Kemoterapi Öncesi Uygulanan Premedikasyondaki Gelişmeler

Developments In Premedication Administered Before Chemotherapy

Naziyet KÖSE, Mustafa ALTINBAŞ, Gökşen İnanç İMAMOĞLU, Dilşen ÇOLAK, Ebru SARI
Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A. Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara -TÜRKİYE
Geliş Tarihi:24.10.2013 Kabul Tarihi:26.11.2013

Özet

Son yirmi yılda elde edilen gelişmelere rağmen, bulantı ve özellikle kusma, kanser kemoterapisinin en sıkıntılı iki yan etkisi olamaya devam etmektedir. 1990'lı yılların sonlarında birçok profesyonel kuruluş kemoterapi ve radyoterapi uygulanacak hastalara yönelik uygun antiemetik proflaksi için öneriler yayınlamışlardır. Bulantının yanı sıra, sisplatin aracılı gecikmiş bulantı kusmada antiemetik tedavi, yüksek doz kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma tedavisi, kombine kemoradyoterapi ilişkili bulantı ve kusmada tedavi ile çocuklarda kullanılacak antiemetiklerin neler olacağı gibi ek sorunlar da karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, bu konular üzerinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Yeni antiemetiklerin geliştirilmesi ile kemoterapi ve/veya radyoterapi gören hastaların yaşam kalitesi de artacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, premedikasyon, bulantı, infüzyon reaksiyonu.

Abstract

Despite the relevant progress achieved in the last 20 years, vomiting and, especially, nausea, continue to be two of the most distressing side-effects of cancer chemotherapy. In the late 1990s several professional organizations published recommendations on the optimal antiemetic prophylaxis in patients submitted to chemotherapy and radiotherapy. Besides nausea, additional problems of antiemetic therapy such as prophylaxis of cisplatin-induced delayed nausea and vomiting, nausea and vomiting induced by high-dose chemotherapy and nausea and vomiting induced by combined chemoradiation as well as antiemetics in children remain unsolved. Therefore, more research on these topics is necessary as is the development of new antiemetics, thereby leading to an improvement in quality of life in patients treated with chemotherapy and/or radiotherapy.

Keywords: Chemotherapy, premedication, nausea, infusion reaction

Kemoterapi (KT) alacak hastanın ruhsal olarak hazırlanması önemlidir. Hastaya alacağı tedavi açıklanmalı, varsa soruları cevaplanmalıdır. Hasta KT öncesi Aydınlatılmış Rıza Formunu sindirerek okumalı, ilgili yerler doldurup bizzat hasta tarafından ve tedavi edici hekim ile bir şahit tarafından imzalamalıdır.

Kemoterapi ortamının huzurlu, ekibin deneyimli olması önemlidir.

Kemoterapide Premedikasyon

Premedikasyon, genellikle cerrahi veya invaziv bir tıbbi prosedür öncesinde hastaya uygulanan ilaç tedavisi olarak bilinir (antibiyotik, sedatif veya analjezik tedaviler gibi). Kemoterapide premedikasyon ise, kemoterapiden dakikalar-saatler önce hastaya uygulanan ve kemoterapiye bağlı yan etkileri veya hipersensitivite reaksiyonlarını önlemeyi amaçlayan, genellikle iki ve daha fazla ilaç kombinasyonundan oluşan tedavi rejimidir.

