

Sisplatin Bazlı Kemoterapinin Neden Olduğu Erken ve Geç Emezis Profilaksisinde Diazepamın Standart Antiemetik Tedaviye Katkısı

ANTIEMETIC EFFICACY OF DIAZEPAM IN THE PROPHYLAXIS OF ACUTE AND DELAYED EMESIS INDUCED BY CISPLATIN BASED CHEMOTHERAPY TREATED WITH STANDARD ANTIEMETICS

*Dr. Pınar SAİP, *Dr. Haluk ONAT, **Dr. Kazım UYGUN, ***Dr. Cumhuri DEMİR ****Dr. Taflan SALEPÇİ, *Dr. Neşe GÜNEY, *Dr. Mert BAŞARAN, *Dr. Erkan TOPUZ

*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul

**Trakya Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Edirne

***Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

****Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Bu alışma, sisplatinli kemoterapinin neden olduğu erken ve geç emezis tedavisinde diazepamın etkinliğini değerlendirmek için yapıldı. Çeřitli sisplatin (60-75 mg/m²) kombinasyonları uygulanan toplam 92 kanser hastasına tedavinin birinci günü granisetron 3 mg/IV ve deksametazon 16mg/IV verildi. Bu hastalardan 43'ne, kemoterapiden 1 saat ve 10-11 saat önce oral 5mg diazepam verildi, 42'sine ise verilmedi. Bulantı, kusma ve iştah kaybı düzeyini belgelemek için kategorik skalalar kullanıldı. Deđerlendirilebilir 85 hastada erken ve geç emezis açısından, tedavi kolları arasında istatistiki belirgin bir fark bulunamadı. Fakat diazepam alan hastalarda erken kusmanın tam kontrolü daha fazla sağlandı (% 79'a %64) ve daha çok hasta hayat kalitesini çok iyi ve iyi olarak tanımladı (% 70' a %52). İlk gün elde edilen koruma, tedavi kollarından bağımsız olarak, sonraki günlerdeki korumayı belirgin olarak etkiledi. Diazepam antiemetik tedavinin etkinliğini arttırmamaktadır. Ancak hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerinde ve kusma kontrollerindeki artış, diazepamın standart antiemetik protokole eklenebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Emezis, sisplatin, diazepam

ABSTRACT

This study was conducted to evaluate the efficacy of diazepam in managing acute and delayed emesis induced by cisplatin-based chemotherapy. A total of 92 cancer patients who were receiving 60-75 mg/m² cisplatin based chemotherapy were treated with granisetron 3 mg/IV plus dexamethasone 16 mg/IV on the first day of the chemotherapy. Forty three of these patients also treated with diazepam 5 mg/PO 10-12 and 1 hours before the chemotherapy and 42 of these patients did not received any diazepam prophylaxis. Categorical scales were utilised to document the incidence of vomiting, nausea and loss of appetite. Among the 85 evaluable patients there was no statistically significant difference between the treatment arms in terms of acute and delayed emesis. But more patients achieved acute complete control of vomiting (79% vs 64%) and defined their quality of life as very good and good (70% vs 52%) in the diazepam arm. The protection obtained at the first day significantly influenced the protection during the subsequent days irrespective of the treatment arms. Diazepam does not increase the efficacy of antiemetic treatment but the increase in the patients well being and complete control acute vomiting suggest that it could be added to the standard antiemetic protocols.

Key words: Emesis, cisplatin, diazepam

GİRİŞ

Bulantı ve kusma sisplatinli kemoterapi kombinasyonlarının hastalar tarafından en çok korkulan yan etkileridir⁽¹⁾. Sisplatinin neden olduğu erken emezisin standart tedavisi bir serotonin reseptör antagonisti (5-HT3) ile deksametazon kombinasyonudur^(2,3). Bu kombinasyon ile erken emezisin tam kontrolü %75 civarındadır. Nörofarmakolojik mekanizması iyi anlaşılamayan geç emezisin tedavisi ampirik sonuçlara dayanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan antiemetik tedaviye rağmen, ne yazık ki hastaların yarısı geç emezis yaşamaktadır ve bu sonuç memnuniyet yaratmaktan çok uzaktır⁽⁴⁾. Geç emezisin profilaksisinde bir ilacın diğerine üstünlüğü ilacın ilk 24 saatteki sonuçlarına bağlıdır ve bu sonuçlar daha sonraki günleride etkiler⁽⁵⁾.

