Sisplatin içeren kanser kemoterapisinde ondansetron ve tropisetronun antiemetik etkinliklerinin karşılaştırılmasıý

Dr. Aytekin ALTINTAÞ, Dr. Mehmet Ali VARDAR, Hem. Emine DÝLCÝ.

Çukurova Üniversitesi Týp Fakültesi Kadýn Hastalýklarý ve Doðum ABD Balcalý-ADANA

ÖZET: ***AMAÇ: Over kanseri tanýsýyla postoperatif sisplatin-siklofosfamid uygulanan hastalarda kemoterapi sonrasýnda görülen bulantý ve kusmanýn önlenmesi için kullanýlan tropisetron ve ondansetron'un etkinliðini karþýlaþtýrmak .***

HASTALAR VE YÖNTEM: Hastalar rasgele seçmeyle 2 gruba ayrýldý. Hastalara 3 haftada bir olmak üzere 5-8 kür kemoterapi verildi. Tropisetron grubunda toplam 168, ondansetron grubunda toplam 154 kür uygulama yapýlmýþtý. Ondansetron grubundaki hastalara kemoterapiden 15-30 dakika önce ve 12 saat sonra olmak üzere iki kez 8 mg ondansetron IV infüzyon þeklinde verildi. Daha sonra hastalar 2-6. günler 4 mg/gün oral olarak devam ettiler. Tropisetron grubunda ise yine kemoterapiden 15-30 dakika kadar önce 5 mg IV infüzyon þeklinde ve daha sonra 2-6. günler 5 mg oral olmak üzere tropisetron verildi. Hastalarda bulantý-kusma sayýsý saptandý. Sonuçlar t-pair yöntemiyle karþýlaþtýrýldý.

BULGULAR: Tropisetron grubunda ilk 24 saat olgularýn %37.0 sinde, 2-6. günler arasýnda %79.1 inde bulantý kontrol altýna alýnýrken ondansetron grubunda ayný rakamlar sýrasýyla %39.6 ve %70.7 idi. Kusma kontrolü açýsýndan sonuçlara bakýldýðýnda tropisetron grubunda ilk 24 saat içerisinde %79.1, 2-6. günler arasýnda %94.6 oranýnda baþarý saðlanýrken ondansetron grubunda ayný rakamlar sýrasýyla %82.4 ve %92.8 olarak saptandý. Gruplar arasýndaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (p>0.05). Her iki grupta da belirgin bir yan etki görülmedi.

SONUÇ: Her ne kadar tropisetron grubu ilk 24 saatde kusmalarý önlemede daha etkili gibi görünsede anlamlý bir farklýlýk saptanmadý. Ýlaç seçiminde ajanýn kolay bulunabilirliði ve fiatý düþünülerek seçim yapýlmasýnýn uygun olduðuna karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kemoterapi, Ondansetron, Tropisetron

GÝRÝÞ

Bulantý-kusma kanser tedavisinde kullanýlan kemoterapötiklerin önemli bir yan etkisidýr. Yalnýzca hastanýn yaþam kalitesini bozmakla kalmamakta ayný zamanda özofagus laserasyonlarý ve metabolik düzensizlikler gibi komplikasyonlara neden olabilmekte ve antineoplastik tedavinin potansiyel etkisini azaltmaktadýr[7]. Over kanseri tedavi protokolleri içerisinde yer alan Cisplatin (cis-dichioro-diamineplatinum II) þiddetli bulantý-kusmaya neden olan bir preparattýr [9].

Bulantý-kusmanýn oluþmasýnda serotonin reseptörlerinin önemli rol oynadýðý bilinmektedir[1,4,5,8]. Kemoterapiye baðlý bulantý-kusmayý önlemede bir serotonin reseptör antagonisti olan ondansetron'un plaseboya üstünlüðü daha önce kliniðimizde yapýlan bir çalýþmayla onaylanmýþtý [12]. Daha sonra pazara

verilen yine bir serotonin reseptör antagonisti olan tropisetronun bulantý kusmayý önlemedeki etkinliðini saptamak ve bu etkinliði ondansetron ile karþýlaþtýrmak amacýyla bu çalýþma planlandý.

