).
4. Esofagus, mide veya barsakların viral veya fungal enfeksiyonları

Tablo 5. Kemoterapi dışında bulantı ve kusmaya neden olan diğer nedenler

MSS metastazları
Peritonitis
Hepatik metastazlar
Uremi
Hiperkalsemi
Volüm depleksiyonu
Su intoksikasyonu
Adrenokortikal Yetersizlik
Barsak obstrüksiyonu
Spesifik besinlerin eksikliği
Tad ve koku değişiklikleri
Hunger satiety mechanisms
Narkotikler
Psikolojik gerginlik

5. Nadiren pankreatit, abdominal abse düşünülmelidir.

B/K nedeni tespit edildikten sonra nedene yönelik tedavi ile hasta yönetilir. Transplant sonrası ilk 14-21. günler arasında genellikle KT veya RT ilişkili iken 14. günden sonraki B/K akut GVHD veya oportunistik enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. B/K'nın kontrol altına alınması Mallory Weiss Sendromunu ve gastrik mukozal hemorajiyi önlemek açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Hesketh PJ. Prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting. Uptodate 11.3 Version, 2003.
- Berger AM, Clark-Snow RA. Nausea and vomiting. Eds, DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and practice of oncology 2001; 2869-2877.
- Hesketh P, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15:103.
- American Society of Health-Systems Pharmacists. Therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. Am J Health Syst Pharm 1999; 56:729.
- Tramer MR, Reynolds DJ, Stoner NS, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy of 5-HT3 receptor antagonists in radiotherapy-induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. Eur J Cancer. 1998; 34(12):1836-44.
- Orchard PJ, Rogosheske J, Burns L, Rydholm N, Larson H, DeFor TE, Ramsay NK. A prospective randomized trial of the anti-emetic efficacy of ondansetron and granisetron during bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 1999; 5(6):386-93.
- Kalaycio M, Mendez Z, Pohlman B, Overmoyer B, Boparai N, Jones E, Bolwell B. Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 1998;124(5):265-9.
- Matsuoka S, Okamoto S, Watanabe R, Mori T, Nagayama H, Hamano Y, Yokoyama K, Takayama N, Ikeda Y. Granisetron plus dexamethasone versus granisetron alone in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. Int J Hematol. 2003; 77(1):86-90.
- Fox-Geiman MP, Fisher SG, Kiley K, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Stiff P. Double-blind comparative trial of oral ondansetron versus oral granisetron versus IV ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 7(11):596-603.
- Bubalo J, Seelig F, Karbowicz S, Maziarz RT. Randomized open-label trial of dolasetron for the control of nausea and vomiting associated with high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 7(8):439-45.
- Abang AM, Takemoto MH, Pham T, Mandanas RA, Roy V, Selby GB, Carter TH. Efficacy and safety of oral granisetron versus i.v. granisetron in patients undergoing peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation. Anticancer Drugs. 2000;11(2):137-42.
- Roberts JT, Priestman TJ. A review of ondansetron in the management of radiotherapy-induced emesis. Oncology. 1993; 50(3):173-9.
- Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT3 receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. Eur J Cancer. 1997; 33(1):66-74.
- Williams DB. Gastrointestinal complications. Eds, Atkinsons K. Clinical bone marrow and stem cell transplantation 2000; 903-911.