

# Kanser Kemoterapisinde Yeni Bir Antiemetik Ajan Olan Ondansetronun Etkinliği

THE EFFICACY OF ONDANSETRON IS A NEW ANTIEMETIC AGENT IN CANCER CHEMOTHERAPY

Yrd.Doç.Dr.Miřhat ERENUS, D.Özkan Aydın LEYLEK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İSTANBUL

## ÖZET

Onkoloji de kemoterapi uygulanan hastalarda bir yan etki olarak oluşan bulantı ve kusmanın önlenmesi; tedavinin başarısı ve devamı için mutlaka gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı jinekolojik kanser kemoterapisinde sık görülen bulantı ve kusmanın önlenmesinde bir serotonin antagonist! olan ondansetronun etkinliğinin araştırılmasıdır. Hastaların bulantı ve kusmaları ondansetron uygulandıktan sonra emetojenik cevabın uluslararası boyutlarda kabul edilmiş tanımına göre skorlanmıştır. Otuz kür kemoterapi alan sekiz hastada ondansetron uygulamasını takiben emeside major cevap alınmıştır. Sonuç olarak ondansetron kanser kemoterapisinde antiemetik ajan olarak kullanılabilecek güvenli ve etkin bir alternatiftir.

**Anahtar Kelimeler:** Kemoterapi, Bulantı ve kusma, Ondansetron

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:150-152

Bulantı ve kusma halen kullanılmakta olan birçok kemoterapi rejiminin ciddi yan etkileri olmaya devam etmektedir (1). Hastaların %40'ında standart antiemetik tedavi kullanılmasına rağmen belirgin problemlerin devam ettiği rapor edilmektedir (1). Kemoterapi yan etkilerinin hastalar tarafından ciddiyetine göre sınıflandırılmasında kusma birinci sırada; bulantı ise ikinci sırada yer almaktadır (2). Bulantı riski kadınlarda erkeklerle oranla daha yüksektir (3). Bu çalışmanın amacı jinekolojik kanser kemoterapisi alan hastalarda sıklıkla görülen biryan etki olan bulantı ve kusmanın önlenmesinde bir serotonin antagonist; ondansetronun etkinliğinin araştırılmasıdır.

**Geliş Tarihi:** 18.6.1992

**Kabul Tarihi:** 3.10.1992

**Yazışma Adresi:** Yrd.Doç.Dr.Miřhat ERENUS  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum ABD, İSTANBUL

## SUMMARY

Nausea and vomiting has been a common side effect of cancer chemotherapy which may even affect the succes of the treatment. The purpose of the present study is to assess the efficacy of a new serotonin antagonist agent, ondansetron in preventing nausea and womiting in cancer chemotherapy. Ondansetron is administered to eight patients in thirty chemotherapy cures. Emetogenic response is scored according to the internationally approved scoring system. Major, response was obtained in most of the patients. As a conclusion, ondansetron is demonstrated as a safe and effective antiemetic agent.

**Key Words:** Chemotherapy, Nausea and vomiting, Ondansetron

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:150-152

## MATERYEL VE METOD

Toplam sekiz hasta üzerinde otuz kemoterapi küründe antiemetik ajan olarak ondansetron uygulanmıştır. Hastalara kemoterapi öncesi 8 mg. i.v.; 2. ve 4. saatlerde 8 mg i.v. ondansetron verilmiştir. Bulantı ve emesis cevapları emetojenik cevabın uluslararası boyutlarda kabul edilmiş tanımına göre değerlendirilmiştir (4,5) (Tablo 1). Hastalar çalışmaya dahil edilmiş bütün kemoterapi kürlerinde tedavi öncesi bilgisayarlı beyin tomografi incelemeleri yapılmış metastaz olasılığı ekarte edilmiştir.

## BULGULAR

Sekiz hasta üzerinde yapılan otuz kemoterapi küründe yapmış olduğumuz skorlamada ortalama emesis puanı 1.27 bulunmuştur. Tablo 2'de her hastanın bulantı ve kusma skorları kürlere göre ayrı ayrı gösterilmiştir. Böylece emesis için major bir cevap alınmış, bulantı ise genelde hastaların tahammül sınırları içinde olmuştur. En sık görülen yan etki baş ağrısı olup bunu

**Tablo 1.** Emetojenik cevabın uluslararası boyutlarda kabul edilmiş tanımı

Cevap	'Emesis	Bulanti
Tam cevap	0	0
Major cevap	1-2	hafif (günlük yaşamı etkilemeyen)
Minor cevap	3-5	orta (günlük yaşamı etkileyen)
Başarısızlık	>5	şiddeti (bulanti nedeniyle yatağa düşer)

Bir emetik epizod: Kusma (herhangi bir sıvı çıkarma) veya beş dakikalık sürede 1 -5 öğürme (herhangibir sıvı çıkmaz).

hipotansiyon, çarpıntı, diare, kabızlık, uyuşukluk ve karın ağrısı izlemiştir. Bir hastada medikal tedavi gerektiren tonik-klonik konvülsion gözlenmiştir (Tablo 3).

