

## Bölüm 4

# ONKOLOJİDE GÜNCEL ANTIEMETİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Fevzi Coşkun SÖKMEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser tedavisinde hasta ve doktorların en sık karşılaştığı yan etkilerden biri kemoterapotik ilaçlara bağlı gelişen bulantı ve kusmadır. Bulantı ve kusma kemoterapi alan hastaların neredeyse %70-80'inde görülmektedir. Bulantı-kusma, iştahsızlık ve özefagusta olabilecek yırtılmalar sonucu beslenme bozukluklarına yol açabilir. Beslenme bozukluğu kanser tedavisi sürecinde istenmeyen bir durum olup hastanın tedaviye uyum ve devam sürecinin aksamasıyla sonuçlanabilir. Kontrol altına alınmayan bulantı kusma hastalarda tedaviyi bırakma oranı yaklaşık %25'dir (1).

Antiemetik tedavinin amacı bulantı kusmayı tamamen ortadan kaldırmaktır. Antiemetik tedavide en önemli gelişme 1990'lı yılların başında 5-hidroksitriptamin-3-reseptör antagonistlerinin (5-HT<sub>3</sub>RA) keşfi ile olmuştur. 2000'li yıllarda Nörokinin1-reseptör antagonistlerinin (NK1RA) keşfi ile antiemetik tedavide oldukça önemli başarıları sağlanmıştır (2).

Sistemik kemoterapi sırasında görülen bulantı kusmanın derecesini kullanılan kemoterapi ilacının türü dışında etkileyen faktörler vardır. Bu faktörler verilen ilacın dozu, uygulanış sıklığı ve yolu, 50 yaşından küçük olmak, kadın cinsiyet, alkol kullanım öyküsü, taşıt tutma öyküsü, emezis kontrolü yapılamamış kemoterapi öyküsü, radyoterapi almak olarak sıralanabilir. Kanser hastalarında verilen ilaç dışında bulantı kusmaya neden olabilecek diğer nedenler ise; bağırsak tıkanıklığı,

vestibüler işlevsel bozuklukları, beyin metastazı, elektrolit imbalansı (hiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi, üremi, eşzamanlı ilaç kullanımı (narkotikler gibi), gastrik dismotilite, psikofizyolojik (anksiyete ve beklenti kusması) olabilir (3).

### KEMOTERAPİYE BAĞLI BULANTI-KUSMA SINIFLAMASI (4, 5)

1. Erken dönemde olan bulantı-kusma: Kemoterapi sonrası ilk 24 saat içinde görülen bulantı kusmadır. Sıklıkla enterokromafin hücrelerden serotonin salınımı aracılığı ile olur. Genellikle antiemetik tedaviye iyi cevap verir.
2. Geç dönemde olan bulantı-kusma: Kemoterapi sonrası 24 saatten sonra görülen bulantı kusmadır. Bir haftaya kadar sürebilir. Genellikle Substans P ve nörokinin aracılığı ile gelişir.
3. Beklenti bulantı ve/veya kusması: Beklenti bulantı-kusması, genellikle daha önce kemoterapi almış ve bulantı/kusması iyi kontrol altına alınmamış hastalarda görülür. Kemoterapi ilacı henüz hastaya verilmeye başlamadan önce görülür. Görülme oranı %18-57'dir. Gençlerde daha fazla görülür.
4. Breakthrough (ani gelişen) bulantı kusma: Yeterli antiemetik tedaviye rağmen ani görülen bulantı kusmadır. Kurtarma tedavisi gereklidir.
5. Dirençli bulantı kusma: Kemoterapi sonrası yeterli antiemetik tedaviye rağmen bir sonraki tedavi zamanına kadar devam eden bulantı kusmadır.

<sup>1</sup> Ankara Abdurrahman Yurtaslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü

## 6-Benzodiazepinler

Benzodiazepin grubu ilaçların belirgin anti-emetik özellikleri yoktur. Lorazepam ve alprazolam kemoterapi ilişkili anksiyetenin ve beklenti bulantı kusmasının önlenmesinde kullanılır (30).

Olanzapin, atipik antipsikopik bir ajan olup antiemetik olarak kullanılabilir. Olanzapin, dopamin, seratonin, histamin ve asetilkolin muskarin reseptörlerini bloke eder. Yüksek ve orta riskli ematojenik rejimlerde HT<sub>3</sub>RA ve kortikosteroidle kombine olarak akut ve gecikmiş bulantı-kusma tedavisinde kullanılır (31). En sık görülen yan etkiler, yorgunluk, baş dönmesi ve uyku bozukluklarıdır.

## KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ BULANTI KUSMA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Antiemetik tedavide amaç bulantı-kusmanın tamamen önlenmesi olmalıdır. Antiemetik tedavi rejimi, kemoterapideki en yüksek ematojenik ajana, daha önce kullanılan antiemetiklere verilen cevaba ve hastaya spesifik risk faktörlerine göre belirlenmelidir (32). Hastalar tedavi rejiminin risk durumuna göre risk devam ettiği sürece korunmalıdır. Antiemetik tedavi, yüksek riskli tedavi rejimlerinde en az 3 gün, orta riskli rejimlerde en az 2 gün sürmelidir. Hastalar beslenme alışkanlıkları ve bulantı-kusmayı artırabilecek alışkanlıkları konusunda uyarılmalıdır. Hastalar az ve sık, sıvı, sindirimi kolay, oda ısısında gıdalar tüketmeleri yönünde uyarılmalıdır. Bulantıyı artırıcı etkisi olabilecek kokulu gıdalardan uzak durması yönünde uyarılmalıdır (33).