Bir benzodiazepin olan diazepamın hem antiemetik, hem de anksiyolitik etkisi vardır⁽⁶⁾. Benzodiazepinlerin ondansetron ve metoklopramidin antiemetik etkisini arttırdığı gösterilmiştir⁽⁷⁻¹⁰⁾. Kemoterapinin ilk günü granisetron ve deksametazonun etkisini diazepam ekleyerek arttırmak, geç emezisin daha iyi kontrolünü sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, ilk gün diazepamı granisetron ve deksametazon ile kombine ederek premedikasyon yapmanın, sisplatinli kemoterapi ile oluşan erken ve geç emezisin tedavisinde etkili olup olmadığını araştırmaktır.

HASTALAR VE METOT

Çalışmaya daha önce hiç kemoterapi almamış ve sisplatin bazlı kemoterapi rejimleri uygulanan toplam 92 hasta alındı. Protokollere uygun olarak her hastanın kan ve biyokimya değerleri normal sınırlar içindeydi. Kemoterapi öncesi bulantı ve kusması olanlar veya kemoterapi öncesi antiemetik ilaç kullananlar, başka nedenlerle bulantı ve kusması olanlar, kanser haricinde eşlik eden ciddi başka bir hastalığı olanlar (diabet, kronik karaciğer hastalığı veya aktif ülser) ve kortikosteroid veya benzodiazepin kullananlar çalışmaya alınmadı. Bütün hastalara 60-75 mg/m² 60 dakikalık İV infüzyon ile sisplatin uygulandı. Over kanserli hastalar sisplatin ve siklofosamid, akciğer kanserli hastalar sisplatin ve etoposid, mide kanserli hastalar sisplatin, epirubisin ve fluorourasil, sarkomlu hastalar sisplatin ve doksorubisin ve nasofarenks kanserli hastalar sisplatin ve epirubisin kombine kemoterapileri aldılar. Hasta özellikleri Tablo 1' de gösterildi.

Hastaların 43'üne granisetron, deksametazon, diazepam (grup A) ve 42'sine ise granisetron, deksametazon (grup B) uygulandı. Kemoterapi başlamadan 45 dakika önce 3 mg granisetron ve 16 mg deksametazon 15 dakikalık İV infüzyon ile verildi. Grup A'daki hastalar aynı zamanda kemoterapiden 1 ve 10-12 saat önce oral diazepam aldılar. Her iki gruba da 2. ve 3. günler tedavi verilmedi. Bütün hastalar üç gün boyunca her gün kusma sayılarını, bulantı şiddetlerini, iştah kaybı derecelerini ve hayat kalitelerini değerlendiren bir kart doldurdular. Hastalar her gün yan etkiler, ilave ilaç alımı veya alışılmadık belirti ve semptomlar açısından sorgulandılar.

Bir emetik epizod tek bir kusma veya öğürtü olarak tanımlandı. Kusma kontrolü tam cevap (hiç emetik epizod yok), majör cevap (1-2 emetik epizod), minör cevap (3-5 emetik epizod) veya başarısızlık (>5 emetik epizod veya kurtarma antiemetik tedavi alımı) olarak sınıflandırıldı. Bulantı ise (bulantı hiç yok), hafif (gündelik aktivitesini etkilemiyor), orta (gündelik aktiviteyi etkiliyor) ve ağır (yatağa bağımlı) olarak derecelendirildi. Emezisin hastaların iştahı üzerine olan etkisi ise normal (her zamanki gibi düzenli yemek yiyen), hafif (her zamankinden az yiyen), orta (sadece sıvı alabilen), ciddi (ağızdan hiç bir şey alamayan) olarak derecelendirildi. Hastalardan 3. günün sonunda hayat kalitelerini çok iyi, iyi, kötü veya çok kötü olarak değerlendirmeleri istendi. Hastalar ishal, kabızlık, baş ağrısı, karın ağrısı, vertigo, ağız kuruluğu ve baş dönmesi gibi yan etkiler açısından sorgulandı.