İnfüzyon Reaksiyonları

Aslına bakılırsa, tüm kemoterapötik ilaçların infüzyon reaksiyonu oluşturma potansiyelleri vardır. Bu, hipersensitivite reaksiyonu olarak da bilinir. Ancak, çoğunun temelinde alerjik komponent bulunmaz. Bu reaksiyon vücuttaki her organ sistemini etkileyebilir ve çok çeşitli semptom ve bulgular gözlenebilir (flushing, kaşıntı, kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri, dispne, sırt veya karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, diyare, cilt döküntüleri, hipoksi, senkop gibi). Anaflaksi ise daha şiddetli ve ölümcül olabilecek alerjik bir reaksiyondur. Birçok semptom ve bulgusu standart infüzyon reaksiyonunun (SİR) semptom ve bulgularıyla örtüşebilir. Fakat anafilaksiyi işaret eden bulgular ürtiker (boyun, gövde, karın ve aksillada), tekrarlayan öksürük, wheezing ve ses değişikliğidir. Ateş ve kas ağrısı ise anafilaksinin özelliği değildir, daha sıklıkla SİR'e aittir. Anafilaksi yapan ajanlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Reaksiyonlar genellikle infüzyon sırasında gerçekleşir. Bazen uygulamadan bir-iki gün sonra da görülebilmektedir. SİR sıklıkla ilk veya ikinci uygulamada gözlenir. Ancak infüzyon reaksiyonları önceden tahmin edilemez ve herhangi bir zamanda da görülebilirler. Yapılan çalışmalar, infüzyon reaksiyonu geliştirmeye eğilimi olan hastaları tanımlamada sınırlı başarı sağlamıştır. İntravenöz uygulamalar, belli bazı ilaçların çoklu uygulamaları (platinler vs), aynı kimyasal gruptan ilaçla infüzyon reaksiyonu hikayesi bulunması ve çoklu ilaç alerjisi hikayesinin bulunması SİR için risk kabul edilir. Premedikasyon SİR'i önleyebilir veya şiddetini azaltabilir. Anafilaksi ise genellikle premedikasyon ile önlenemez ancak bazı vakalarda reaksiyonun şiddeti azalabilir. Premedikasyon için uygulanan rejimler, prospektif randomize klinik çalışmalardan ziyade empirik olarak oluşturulmuştur ve retrospektif gözlemsel çalışmalara dayanır. Bu nedenle, premedikasyon verilse bile hastaların kemoterapi sırasında ve sonrasında tıbbi yakın takibi çok önemlidir (1).

Platin bileşiklerine bağlı infüzyon reaksiyonu sık görülür. Genellikle tip 1 IgE aracılıklı reaksiyonlar olur. Yapılan çalışmalarda oksaliplatin ile infüzyon reaksiyonu insidansı %12 ile 25 arasında bildirilmiştir. Çoğu infüzyon reaksiyonu ilk tedavi sırasında oluşur. Çoğu kemoterapi merkezi, verilerin yetersizliği nedeniyle rutin premedikasyon protokolü uygulamamaktadır (2). Polyzos ve ark.'nın yaptığı 272 hastalık oksaliplatin çalışmasında famotidin ve deksametazon (8mg) ile dördüncü kürden sonra eklenen diphenhydramine premedikasyonuna rağmen 48 hastada (%18) infüzyon reaksiyonu geliştiği gösterilmiştir (3). Suenaga ve ark.'nın yaptığı 181 hastalık bir diğer retrospektif kohort çalışmasında deksametazon 8 mg ve granisetron alan kola göre deksametazon 20 mg ve difenhidramin 50 mg eklenen kolda % 14 daha az infüzyon reaksiyonu geliştiği gösterilmiştir (4).

Platin bileşiği aracılı anafilaksi açısından riskli hastaları tanımlayabilmek için çeşitli cilt testi protokolleri geliştirilmeye çalışılmıştır ve pozitif cilt testi olan hastalara desensitizasyon protokolü uygulanmadan tekrar platin bileşiği verilmemiştir. Cilt testlerinin tarama amaçlı kullanılıp kullanılamayacağı ve hasta seçim kriterlerinin neler olacağı ise halen belirsizliğini korumaktadır (5).

Taksan bileşikleri sık infüzyon reaksiyonu görülen bir diğer kemoterapötik grubunu oluşturmaktadır. Reaksiyon histamin veya benzeri bileşiklerin nonimmünolojik salınımına bağlıdır. SİR infüzyonun ilk 10-15 dakikasında ve genellikle ilk veya ikinci infüzyon sırasında görülür. Bazı hastalarda infüzyondan birkaç gün-bir hafta sonrasına kadar cilt reaksiyonları gözlenebilmektedir (6).