Hastaları erken bulantı-kusmadan korumak için tedavi kemoterapi öncesi başlamalı ve ilk 24 saati kapsamalıdır. Klavuzlarda yüksek, orta, düşük ematojenik ajanlar için antiemetik tedavi planları önerilmektedir. Yüksek ematojenik tedavi rejimlerinde; 5-HT<sub>3</sub>RA, deksametazon, NK-1RA (aprepitant) ve olanzapin kombinasyonu önerilmektedir. Antiemetik tedaviye dispeptik yakınmaları önlemek için proton pompa inhibitörleri veya H<sub>2</sub> reseptör blokörleri eklenebilir (34).

Orta derece ematojenik kemoterapi tedavilerinde 5-HT<sub>3</sub>RA, deksametazon kombinasyonu önerilmektedir. Ancak bu kombinasyonla daha önce kontrol alınamamış emezisi olan hastalarda

NK-1RA (aprepitant) eklenmesi önerilmektedir. Düşük ematojenik kemoterapi tedavilerinde oral 5-HT<sub>3</sub>RA, deksametazon, metoklopramid veya proklorperazin önerilmektedir. Metoklopramid ve proklorperazin kullanımında distonik reaksiyonlara karşın dikkatli olmak gerekir. Yüksek/orta riskli ematojenik oral kemoterapi ajanları alan hastalara kemoterapiden önce oral 5-HT<sub>3</sub>RA başlanması ve günlük devam edilmesi önerilir. Düşük/minimal riskli ematojenik oral KT ajanları alan hastalara ise gerektiğinde antiemetik tedavi verilmesi önerilmektedir (34).

Beklenti bulantı kusmasını önlemenin en iyi yolu hastaya her tedavi küründe etkin antiemetik tedavi yaparak bulantı kusmanın önlenmesidir. Hipnoz, müzik terapisi ve rahatlama tekniklerini içeren non-farmakolojik tedaviler de yararlı olabilir (35). Lorazepam veya alprazolam tedaviden bir gün önce başlanarak ve kemoterapi öncesi tekrarlanarak kullanımı beklenti bulantı-kusmasında faydalıdır (36).

## KAYNAKLAR

- 1- Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1992; 19: 566-579.
- 2- Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *The Oncologist* 2007;12:1143-1150.
- 3- Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 32 -43.
- 4- Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13:117-121.
- 5- Roila F, Donati D, Tamberi S et al. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 2002;10: 88 -95.
- 6- 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.
- 7- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20 -28.
- 8- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, V.1.2007. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf). Accessed August 3, 2007.
- 9- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Gu-

- ideline Update. *J Clin Oncol* 35 (28): 3240-3261, 2017.
- 10- Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J, et al. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016.
  - 11- Hsu ES. A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonists, and other antiemetics. *Am J Ther* 17 (5): 476-86, 2010 Sep-Oct.
  - 12- Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptör antagonists for acute chemotherapy induced emezis. *Support Care Cancer* Sep;15(9):1023-33. Epub 2007
  - 13- Huang JQ, Zheng GF, Deuson R et al. Do 5-HT3RA improve antiemetic effect of dexamethazone for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. A meta-analysis of randomize controlled trials. *J Clin. Oncology* 2004; 22(Suppl 14). Abstract 6037.
  - 14- Finn AL. Toxicity and side effects of ondansetron. *Semin Oncol* 19 (4 Suppl 10): 53-60, 1992.
  - 15- Coates AS, Childs A, Cox K, et al. Severe vascular adverse effects with thrombocytopenia and renal failure following emetogenic chemotherapy and ondansetron. *Ann Oncol* 3 (9): 719-22, 1992.
  - 16- Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a prospective randomized trial. *Cancer* 74 (7): 1945-52, 1994.
  - 17- Botrel TE, Clark OA, Clark L et al. Efficacy of polansetron compared to other serotonin inhibitors in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting in patient receiving moderately or highly emetogenic treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 823-832.
  - 18- Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5HT3 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4: 2297-2303.
  - 19- 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.
  - 20- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD 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;97:3090 –3098.
  - 21- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17:1000 –1006.
  - 22- Ottoboni T, Keller MR, Cravets M, et al. Bioequivalence of HTX-019 (aprepitant) and fosaprepitant in healthy subjects: a Phase I, open-label, randomized two way crossover evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2018;12: 429-435.
  - 23- Leal AD, Kadakia AC, Looker S, et al. Fosaprepitant-induced phlebitis: a focus on patients receiving doxorubicin/cyclophosphamide therapy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1313-1317
  - 24- Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1340-1346.
  - 25- Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (9): 1071-8, 2015.
  - 26- U.S. Food and Drug Administration: Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers: Varubi (rolapitant) injectable emulsion. Silver Spring, Md: U.S. Food and Drug Administration, 2018.
  - 27- Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3409-3422
  - 28- 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.
  - 29- Moreno I, Rosell R, Abad A et al. Comparison of three protracted antiemetic regimens for the control of delayed emesis in cisplatin-treated patients. *Eur J Cancer* 1992;28A:1344 –1347.
  - 30- Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Consecutive dose-finding trials adding lorazepam to the combination of metoclopramide plus dexamethasone: improved subjective effectiveness over the combination of diphenhydramine plus metoclopramide plus dexamethasone. *Cancer Treat Rep* 69 (11): 1257-62, 1985.
  - 31- Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res* 28: 131, 2009.
  - 32- Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity state of art. *Support Care Cancer* 2010; 19: S43-47.
  - 33- National Cancer Institute. Eating hints: before, during and after cancer treatment 2009.
  - 34- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 1.2019. Fort Washington, Pa: National Comprehensive Cancer Network, 2019.
  - 35- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3240-3261.
  - 36- Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005; 13: 117-121.