MATERYAL ve METOD

Hasta seçimi: Ç.Ü.T.F. Kadýn Hastalýklarý ve Doðum Anabilim Dalý, Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde takip edilen ve jinekolojik kökenli kanser tanýsý histolojik olarak onaylanmýþ olgular arasýndan rastgele seçilen 60 olgu çalýþma kapsamýna alýndý. Olgularýn hiçbiri daha önce kemoterapi almamýþtý. Olgularýn yarýsýna ondansetron, diðer yarýsýna tropisetron verildi.

Her olgudan çalýþma için yazýlý izin alýndý. Hiçbir olgu kemoterapi ile eþzamanlý radyoterapi veya kemoterapi öncesi 48 saatte ve kemoterapinin ilk 24 saatinde ilave bir antiemetik medikasyon almadý. Olgularýn hiçbirinde kemoterapi öncesi bulantý-kusma semptomlarý yoktu.

Olgularýn hepsinde her kemoterapi kürü öncesinde gerekli tüm fizik ve labaratuar incelemeler yapýldý.

Malign tümör ve metastazlar dýþýnda ilave bir medikal problem nedeniyle kemoterapiye ilaveten herhangi bir medikasyon gerektiren olgular çalýþmadan çýkartýldý.

Kemoterapi

Olgulara Cisplatin (60-80mg/m^2) ve Cyclophoshamide (750 mg/m^2),tek doz halinde 3 haftalýk aralarla verildi.

Antiemetik Tedavi

Sisplatinden 30 dk. önce ondansetron 8 mgr. veya tropisetron 5 mgr intravenöz yavaþ infüzyon þeklinde verildi. Ondansetron 12 saat sonra ayný dozda tekrarlandý. 2-6 günler arasýnda ise ondansetron 1x4 mgr veya tropisetron 1x5 mgr dozunda oral olarak devam edildi.

Antiemetik Tedaviye Yanýtýn Deðerlendirilmesi

Olgularýn bulantý þiddeti ile kusma ve öðürme sayýlarý, cisplatin verilen ilk 24 saat ve sonraki 6 gün boyunca kaydedildi. Ayrýca antiemetik tedaviye baðlý geliþebilecek baþaðrýsý, diare, dispepsi, psikoz, hipersensitivite reaksiyonu gibi yan etkiler günlük olarak her olguda araþtýrýldý.

Sisplatin verildikten sonraki ilk 24 saatteki bulantý-kusma, erken emezis; sonraki 6 günde bulantý-kusma ise geç emezis olarak deðerlendirildi.

Hastalarda bulantý ve kusma olmazsa tam yanýt, günde 1-2 kusma varsa majör yanýt, 3-5 kusma nöbeti ve/veya normal günlük yaþamý etkileyen bulantý varsa minör yanýt, beþin üzerinde kusma nöbeti ve/veya yataða düþürecek kadar ciddi bulantý varsa yanýt yok olarak deðerlendirildi. Tam yanýt ve majör yanýt gruplarý antiemetik tedavi yönünden baþarýlý, minör yanýt ve yanýtsýz gruplar ise baþarýsýz olarak kabul edildi.

Ýstatistiksel deðerlendirme için t-pair testi kullanýldý.

BULGULAR

Ondansetron grubunda toplam 154, tropisetron grubunda 168 kür ilaç kullanýldý. Olgularýn yaþlarý 19-72 arasýnda deðiþmekte olup ortalamasý 47.2'ydi. Ondansetron ve tropisetron gruplarýnda antiemetik tedavinin etkinliði tablo 1 de gösterildi. Bulantýnýn kontrol altýna alýnmasý açýsýndan bakýldýðýnda Tropisetron grubunda ilk 24 saat içerisinde baþarý oraný %37 ve 2-6. günler arasýnda % 79.1 iken Ondansetron grubunda ayný rakamlar sýrasýyla %39.6 ve %70.7 idi. Kusma kontrolu açýsýndan bakýldýðýnda ise tropisetron grubunda ilk 24 saat içerisinde % 79.1 ve 2-6. günler arasýnda %94.6 iken Ondansetron grubunda ayný rakamlar sýrasýyla % 82.4 ve %92.8 idi. Gruplar arasýndaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

Her iki grupta baþaðrýsý, diare, dispepsi, ekstrapiramidal semptomlar ve hipersensitive semptomlarýna raslanmadý.

