Tolvaptan Treatment in Syndrome of Inappropriate ADH Secretion due to Small Cell Lung Cancer

Küçük Hücreli Akciğer Kanserine Bağlı Uygunsuz ADH Sendromunda Tolvaptan Tedavisi

Mücahit Gür[1], F. Tuğba Köş[2], Tansu Sav[3], Yusuf Aydın[4], Mehmet Köş[1]
[1]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, [2]Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, [3]Nefroloji Bilim Dalı, [4]Endokrinoloji Bilim Dalı,
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce, Türkiye

Özet

ADH reseptör antagonistleri olan vaptanların kansere bağlı hiponatremide kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri olan 68 yaşında erkek hasta bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayeti ile başvurdu. Hasta başvurudan 10 gün önce sisplatin ve etoposid tedavisinin ilk kürünü almıştı. Serum sodyumu 118 mEq/L olan hastanın diğer laboratuvar bulguları uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (UADHS) ile uyumlu idi. Sıvı alımının kısıtlanmasına ve %3'lük NaCl infüzyonlarına rağmen yeterli yanıt alınamayan hastaya 30 mg tolvaptan tablet verildi. Takiplerinde sodyum değerleri normale geldi. Bir ay sonra hasta tekrar aynı tablo ile başvurdu ve aynı tedaviler uygulandı. Tekrar yanıt alınamayınca yine 30 mg tolvaptan tablet verildi. Hastanın semptomları geriledi ve tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon saptanmadı. Son tedaviden 1 ay sonra yapılan kontrol sodyum 136 mEq/L idi. Tolvaptan tedavisi onkolojik hastalarda da hiponatreminin tedavisinde uygun bir seçenek olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler

Tolvaptan; UADHS; Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Abstract

Experience of ADH receptor antagonist (-vaptanes) treatment in hyponatremia in malign patient is very limited. 68 years old male patient admitted to our department with a complain of nause, vomitting and epigastric pain. He has advanced stage of small cell lung cancer. He had treated with cisplatin and etoposide regimen 10 days ago as a first cure. We diagnosed inapropriate secretion of antidiuretic hormone syndrome (SIADH) with low sodium level (118 meq/dl). Although the treatment with water restriction and 3% NaCl infusion, sodium level was not in normal. So we ordered 30 mg tolvaptan tablet. And then sodium levels were reached normal. After one month of discharge from hospital, he has hospitilized with same symptom and diagnosis. And again we ordered same treatment procedure and tolvaptane treatment. He had normal sodium (136 mEq/dl) level during his follow up. This case demostrate that tolvaptane treatment is suitable aproaches in hyponatremia due to SIADH in oncologic patient.

Keywords

Tolvaptan; SIADH; Small Cell Lung Cancer

DOI: 10.4328/JCAM.3166 Received: 17.12.2014 Accepted: 13.01.2015 Printed: 01.06.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 324-6
Corresponding Author: F.Tuğba Köş, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Düzce, Merkez, 81000, Türkiye.
GSM: +905323064615 F.: +90 3805421387 E-Mail: tugbasan@yahoo.com

Giriş

Övolemik hiponatreminin en önemli nedeni uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromudur (UADHS) [1]. Maligniteler, akciğerdeki ve santral sinir sistemindeki patolojiler ile çeşitli ilaçlar UADHS'na neden olabilir [2]. Övolemik hiponatremi ile birlikte plazma ozmolalitesi <275 mOsm/kg, idrar ozmolalitesi >100 mOsm/kg, idrar sodyumu >40 mEq/L, ürik asit <4 mg/dL, kan üre azotu (BUN) <10 mg/dL olması, asit-baz ve potasyum dengesinin, adrenal, tiroid fonksiyonların normal olması, renal, hepatik, kardiyak hastalık bulunmaması, diüretik kullanımı olmaması tanı kriterleridir [2].