Gruplar arasındaki farkları karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi kullanıldı ve p<0,05 anlamlı olarak değerlendirildi. Erken emezisin tam kontrolünün sağlandığı hastalarda geç emezis için güvenlik aralığı ve risk tahminleri hesaplandı.

SONUÇLAR

A kolundaki 4 hasta ve B kolundaki 3 hasta günlük kartlarını doldurmadıkları veya geri getirmedikleri için analizden çıkarıldı. Tedavi kolları arasında alkol tüketimi, yaş, cins ve performans durumu açısından fark yoktu.

Etkinlik değerlendirilmesi

Erken emezis: Kemoterapiden sonraki ilk 24 saat içinde, diazepam kolunda daha çok hastada erken emezisin tam kontrolü sağlanmasına rağmen (% 79'a % 64) tedavi kolları arasında istatis-

Tablo 1. Hasta özellikleri		
Özellikler	A kolu (diazepam +)	B kolu (diazepam -)
Hasta sayısı	43	42
Ortalama yaş	55	57
Cinsiyet		
Erkek	31	23
Kadın	12	19
Kanser tipi		
Küçük hücre dışı akciğer kanseri	20	15
Küçük hücreli akciğer kanseri	7	5
Gastrointestinal sistem kanserleri	4	9
Jinolojik kanserler	5	6
Sarkomlar	2	4
Nazofarenks kanseri	4	1
Diğerleri	1	2
Performans statusü		
0-1	24	22
2	19	20
Alkol tüketimi	17	19

tiki fark bulunmamıştır. Tam ve majör kontrollerin toplamı A kolunda % 86, B kolunda ise % 81 idi. Hiç bulantısı olmayan ve hafif bulantısı olan hastaların toplamı A kolunda % 74, B kolunda ise % 76 idi. İştah (normal ve hafif kayıp) A kolunda % 60, B kolunda ise % 67 oranında korunmuştu. (Tablo 2)

Geç emezis: Geç bulantı ve kusma açısından her iki kol arasında anlamlı bir fark yoktu. Bununla beraber her iki tedavi kolunda antiemetik tedavi verilmemesine rağmen % 40 dan fazla tam kusma kontrolü vardı. Diazepam kolunda sırasıyla 2. ve 3. günlerde iştah kaybından korunma daha iyiydi. İkinci günde A kolundaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo 2)

Hayat kalitesi ve yan etkiler: Hastaların değerlendirdiği hayat kalitesi, diazepam kolunda daha iyiydi. Grup A' da daha fazla sayıda hasta (% 70) hayat kalitesinin daha iyi olduğunu belirtirken, B grubunda bu oran % 52 idi. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Her iki tedavi rejimi de iyi tolere edildi. Beklenilmeyen

bir etki görülmedi. Tedavi grupları arasında, yan etki sıklığı karşılaştırılabilir düzeydeydi (Tablo 3).

Akut emezisin geç emezis üzerindeki etkisi:

Aldıkları tedaviden bağımsız olarak sadece erken emezisi tam kontrol altına alınan hastalar değerlendirildi. Erken kusması olmayan hastalar aldıkları tedaviden bağımsız olarak benzer şekilde geç emezisten de tam korunma sağladılar. Geç emeziste tam cevap başarı olasılığı, erken emeziste tam kontrol sağlanan hastalarda, olmayanlara göre daha fazlaydı. Tablo 4'te geç bulantı ve kusma risk oranları gösterilmiştir. Geç kusma, bulantı ve iştah kaybının tam kontrolündeki başarı olasılığı, erken emezisi tam kontrol altında olmayan hastalara göre sırasıyla 4, 3; 3, 8; 5,9 oranında daha fazlaydı.

TARTIŞMA

Birçok kanser türüne karşı etkin olan sisplatin, en ciddi emezis yapan kemoterapik ajandır⁽¹¹⁾. Sisplatinin neden olduğu emeziste, 5-HT₃ reseptör antagonistleri ve deksametazonun birlikte kullanılması seçilecek tedavidir^(2,3).