Kemoterapi kürlerinden 1 hafta sonra yapýlan tam kan sayýmý ve serum biokimyasal profil yönünden iki grup arasýnda bir fark bulunmadý ($p>0.05$).

Tablo I: Antiemetik tedavi sonuçlarý.

	Ýlk 24 saat Sayý (%)				2-6. günler Sayý (%)			
	Bulantý		Kusma		Bulantý		Kusma	
	TROP	ONDAN	TROP	ONDAN	TROP	ONDAN	TROP	ONDAN
Tam Yanýt	24 (14.3)	19 (12.3)	46 (27.4)	41 (26.6)	89 (52.9)	68 (44.1)	135 (80.3)	121 (78.5)
Major Yanýt	8 (22.7)	42 (27.3)	87 (51.7)	86 (55.8)	44 (26.2)	41 (26.6)	24 (14.3)	22 (14.3)
Miinör Yanýt	39 (23.2)	45 (29.2)	18 (10.7)	14 (9.1)	20 (11.9)	16 (10.4)	7 (4.2)	8 (5.2)
Yanýt Yok	67 (39.8)	48 (31.2)	17 (10.2)	13 (8.5)	15 (9.0)	29 (18.9)	2 (1.2)	3 (2.0)
Baþarý	62 (37.0)	61 (39.6)	133 (79.1)	127 (82.4)	133 (79.1)	109 (70.7)	159 (94.6)	143 (92.8)
Baþarýsýz	106 (63.0)	83 (60.4)	35 (20.9)	27 (17.6)	35 (20.9)	45 (29.3)	9 (5.4)	11 (7.2)

SONUÇ

Kemoterapi sýrasýnda ortaya çýkan ve çoðu zaman tedaviden sonra devam eden ve hasta için çok rahatsýz edici bir semptom olan bulantý kusmanýn önlenmesi için tropisetron ve ondansetron güvenle kullanýlabilecek ajanlardýr[3,10]. Ýki ajan arasýnda etkinlik bakýmýndan bir fark yoktur. Þu anda ülkemizde bulunan ve bu çalýþma kapsamýna alýnmayan granisetronun da içine alýndýðý bir baþka çalýþmada da benzer sonuç bulunmuþtur[6].

Bu çalýþmada plasebo verilen bir kontrol grubunun olmamasý önemli bir eksikliktir. Ancak kliniðimizde daha önce ondansetronla yapýlan plasebo kontrollu bir çalýþmada kemoterapi sýrasýnda bulantý kusmanýn önlenmesinde belirgin bir etkisinin olduðunun gösterilmesi nedeniyle bu çalýþmada kontrol grubu oluþturmayý etik kurallara uygun bulmadýk [12]. Ayný çalýþmada 2-6. günler arasýnda bulantý kusma önlenmesinde ilk gün verilen ondansetronun belirgin bir etkisi bulunmamýþtý. Bu nedenle bu çalýþmada 2-6. günler arasýnda ilaç kullanýlmaya devam edildi. Bu sürede plasebo kontrollu bir grup oluþturmamak bir eksiklik olarak kabul edilebilir. Ancak daha önce kliniðimizde yapýlan ayný çalýþmada ilk gün ondansetron kullanan hastalarda 2. günden sonra bulantý kusma görülme oraný %50, plasebo grubunda %56 olmasýna

karþýn bu çalýþmada bulantýnýn %29.3 kusmanýn %7.2 oranýnda görülmesi bu ajanlarýn kemoterapiden sonra 5-6 gün daha kullanýlmasýnýn uygun olacaðýný düþündürmektedir[12].