### TARTIŞMA

Sitotoksik ilaçların ve radyoterapinin oluşturduğu emesiste endojen 5-HT rezervinin serbestleşmesinin de payı bulunmaktadır. Bu serbestleşmenin kusma reflexinin başlamasında ve korunmasında primer olarak önemli olduğu düşünülmektedir. 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin blokajı sitotoksik ilaçların indüklediği emesis de mükemmel bir kontrol sağlamıştır (6,7). Metoklopramid'in tersine, baroreseptör antagonistleri 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerine yüksek sensitivite gösterirler ve diğer reseptör tipleri ü-

zerine önemsenmeyecek etkileri bulunmaktadır (8,9). 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri emesisi inhibe etmek için iki yere etki etmektedirler. Bunlar a) gastrointestinal mukozayı inerve eden vagusun afferent periferik sinir uçları b) aynı afferent sinirlerin beyindeki kusma merkezine lokalize uçları.

Vagus siniri vücutdaki tüm seyri boyunca 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerince zengindir. Bu reseptörleri inerve eden 5-HT'nin en olası kaynağı enterochromaffin (ECC) hücreleridir ki bunlar gastrointestinal mukozada afferent vagusun uçlarına yakın lokalize olmuşlardır. Gunning (10) ve Cubeddu'nun (11) yapmış oldukları çalışmalar sonucunda cisplatinin bu hücrelerden 5-HT serbestleşmesini sağladığını göstermiştir. Fakat şu ana kadar kemoterapik ilaçların ya da radyoterapinin direkt ya da indirekt etkileri ile bu hücrelerden 5-HT serbestleşmesine ait bir kanıt yoktur. Dolayısıyla inflamasyon gibi ikincil bir takım faktörlerin bu hücreler üzerine etkiyip 5-HT serbestleşmesini sağladığı ihtimali ortaya çıkmaktadır. Ondansetron ve diğer 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin deney hayvanlarının kusma sistemine enjeksiyonu sonrası cisplatinin indüklediği emeslin inhibe olduğu gösterilmiştir (12). Kusma merkezindeki bu reseptörlerin hangi kaynaklı 5-HT ile uyarıldığı açık değildir. Enterochromaffin hücrelerden salınan 5-HT'nin plasma yoluyla kusma merkezine ulaşması pek olası gözükmemektedir, zira 5-HT çabuk metabolize olmaktadır ve kan beyin bariyerini geçememektedir. Postrema alanının ön yüzündeki nöronlar 5-HT içermektedir (13); dolayısıyla sitotoksik ilaçların bu nöronları direkt veya vagal

Tablo 2.

Kemoterapi	N	Score		Doz
		Emesis	Bulanti	
VAC	8	0.37	0-4; H«4	vincristine: 1 mg dactinomycine: 0.25 mg cyclophosphamide: 300 mg
AC	6	1.5	0-2; H-1, Or-2	dactinomycine: 0.5 mg ?~1
V	3	3.3	Ş-1	Cylophosphamide: 600 mg
CAP	2	1	0-1; Ş-2 H-1, Or-1	vincristine: 2.5 mg Cisplatin: 65 mg adriblastine: 65 mg cylophosphamide: 650 mg
CP	7	0.71	0-4, H-2; Or-1	Cisplatin: 70 mg cylophosphamide: 700 mg
CFP	1	3	Or-1	cylophosphamide: 800 mg Cisplatin: 80 mg
EMACO	3	0.33	0-1; H-2	famarubucine: 80 mg etopozite: 100 mg/m <sup>2</sup> dactinomycine: 0.5 mg/M <sup>2</sup> methotrexate: 100 mg/M <sup>2</sup> (puse) methotrexate: 200 mg/M <sup>2</sup> (infizyon) vincristine: 1 mg/M <sup>2</sup> cyclophosphamide: 600 mg/M <sup>2</sup>

0 - Sıfır  
H - Hafif

Or - orta  
Ş - Şiddetli

Tablo 3.

Yan Etki	Oran
Baş ağrısı	%50
Hipotansiyon	%33.3
Diare	%13.3
Kabızlık	%10
Çarpıntı	%23.3
Nöbet	%3.3
Halsizlik, Uyuşukluk, Sedasyon	%10
Abdominal ağrı	%6.7

sinirin afferentlerini aktive eder, 5-HT serbestleşmesini merkezi olarak sağlamaları da mümkündür. Son on yılda metoklopramid (14,15); dexamethasone (16,17) ve haloperidol (18) gibi ajanlar başarıyla kullanılmıştır, antiemetik kombinasyonların geliştirilmesi ile tedavide oluşabilecek yan etkiler en aza indirgenebilmiş (19,20) antiemetik etki daha güçlendirilmiş ve tedavi süresi kısaltılmıştır.