Paklitakselli rejimlerde infüzyon reaksiyonu insidansı, infüzyon süresinin uzatılması ve premedikasyon rejimleri ile beraber %30'lardan % 2-4'lere kadar gerilemiştir (7). Cremophor adı verilen ve reaksiyona neden olabilen ortak taşıyıcı komponent nedeniyle siklosporin, teniposide, diazepam, propofol ve vitamin K'ya ciddi reaksiyon hikayesi olanlarda paklitaksel tedavisi verilmemelidir (8). Paklitaksel tedavisinde premedikasyon için tek doz deksametazon ile yapılan çalışmaların çoğunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Haftalık tedavide tek doz deksametazon uygulaması önerilmektedir (9). Bazı çalışmalarda, bir oral mast hücre stabilize edici ajan olan Pemirolast 'ın reaksiyon insidansını azalttığı gösterilmiştir, fakat ek çalışmalara ihtiyaç vardır (10).

Tablo 1: Anafilaksi yapan ajanlar

KT Grup	AJAN	Oran %)
Enzimler	L-Asparaginaz	5-40
Antibiyotik / Antrasiklinler	Bleomisin	2-10
	Adriamisin	1-2
	Daunorubisin (hızlı infüzyonda)	< 1
Platin / Alkilleyici ajanlar	Sisplatin	5-20
	Karboplatin	5-10
Antimetabolit	Metotreksat	< 1
Alkaloidler / Podofilin deriveleri	Etoposid	1-3

İnfüzyon Reaksiyonlarını Önlemede Premedikasyon

Paklitaksel tedavisi için şu anda çoğunlukla uygulanan konvansiyonel premedikasyon rejimini, deksametazon 20 mg oral (infüzyondan 12 ve altı saat önce, toplam iki kez) ile H1+H2 reseptör antagonisti i.v. (infüzyondan 30 dk önce) kombinasyonu oluşturmaktadır (11).

Dosetaksel tedavisinin, formülasyonundaki farklılıklar nedeniyle eskiden paklitakselden daha az infüzyon reaksiyo-

nu yaptığı düşünülüyordu, ancak standart premedikasyona rağmen %2 hastada hayatı tehlike eden reaksiyon oluştuğu biliniyor (12). Şu anda önerilen ve uygulanan konvansiyonel premedikasyon rejimi, ilk iki hafta 2 x 8mg deksametazon oral (infüzyondan 24 saat önce, üç gün boyunca) uygulanması, bu uygulama ile reaksiyon gelişmezse sonrasında tek doz deksametazon ile premedikasyona devam edilmesidir (13, 14). Test dozu veya cilt testi uygulamaları taksanlara bağlı infüzyon reaksiyonlarını predikte edememektedir (15).

Sık görülen infüzyon reaksiyonlarının bir etkeni de özellikle lenfomalı hastaların tedavi rejimlerinde kullanılan bleomisin olmaktadır. Hiperpireksi sendromu (ateş, terleme, hipotansiyon, konfüzyon, wheezing, DİC, ölüm), fulminan anjioödem ve hipersensitivite pnömonitine yol açabilmektedir. Bu ajanla tedavide, asetominofen ve diphenhydramin ile premedikasyon önerilmektedir (16).

Günümüz onkoloji tedavilerinde geniş yer tutan hedefe yönelik ajanlar özellikle monoklonal anitikorların bir kısmı ile de çeşitli infüzyon reaksiyonları bildirilmektedir. Rituximab, alemtuzumab, gemtuzumab, tositumomab, ofatumomab, ibritimomab ve cetuximab ile tedavide ilk ve ikinci infüzyondan önce 650 mg asetaminofen oral ile 50 mg diphenhydramin oral ve/ veya ranitidin 50 mg i.v. kombinasyonu premedikasyon olarak önerilmektedir. Çalışmalar, bulantı proflaksisi için verilen glukokortikoidin infüzyon reaksiyonunu önlemede ek katkısı olmadığını göstermektedir (17,18,19).

Panitumomab ve bevasizumab gibi ajanlarla tedavide ise nadir infüzyon reaksiyonu gözlenmesi nedeniyle rutin premedikasyon protokolü önerilmemektedir (20).