Her iki ajan arasýnda etkinlik açýsýndan bir fark olmamasý ve yan etkilerinin bulunmamasý Bilgin ve ark. tarafýndan daha önce gösterilmiþti[2]. Bu nedenle kanser kemoterapisi sýrasýnda ajan seçiminde etkinlik farklarýndan daha çok kolay bulunabilirlik ve maliyet gibi faktörlerin rol oynamasý gerekir.

SUMMARY

Efficiency of ondansetron and tropisetron in cisplatin based cancer chemotherapy

OBJECT: The aim of the study was to compare the efficiency of ondansetron and tropisetron in controlling the nausea and vomiting induced by cisplatin based chemotherapy in patients with ovarian carcinoma.

MATERIAL AND METHODS: Sixty patients were randomised to receive either ondansetron or tropisetron. Ondansetron (2x8 mgr) and Tropisetron (5 mg/day) were administered by intravenous route in the first day of chemotherapy. During the following 5 days, ondansetron (4 mg/day) and tropisetron (5 mg/day) were administered orally.

RESULTS: Each patient was treated with 5-8 courses of chemotherapy. Statistical analysis was performed with t-pair test. At the end of the study, tropisetron and ondansetron had been used for 168 and 154 courses, respectively. The success rates of ondansetron and tropisetron in preventing acute emesis were 82.4% and 79.1%, respectively (p>0.01). Ondansetron was 92.8% and tropisetron was 94.6% effective in preventing delayed emesis (p>0.01). The success rates of ondansetron and tropisetron in preventing acute and delayed nausea

were 39.6%, 37.0%, 70.7% and 79.1%, respectively (p>0.01).

CONCLUSION: Ondansetron and tropisetron are equally effective for the prophylaxis of nausea and vomiting in cisplatin based cancer chemotherapy.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Ondansetron, Tropisetron

KAYNAKLAR

1. Alison LJ, Andrea SH, Michael S, et al. Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophlaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. Lanset 1991; 338:483-87.
2. Bilgin T, Ýþler C. Cisplatin içerikli kanser kemoterapisinde ondansetron ve tropisetronun antiemetik etkinliði. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni. 1997; 6:10-3.
3. Cubeddu LX, Hoffman IS, Feunmayor NT, et al. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. N Engl J Med 1990; 322:810-16.
4. Gidda JS, Evans DC, Cohen ML et al. Antagonism of serotonin 3 receptors within the blood--brain barier prevents cisplatin induced emesis in dogs. J pharmacol Exp Thar 1995 273:695-701.
5. Humphrey PPA. Peripheral 5-hydroxytrptamine receptors and their calssification. Neuropathy 1984; 23:1503-05.
6. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV et al. 5-HT_3 Receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy- A randomised study. Eur J Cancer 1993 29:1669-72.
7. Khojasteh A. Sartiono G, Tapazoðlu E, et al. Ondansetron for the prevention of emesis induced by high-dose cisplatin. Cancer 1990; 66:1101-1105.
8. Kilpatric GJ, Jones BJ, Tyers MB. Identification and distribution of 5HT3 receptors in rat brain using radiological binding. Nature 1987; 330:746-48.
9. Laszlo J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. Drugs 1983;25:sppl 1:1-7.
10. Marty K,Kleisbauer JP, Fournel P et al. Is Navoban as effective as Zofran in cisplatin induced emesis. Anticancer drugs 1995 6:15-21.
11. Vardar MA, Altýntaþ A, Arýdoðan N. Jinekolojik Kanserli Olgularda Cisplatin Ýçeren Kemoterapi Kombinasyonlarýnda, Erken ve Geç Dönemde Oluþan Bulantý-Kusmanýn Önlenmesinde Ondansetronun Rolü. Kadýn Doðum Dergisi 1993; 2:100-104.

Yazýþma Adresi:
Dr. Aytekin ALTINTAÞ
Ç.Ü. Týp Fakültesi
Kadýn Hastalýklarý ve Doðum ABD.
Balcalý-ADANA