Tablo 2. Tedavi kolları arasında emezisin tam kontrolünün karşılaştırılması				
				P değeri
Kusma				
	Gün 1	34 (%79)	27 (%64)	AD
	Gün 2	21 (%49)	19 (%45)	AD
	Gün 3	20 (%47)	18 (%43)	AD
Bulantı				
	Gün 1	21 (%49)	19 (%45)	AD
	Gün 2	12 (%29)	15 (%39)	AD
	Gün 3	10 (%16)	12 (%29)	AD
İştah				
	Gün 1	15 (%35)	13 (%31)	AD
	Gün 2	10 (%23)	3 (%7)	0.03
	Gün 3	7 (%16)	4 (%10)	AD
Hayat kalitesi				
Çok iyi +iyi		30 (%70)	22 (%52)	AD
AD: Anlamli değil				

Standart tedavinin antiemetik etkinliğini arttırmak için, anksiyolitik bir ilaç olan diazepam temel ilaçlara eklendi. Kemoterapi almamış hastalarda oluşan anksiyete bulantı ve kusmayı ağırlaş-

tırabileceğinden, beklenen emeziste benzodiazepinlerin faydalı olduğu bildirilmektedir^(7,8). Erken emezisin tam kontrolü diazepam kolunda daha fazlaydı (% 79'ae % 64). Fakat fark istatistiksel

Tablo 3. Tedavi kollarındaki yan etkiler			
	A kolu	B kolu (n)	P değeri
Ağız kuruluğu	8	7	AD
Kabızlık	4	7	AD
Vertigo	4	2	AD
Yorgunluk	8	7	AD
Diğer	6	4	AD

Tablo 4. Erken emezisi olan tam kontrol altındaki hastalarda, geç emeziste başarı elde etme olasılığı(her iki tedavi kolu birlikte değerlendirildi)		
Erken emezisi tam kontrollü hastalar	2. gün RT (%95 GA)	3. gün RT (%95 GA)
Kusma n: 61	7.5 (1.95-28.6)	4.3 (1.5-12.6)
Bulantı n: 40	6.5 (2.4-17.1)	3.8 (1.6-9.4)
İştah kaybı n: 64	7.1 (2.4-21.1)	5.9 (1.98-17.6)
RT: risk tahmini, GA: Güven aralığı		

olarak anlamlı değildi. Granisetron ve deksameta-
zonun kombine kullanımı erken kusmanın kontro-
lünde çok etkili olmakla birlikte bulantının kontro-
lünde (% 49) ve iştah kaybının kontrolünde aynı
şekilde etkili değildi (% 45). Diazepamın eklen-
mesi bu parametrelere yardımcı olmadı.

Sisplatin alan hastalarda antiemetiklerin 24 sa-
atten sonraki korumasını sorgulayan randomize
çalışmalardaki veriler çok sınırlıdır. Tek başına
steroidlerin ve tek başına 5-HT3 antagonistlerinin,
steroid ve metaklopramid kombinasyonlarının veya
5-HT3 antagonistleri ile deksametazon kombi-
nasyonları geç emezde kullanılmaktadır. Bu teda-
vilere rağmen hastaların % 50'sinde hala geç
emezis mevcuttur⁽¹²⁻¹⁵⁾. Bir ilacın diğer bir ilaca
üstünlüğü, ilk 24 saatte elde edilen iyi sonuçların,
sonraki günlerde de devam etmesinden meydana
gelmiş olabilir (bağımlı etki)⁽⁵⁾.

Bu çalışmadaki geç emezisin tam kontrolü,
geç emeziste antiemetik kullanılan diğer çalışma-
larla benzerdi. Fakat tedavi kolları arasında fark
bulunamadı. Tek fark, diazepam kolunda 2. gün-
deki iştah kaybının tam kontrolünün belirgin ola-
rak daha iyi olmasıydı. Bu da hayat kalitesi açısin-
dan önemlidir. İstatistiksel olarak anlamlı olma-
masına rağmen diazepam kolundaki hastaların
hayat kalitesi, diazepam almayanlara göre daha
iyiydi. Bu, diazepamın amnestik ve anksiyolitik et-
kisinden kaynaklanıyor olabilir. Diazepam kolun-
da rapor edilen yan etkiler daha fazlaydı. Fakat
hastaların hayat kalitesini değiştirecek kadar ciddi
değildi.