Cilt Reaksiyonlarını Önlemede Premedikasyon

En sık görülen cilt reaksiyonu fotosensitivitedir.

Sıklıkla fotosensitiviteye yol açan kemoterapi ajanları:

* Metotreksat
* Flutamid
* Merkaptopürin
* Taksanlar
* Gemsitabin,
* Lipozomal doksorubisindir.

Bu reaksiyonlardan korunmada UV koruyucu gözlük, kıyafet ve kremler önerilmektedir. Korunmada denenen ajanlardan lökoverinin etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer cilt reaksiyonu akral eritem bir diğer adıyla el-ayak sendromudur. Sitarabin, pegile lipozomal doksorubisin, kapesitabin ve 5-FU ile bildirilmiştir ve tirozin kinaz inhibitörleri olan sorafenib ve sunitinib ile de sık olarak gözlenmektedir. Ellerde ve ayaklarda duyu bozukluğu ile başlayıp, ödem ve hassasiyet gelişimi ve simetrik ve ağrılı eritem oluşumu ile karakterizedir. Önlemek için tedavi sırasında, el ve ayak bileklerine soğuk uygulama ve oral kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir (21). Yapılan iki ayrı faz 3 çalışmada, pridoksinin etkinliği araştırılmış (birinde kapesitabin diğerinde pegile lipozomal doksorubisin alanlarda) ancak 200 mg/gün pridoksinin plaseboya üstünlüğü olmadığı ispatlanmıştır (22, 23).

Kemoterapi aracılı erüpsiyonlar için kortikosteroid premedikasyonu rutin olarak önerilmemektedir. Pemetreksed bu durum için bir istisna oluşturmaktadır. Yapılan faz I, II ve III çalışmalarda rutin deksametazon 2 x 4mg (tedaviden bir gün önce başlanıp, üç gün süreyle) premedikasyonunun döküntü insidansını önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir (%66'lardan %20'lere) (24).

Kemoterapi İlişkili Bulantı-Kusmayı Önlemede Premedikasyon

Kemoterapi ilişkili bulantı-kusma (KİBK), kanser tedavisinde sıklıkla gözlenen ve sıkıntıya yol açan bir yan etkidir. Kemoterapi alan hastaların yaklaşık %70 ile 80'i bulantı yaşamaktadır (25,26). KİBK, önemli derecede morbiditeye neden olmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (27-29). KİBK, kemoterapinin bırakılmasına ve doz azaltımlarına yol açabilmektedir (30-32).

KİBK'yı artıran risk faktörleri;

- 50 Yaşın altında olmak,
- Kadın cinsiyet,
- Önceki kemoterapide kusmanın olması,
- Gebelikte bulantı-kusma hikayesi,
- Stresli ruh hali ve
- Anksiyete olarak sayılabilir (33,34).

KİBK, güçsüzlük, elektrolit dengesizliği, kilo kaybı, anoreksi ve dehidratasyonla sonuçlanabilir (35).

Yeni geliştirilen ve daha etkin antiemetik ajanlara rağmen emezis halen kemoterapinin önemli bir komplikasyonu olarak yerini korumaktadır.

2005 yılında Grunberg ve ark., antineoplastik ilaçları emetojenik risklerine göre dört kategoride sınıflandırmışlardır. Oral ajanlar için de ayrıca bir sınıflama yapmışlardır (34). Günümüzde yaygın olarak kullanılan ASCO, ESMO ve NCCN klavuzları da bu sınıflandırmayı göz önüne alarak tedavi önerilerinde bulunmaktadır (36,38).

Bu sınıflamalar ve çeşitli antineoplastik ilaçların emetik riskleri Tablo 2'de görülmektedir.

KT'ye sekonder ortaya çıkabilecek olan bulantı-kusmayı önlemek için hasta iyi hazırlanır.