Emesis hala bir çok hasta için problem olmaya devam etmektedir. Yan etkiler, özellikle dopamin antagonistlerine bağlı extrapyramidal reaksiyonlar; bu antiemetik ajanların kullanımını kısıtlamıştır (21,22). Dopamin blokajı yapan bu antiemetik ilaçların diğer hastalarda yapmış oldukları bu tür yan etkilerden dolayı kullanımında zorluklar doğmuştur (23).

Bizim çalışmamızda, sekiz hastada değişik kemoterapi kürlerinde ondansetron uygulamasının, bulantı ve kusmanın önlenmesindeki etkinliği objektif kriterlerle gösterilmiştir. Başağrısı, hipotansiyon ve çarpıntı (Tablo 3) gibi yan etkiler görülmekle beraber genellikle ondansetron hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir, ondansetron antagonistlerinde sıklıkla görülen extrapyramidal yan etkiler hiç bir hastamızda görülmemiştir. Fiyatının günümüze kadar en sık kullanılan metoklopramide ve diğer antiemetiklere nazaran yüksek olması göze çarpan en önemli dezavantajı olmasına rağmen daha etkin olması ve yan etkilerinin azlığı tercih sebebi olmaktadır. Sonuç olarak yeni bir serotonin antagonisti olan ondansetron, kanser kemoterapisinde antiemetik ajan olarak güvenli ve etkin bir alternatiftir.

## KAYNAKLAR

- Smith JF. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25 (Suppl 1 ):53.
- Coates A, Abraham S, Kaye SB, et al. Eur J Cancer Oncol 1983;19(2):203-8.
- Roila F, Tonato M, Basurto C, et al. J Clin Oncol 1989; 7(11):1693-700.
- Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al. Cancer 1985; 55:527-34.
- SchmoH H-J. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25 (Suppl 1):535-9.
- Leibundgut U, Lancrajan L. First results with ICS 205-930 (5-HT3 reseptör antagonist) in the prevention of chemotherapy-induced emesis. Lancet 1987; 1:1198.
- Cunningham D, Pople A, Ford HT, et al. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5HT3 reseptör antagonist. Lancet 1987; 1:1461 -62.
- Butler A, Hill JM, Ireland SJ, et al. Pharmacological properties of GR3832F, a novel antagonist at 6-HT3 receptors. Br J Pharmacol 1988; 94:397-412.
- Van Winngaarden I, Tulp MThM, Soudijn W. The concept of selectivity in 5-HT receptor research. Eur J Pharmacol 1990;188:301-312.
- Gunning S, Hagan RM, Tyers MB. Cisplatin induces biochemical and histological changes in the small intestine of the ferret. Br J Pharmacol 1987; 90:135P.
- Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of ondansetron (GR38032F) and role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 1990; 322:810-6.
- Higgings GA, Kilpetric GJ, Bunce KT, et al. 5-HT3 reseptör antagonists injected in to the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. Br J Pharmacol 1989; 97:325-45.
- Gores TJ, Liposits Z, Palay SKL, et al. Serotonin neurons on the ventral brain surface. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82(21 ):7449-7452.
- Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al. Antiemetic efficacy high-dose metoclopramide: Randomized trial with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 1981; 305:905-9.
- Homesley HD, Gainey JM, Joson NW, et al. Double-blind placebo-controlled study of metoclopramide. N Engl J med 1982; 307:250 (letter)
- Cassileth PA, Lusk EJ, Tori S, et al. Antiemetic efficacy of dexamthasone therapy in patiens receiving cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1983; 143:1347-49.
- Markman M, Sheidler V, Ettinger DS, et al. Antiemetic efficacy of dexamthasone. Randoimzed double-blind crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1984; 311:549-52.
- Grunberg SM, Gala KV, Lumpenfeld M, et al. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind crossover study. J Clin Oncol 1984; 2:782.
- Allan SG, Conbect MA, Warringglon PS, et al. Dexamethasone and high-dose metoclopramide: Efficacy in controlling cisplatin induced nausea and vomiting. Br Med 1984; 1(289):878-9.
- Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al. Improved control of cisplatin-inuced emesis with high-dose metoclopramide and combinations of metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine: Results of cosecutive trials in 255 patients, Cancer 1985; 55:527-534.
- Kris MG, Thyson LB, et al. Extrapyramidal reactions with high dose metoclopramide N Engl J Med 1983; 309:433.
- Allen JC, Gralla R, Reilly L, et al: Metoclopramide: dose-related toxicity and preliminary antiemetic studies in children receiving cancer chemotherapy. J Clin oncol 1985; 3:1136-1141.
- Grunberg SM, Ehler E, Mc Dermid JE, et al. Phase 1 study of an extended regimen of oral metoclopramide (OM): Proc Am Soc Klin Oncol 1986; 5:261 (abstr).