Tedavi kollarına bağlı olmadan başlangıçta el-
de edilen koruma, takip eden günlerdeki sonuçla-
rı da etkiledi. Geç emezisde tam cevaptaki başarı
olasılığının, ilk 24 saatte tam cevap sağlanan has-
talarda en az 3, 8 kez daha fazla olması; ilk gün-
lerdeki tam cevap oranlarını arttırmak için daha
fazla çaba harcamak gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, antiemetik tedaviye diazepam
eklenmesi tedavinin etkinliğini anlamlı olarak artır-
tırmamakla birlikte akut emezisin kontrolündeki
ve hastaların hayat kalitelerindeki artış trendi stan-
dard antiemetik protokollere diazepamın eklenebi-
leceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin
C, Fox RM, Tattersall MH. On the receiving end-pati-
ent perception of the side effect of cancer chemothe-

- rapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19(2):203-208.
2. Italian Group for Antiemetic Research : Dexamethaso-
ne, granisetron or both for the prevention of nausea
and vomiting during chemotherapy for cancer. N Eng
J Med 1995;332:1-5
3. Cunningham D, Dicato M, Verweij J et al. Optimum
anti-emetic therapy for cisplatin induced emesis over
repeat courses: Ondansetron plus dexamethasone
compared with metoclopramid, dexamethasone plus lo-
razepam. Ann Oncol 1996; 7:277-28.
4. Moreno I, Rosell R, Abad A et al. Comparison of three
protracted antiemetic regimens for the control of dela-
yed emesis in cisplatin-treated patients. Eur J Cancer
1992,28A:1344-1347
5. Italian Group for Antiemetic Research. Cisplatin - in-
duced delayed emesis: Pattern and prognostic factors
during three subsequent cycles. Ann Oncol 1994;
5:585-589
6. Seigel LJ and Longo DL. The control of chemotherapy
induced emesis. Ann Intern Med 1981;95:352-359
7. Tsavaris N, Charalambidis G, Pagou M et al. Compari-
son of ondansetron plus alprazolam as antiemetic
prophylaxis during cisplatin-containing chemothe-
rapy. Am J Clin Oncol 17(6):516-521,1994
8. Malik IA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. Clini-
cal efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipa-
tory acute and delayed nausea and vomiting induced
by high doses of cisplatin. A prospective randomised
trial. Am J Clin Oncol 1995;18(2):170-175.
9. Plezia PM, Alberts DS, Kessler JF, et al. Randomised
crossover comparison of high -dose intravenous me-
toclopramide versus five - drug antiemetic regimen. J
Pain Symptom Manage 1990; 5(2):101-108
10. Aydiner A, Onat H, Ozturk N et al. The efficacy of a fi-
ve-drug antiemetic combination during chemotherapy
regimens containing cisplatin or cyclophosphamide-
doxorubicin J Pain Symptom Manage 1993;8:126-131
11. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Associ-
ation of Supportive Care in Cancer: Prevention of che-
motherapy -and radiotherapy induced emesis: results
of perugia Consensus Conference. Ann Oncol 1998;
9:81-819
12. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirrincione C,
Groshen S. Controlling delayed vomiting: Double -
blind randomised trial comparing placebo, dexamet-
hasone alone and metoclopramide plus dexamethaso-
ne in patients receiving cisplatin. J Clin Oncol
1989;7:108-114
13. Rudolph M, Navari M, Madajewicz S et al. Oral on-
dansetron for the control of cisplatin- induced delayed
emesis: A large, multicenter, double-blind, randomi-
zed comparative trial of ondansetron versus placebo J
Clin Oncol 1995;13: 2408-2416
14. Roila F, Boschetti E, Tonato M : Predictive factors of
delayed emesis in cisplatin treated patients and anti-
emetic activity and tolerability of metoclopramide or

- dexamethasone. A randomised single-blind study. Am J Clin Oncol 1991;14: 238-242
15. Roila F. Dexamethasone, granisetron or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. N Eng J Med 1995;332:1-5.