- Hasta hidrate edilir
- H^2 blokörü veya PPİ i.v. verilir

- Antihistaminik (H1 blokörü) i.v. verilir
- Deksametazon 8-32 mg i.v. verilir
- Antiemetik verilir (metoklopramid / ondansetron veya diğer serotonin reseptör antagonistleri sitotoksik ajana veya kombinasyona göre dozu değişmek üzere)
- Anksiyolitik oral verilir (lorazepam veya diğerleri)

Tablo 2: Antineoplastik İlaçların Emetik Riski

Yüksek risk (>%90)	Orta risk (%30-90)	Düşük risk (%10-30)	Çok düşük risk(<%10)
AC kombinasyonu (doxorubicin veya epirubicin ile cyclophosphamide) Altretamine Carmustine (> 250 mg/m2) Cisplatin (≥ 50 mg/m2) Cyclophosphamide (> 1,500 mg/m2) Dacarbazine Mechlorethamine Procarbazine (oral) Streptozocin	Aldesleukin (> 12–15 million units/m2) Amifostine (> 300 mg/m2) Arsenic trioxide Azacitidine Busulfan (> 4 mg/d) Carboplatin Carmustine (≤ 250 mg/m2) Cisplatin (< 50 mg/m2) Cyclophosphamide (≤ 1,500 mg/m2) Cyclophosphamide (oral) Cytarabine (> 1 g/m2) Dactinomycin Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Etoposide (oral) Idarubicin Ifosfamide Imatinib (oral) Irinotecan Lomustine Melphalan (> 50 mg/m2) Methotrexate (250 to > 1,000 mg/m2) Oxaliplatin (> 75 mg/m2) Temozolomide (oral) Vinorelbine (oral)	Amifostine (≤ 300 mg) Bexarotene Capecitabine Cetuximab Cytarabine (low dose; 100–200 mg/m2) Docetaxel Doxorubicin (liposomal) Etoposide Fludarabine (oral) Fluorouracil Gemcitabine Methotrexate (> 50 mg/m2 to < 250 mg/m2) Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Paclitaxel (albumin-stabilized nanoparticle formulation) Pemetrexed Topotecan	Alemtuzumab Asparaginase Bevacizumab Bleomycin Bortezomib1 Busulfan Chlorambucil (oral) Cladribine Dasatinib Decitabine Denileukin diftitox Dexrazoxane Erlotinib Fludarabine Gefitinib Gemtuzumab Hydroxyurea (oral) Interferon alfa Lenalidomide Melphalan (oral; low-dose) Methotrexate (≤ 50 mg/m2) Nelarabine Pentostatin Rituximab Sorafenib Sunitinib Thalidomide Thioguanine (oral) Trastuzumab Valrubicin Vinblastine Vincristine Vinorelbine

ASCO'dan adapte edilmiştir.

Yüksek emetojenik antineoplastik ajanlarla bulantı ve kusmayı engellemek için ASCO 2011 'de önerilen en uygun tedavi üçlü ilaç kombinasyonudur. NK1 reseptör antagonisti (Aprepitant üç gün, fosaprepitant bir gün), 5-HT3 reseptör antagonisti (bir gün) ve Deksametazon (üç veya dört gün)) (30). ASCO 2011 kılavuzunda son güncellemeden bu yana yapılan beş yeni çalışmadan bahsedilmektedir. Tek doz i.v. fosaprepitant ile oral aprepitantı karşılaştıran bir çalışmada aralarında fark gösterilmiştir (40). Herrington ve arkaçalışmasında ise, bir günlük ve üç günlük tedavisi arasında antiemetik etkinlik açıolmadığı gösterilmiştir (40). Olanzapin ve karşılaştıran bir çalışmada benzer tam yagözlenmiştir (42). Yine ASCO 2011 kılaönemle vurgulanan bir diğer nokta AC (olmadığı daşlarının aprepitant sından fark aprepitantı nıt oranları vuzunda adriamisin,

siklofosfamid) kombinasyonunun, yüksek emetojenik ilaç sınıfına alınması gerekliliğidir. NCCN 2013 kılavuzu da yüksek emetojenik ilaç grubunda benzer olarak üçlü kombinasyonla (5HT3 antagonisti: birinci gün, Deksametazon 12 mg birinci gün, 8 mg, iki-dört günler, NK1 antagonisti: Aprepitant 125 mg birinci gün, 80 mg, ikinci ve üçüncü günler veya fosaprepitant 150 mg i.v. bir gün ve/veya Lorazepam:0.5-2 mg, her dört saatte bir, bir-dört günler ve/veya H2 blokörü / PPİ) premedikasyon önermektedir (34). Oral ve i.v. 5-HT3 antagonistlerinin benzer etkinlikte oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (44-45). NCCN 2013 kılavuzunda palonosetron, 5HT3 reseptör antagonisti seçerken öncelikli olarak belirtilmiştir. Palonosetronun öncelikli tercih edilmesinin sebebi, yapılan iki ayrı randomize çalışmada, steroidle kombine rejimlerde gecikmiş bulantı kusmada anlamlı üstünlük göstermesidir (43-45). Yine 2013 kılavuzunda i.v. dolanosetron, kardiyak aritmileri artırması nedeniyle kılavuzdan çıkarılmıştır (45).

Orta derecede emetojenik antineoplastik ajanlarla bulantı ve kusmayı engellemek için ASCO 2011 kılavuzunda önerilen en uygun tedavi 2'li ilaç kombinasyonudur (Palonosetron 1 gün ve Deksametazon 3 gün ve / veya NK1 antagonisti: 125 mg oral birinci gün, 80 mg ikinci ve üçüncü günler ve / veya Lorazepam: 0.5-2 mg, her dört saatte bir, bir-dört günler ve / veya H2 blokörü / PPİ). Palonosetron mevcut değilse yerine granisetron veya ondansetron önerilmektedir (30). NCCN 2013 kılavuzu da bu grup ilaçlar için benzer önerilerde bulunmaktadır. Klavuz yüksek emetojenik grupta önerdiğine benzer şekilde orta emetojenik grupta da 5HT3 reseptör antagonistlerinden öncelikli olarak palonosetronu önermektedir (34).

Düşük emetojenik antineoplastik ajanlarla bulantı ve kusmayı engellemek için ASCO 2011'de önerilen en uygun tedavi tek doz 8 mg deksametazondur (30). NCCN 2013 kılavuzunda da tek ajanla premedikasyon önerilmektedir. Önerilen ilaçlar, deksametazon 12 mg tek doz veya metoklopramid 10-40 mg, her dört-altı saatte bir veya proklorperazin 10 mg, her dört-altı saatte bir şeklindedir (34).

Çok düşük emetojenik antineoplastik ajanlarla bulantı ve kusmayı engellemek için ESMO 2010, ASCO 2011 ve NCCN 2013 kılavuzlarında rutin antiemetik verilmemesi önerilmektedir (30,34,41).

MASCC/ESMO 2010 kılavuz önerilerine bakıldığında ASCO ve NCCN önerileri ile örtüştüğü görülmektedir. Bu kılavuzda, sisplatin ilişkili akut ve gecikmiş bulantı-kusma proflaksisinde, 5-HT3 reseptör antagonistleri arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Orta emetojenik ilaçlarla proflaksi de katılımcıların %70'i , 5-HT3 antagonisti olarak palonosetronu önermişler ve yine katılımcıların % 70'i AC alanlarda 3'lü kombinasyon önermişlerdir (41).

Oral kemoterapi ajanları ile tedavide de benzer şekilde emetojenik risk potansiyeline göre premedikasyon önerilmektedir. Orta-yüksek emetik riskli oral kemoterapi alanlarda, tedavi öncesinde ve günlük olarak 5-HT3 antagonisti ve/veya Lorazepam:0.5-2 mg, her dört saatte bir, bir-dört günler ve/veya H2 blokörü / PPİ önerilmektedir. Minimal-düşük emetik riskli oral kemoterapi alanlarda ise bulantı-kusma gelişirse, Metklopropamid 10-40 mg, her dört-altı saatte bir veya Proklorperazin 10 mg, her dört-altı saatte bir veya Haloperidol 1-2 mg, her dört-altı saatte bir ve / veya Lorazepam:0.5-2 mg, her dört saatte bir, bir-dört günler ve / veya H2 blokörü / PPİ ile premedikasyon yapılabilir. Bu tedaviye rağmen bulantı-kusma devam ederse 5-HT3 antagonisti ile premedikasyon önerilmektedir.

Uzun dönem kullanılan imatinib, erlotinib gibi ilaçlar için günlük antiemetiklerin kullanımı önerilmemektedir (30,34,41).

Uygun proflaksiye rağmen bulantı-kusma devam eden hastalarda, tedaviye lorazepam, cannabinoidler, fenotiyazin deriveleri, 5-HT3 antagonistleri, steroid, haloperidol, metoklopropamid, olanzapin ve skopolamin seçeneklerinden birisi eklenebilir (30,34,41).

Beklenti bulantı-kusmasının engellenmesinde optimal antiemetik tedavinin verilmesine ek olarak davranışsal terapiler (relaksasyon / sistemik desensitizasyon, hipnoz, müzik terapisi) ve akupunkturun yararlı olduğu çalışmalarda ispatlanmıştır. Yine bu durumdaki hastalarda tedaviden önceki gece ve tedavi sabahı verilen lorazepam veya alprazolam (0.5-2 mg, oral) gibi ajanların beklenti emezisini önlediği ve azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (43,44,45).

Premedikasyonla Önlenebilecek Diğer Yan Etkiler

Kemoterapi alan hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir yan etki de diyaredir. Özellikle irinotekan, 5 florourasil ve kapesitabin ilişkili diyareler sık görülür. Daha önce diyare deneyimi geçirmiş hastalarda, ishal gelişmesi halinde kullanılmak üzere loperamid (ilk ishalde 4mg, takiben her ishalde 2mg, maksimum günlük 16 mg) reçete edilmelidir. İrinotekan ilişkili akut kolinerjik sendrom da (terleme, hipersalivasyon, görme bozukluğu, karın ağrısı, gözlerde sulanma, hipotansiyon) ishal nedenlerinden biridir. Bu sendromda da atropin 0.25 mg sc uygulama premedikasyonda tercih edilmelidir (45).

Bir diğer kemoterapi komplikasyonu olan mukozitin önlenmesinde ve tedavisinde ise ağız ve diş hijyeninin sağlanmasının yanı sıra tedavi süresince ve sonrasında uygulanacak benzydamine hydrochloride veya chlorhexidine gluconate içeren gargaralar etkili olmaktadırlar (45).

Kaynaklar

1. Markmann M et.al. Progress in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Clin Oncol 1999;17: 1441.
2. Gadducci A, Tana R, Teti G, et al. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18: 615-20.
3. Polyzos A,Tsavaris N,Gogas H,Souglakos J,Vambakas L,Vardakas N,Polyzos K,Tsigris C,Mantas D,Papachristodoulou A,Nikiteas N,Karavokyros J.G,Felekouras E, Griniatsos J,Giannopoulos A,Kouraklis G. Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: A 10-Year Experience Oncology 2009;76: 36–41.
4. Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, et al. Management of allergic reactions to oxaliplatin in colorectal cancer patients. J Support Oncol. 2008;6: 373–8.
5. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, Collet E etçal. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2007; 119:726-30.
6. Mariana C Castells, MD, PhDUrsula A Matulonis, MD. Infusion reactions to systemic chemotherapy. Allergy Asthma Proc 2011;32: 79.
7. Syrigou E et al. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. Int Arch Allergy İmmunol 2011;156:3200.
8. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al: Hypersensitivity reactions from taxol. J Clin Oncol 8:1263-1268, 1990.
9. Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, et al. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. Ann Oncol 8:611-614, 1997.
10. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. J Cancer Res Clin Oncol 125:427-429, 1999.
11. Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, et al. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication. Gynecol Oncol 69:122-124, 1998.
12. lmanell Jell et al. Systemic Therapy Emergencies. Semin Oncol 2000;27:347.
13. Maurie Markman, Alexander Kennedy, Kenneth Webster, Paul Elson, Gertrude Peterson. Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. J Clin Oncol 17:1141-1145.
14. Barbara Kulp and Jerome Belinson. Paclitaxel-Associated Hypersensitivity Reactions: Experience of the Gynecologic Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J Clin Oncol 18:102-105.
15. Burris HA et al. Optimal use of docetaxel (Taxotere): Maximizing its potential. Anticancer Drugs 1996;7 suppl 2:25-28.
16. National Comprehensive Cancer Net¬work. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; v.1.2007: Antiemesis.
17. Morran C, Smith DC, Anderson DA, McArdle CS. Incidence of nausea and vomit¬ing with cytotoxic chemotherapy: a prospec¬tive randomised trial of antiemetics. Br Med J 1979;1:1323–1324.
18. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncol¬ogy settings. Support Care Cancer 2006 Nov 14.
19. 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 antiemet¬ic treatment. J Clin Oncol 2006;24:4472–4478.
20. Osoba D, Zee B, Warr D, Latreille J, Kaizer L, Pater J. Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health-related qual¬ity of life. The Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Support Care Cancer 1997;5:307–313.
21. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 an¬tagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving an¬thracyclines or cyclophosphamide in addi¬tion to high-dose cisplatin: analysis of com¬bined data from two phase III randomized clinical trials. Cancer 2005;104:864–868.
22. Lindley CM, Bernard S, Fields SM. Incidence and duration of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the out¬patient oncology population. J Clin Oncol 1989;7:1142–1149.
23. Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. J Clin Oncol 1988;6:1746–1752.
24. Schwartzberg L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006. J Support Oncol 2006;4(2 suppl 1):3–8.
25. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. Support Care Cancer 2005;13:80–84.
26. Mitchell EP. Gastrointestinal toxic¬ity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol 1992;19:566–579.
27. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; An¬tiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radio¬therapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol 2006;17:20–28.
28. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical On¬cology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol 2006;24:2932–2947.
29. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:103–109.
30. American Society of Clinical Guidelines (ASCO) version 1.2011 page 4189-4198.
31. Grunberg S, Chua D, Maru A et.al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomitting associated with cisplatin therapy : randomized double blind strudy protocol-EASE.J Clin Oncol 2011;29:1495-1501.
32. Warr DG, Hesketh PJ et.al. Efficacy and tolerability of aprepitant

for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomitting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy . J Support Oncol 2006;4:403-408.

33. Navari RM et.al. A phase 2 trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomitting. Support Care Cancer 2005;13:529-534.
34. National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) Antiemesis: version 1. 2013 page 5-31.
35. De Leon A. Palonosetron (Aloxi): a second-generation 5-HT(3) receptor an¬ De Leon A. Palonosetron (Aloxi): a second-generation 5-HT(3) receptor an¬tagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2006;19:413–416.
36. Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to on¬dansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer 2000;89:2301–2308.
37. Hamadani M, Awab A, Chaudhary L, Tfayli A. Relative efficacy of ondansetron, granisetron, dolasetron and palonosetron in controlling acute nausea and vomiting asso¬ciated with platinum-based chemotherapy. J Oncol Pharm Pract 2006;12:67–68.
38. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves preven¬tion of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogen¬ic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing sin¬gle doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol 2003;14:1570–1577.
39. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, ran¬domized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemother¬apy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann On¬col 2006;17:1441–1449.
40. United States Food and Drug Administration. Anzemet (dolasetron mesylate) :Drug Safety Communication-Reports of Abnormal Hearth Rhytms.2010.
41. European Society for Medical Oncology Guidelines (ESMO) version 1.2010 page 232-243 .
42. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. N Engl J Med 1982;307:1476–1480.
43. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomit¬ing. J Clin Oncol 2005;23:7188–7198.
44. Redd WH, Andrykowski MA. Be¬havioral intervention in cancer treatment: controlling aversion reactions to chemother¬apy. J Consult Clin Psychol 1982;50:1018–1029.
45. NECN Guidelines for the Management of Chemotherapy and Systemic Anticancer Therapy Induced Toxicities Within Primary Care v1.2, page 8-11.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Naziyet KÖSE
Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A. Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE
Gsm: 0536 494 95 80
E-mail: drnazo@hotmail.com