UADHS'na bağlı hiponatremide asıl tedavi altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Semptomatik tedavide sıvı kısıtlaması ve idrar ozmolalitesine göre izotonik (%0.9) veya hipertonik (%3) NaCl infüzyonu uygulanır [2]. Son yıllarda hiponatreminin tedavisinde aquaretikler olarak adlandırılan ADH reseptör antagonistleri olan vaptanlar kullanıma girdi. ADH etkisini, G-protein bağımlı membran reseptörleri olan V1a, V1b ve V2 reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. V2 reseptörleri antidiüretik yanıttan sorumlu iken V1a ve V1b reseptörleride ise sırayla vazokonstrüksiyona ve adrenokortikotropin salınımına neden olur [3]. Aquaretikler değişik nedenlerle oluşan hiponatreminin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır ancak kanserli hastalardaki UADHS'da kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır [4-7]. Biz de küçük hücreli akciğer kanserine (KHAK) bağlı UADHS'lu hastada dirençli hiponatremi tedavisinde tolvaptanın (V2 reseptörler antagonisti) kullanıldığı bir olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Endobronşial biyopsiyle KHAK tanısı alan 68 yaşında erkek hastanın tetkiklerinde sağ supraklavikular ve mediastinal lenf nodlarında, plevrada, sol surrenalde metastatik tutulumlar saptandı. Kranial MRI görüntüleme normaldi. Tanıda semptomatik olmayan hiponatremisi mevcut olan hastaya (127 mEq/L) sisplatin ve etoposid tedavisi başlandı. İlk kürden 10 gün sonra bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance statusu 2, kan basıncı 100/70 mmHg, vücut sıcaklığı 36.4 0C, sağ akciğer orta ve alt alanda solunum sesleri azalmış, sağ ve sol akciğer orta alanda ralleri mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde; beyaz küre (WBC) 3.94 x103/mm3, neutrophil 3 x103/mm3, hemoglobin 11 g/dL, serum kreatinin 0.5 mg/dL, serum sodyum 114 mEq/L, serum potasyum 4.7 mEq/L, TSH 0.34 uIU/mL (referans aralık: 0.27-4.2 uIU/mL) saptandı. Birkaç gündür devam eden kusma ve oral alım azlığı olan hastaya ilk önce %0.9'luk 1000 cc NaCl infüzyonu uygulandı. Kontrol serum sodyum 116 mEq/L saptandı. Semptomları devam eden hastaya 300 cc hipertonik %3'lük NaCl solüsyon verildi ve kontrol serum sodyum 115 mEq/L saptandı. Plasma osmolalitesi 270 mOsm/kg, idrar osmolalitesi 110 mOsm/kg, idrar sodyumu 45 mEq/L olan, karaciğer, tiroid, renal fonksiyon testleri normal olan, diüretik kullanımı ve kardiyak hastalığı olmayan hastanın UADHS tanısıyla sıvı alımı kısıtlandı ve 2x15 mg tolvaptan tablet verildi. Takiplerinde 12 saat sonra kontrol serum sodyum 124 mEq/L'ye, 24 saat sonra 134 mEq/L'ye yükseldi. Hastanın 3 günlük takibinde sodyum 130 mEq/L' nin altına düşmedi ve taburcu edildi. Hasta bir ay sonra tekrar bulantı, kusma, baş dönmesi şikayeti ile başvurdu ve sodyum 120 mEq/L saptanması üzerine sırasıyla sıvı kısıtlaması yapıldı, %3 NaCl infüzyonu ve 2x15 mg tolvaptan verildi. Hastanın 12 saat sonraki sodyum değeri 125 mEq/L, 24 saat sonra sodyum 135 mEq/L'ye yükseldi. İki günlük takibinde sodyum değeri normal sınırlarda seyretti. Semptomları gerileyen, tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon saptanmayan ve takipte serum sodyumu değerinde düşüş gelişmeyen hasta kemoterapotik tedavisinin devamı önerisiyle taburcu edildi. Taburculuktan 30 gün sonra bakılan sodyum 136 mEq/L olarak normal sınırlardaydı. Son başvurusundaki değerlendirmede; toplam 4 kür kemoterapi alan hastanın parsiyel yanıtı mevcuttu. Kemoterapi tedavisi devam eden hastanın ara kontrollerinde sodyum değerlerinde düşüklük gözlenmedi.

Tartışma

UADHS gibi paraneoplastik sendromlar KHAK'li hastaların yaklaşık %15'inde görülebilir [3]. Kanser hastalarında başta paraneoplastik olarak ve ilaçlara bağlı (siklofosfamid, sisplatin, vinkristin gibi kemoterapotikler, diüretikler, vb) UADHS'u gelişebilir [4]. KHAK'li hastalarda gelişen hiponatreminin genel sağkalım için prognostik bir faktör olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır [4]. Bu nedenle kanser hastalarında hiponatreminin sebeplerinin tanımlanması ve tedavinin iyi yönetilmesi oldukça önemlidir.

UADHS'da klinik belirtileri hiponatreminin gelişim hızına bağlıdır. Hızlı gelişmeyen hafif hiponatremi (125-135 mEq/L) genellikle asemptomatiktir. Hızlı gelişen ve şiddetli hiponatremide (<125 mEq/L) ise bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, bayılma hissi, ajitasyon, kas krampları ve konvülsiyonlar sık görülen semptomlardır [2]. Bizim hastamızda başlangıçta asemptomatik hiponatremi ve kemoterapi sonrası semptomatik şiddetli övolemik hiponatremi mevcuttu. Hastamızdaki mevcut UADHS ile uyumlu klinik, KHAK'ne bağlı paraneoplastik olarak ve/veya sisplatin kullanımına bağlı ortaya çıkmış olabilir. Kemoterapiye yanıt alınmasıyla sodyum düşüklüğünün tekrarlamaması ilk ihtimali güçlendirmektedir.

Direkt olarak malignite ile ilişkili hiponatreminin en sık nedeni UADHS'dur. Tüm kanserler içerisinde de UADHS sendromunun en sık nedeni KHAK, ikinci en sık ise baş boyun kanserleridir. KHAK'nin %11-15' inde UADHS gözükmektedir [4]. Bu hastalarda hiponatreminin morbidite ve mortaliteyi artırması, düzeltilmesinin ECOG skalasını iyileştirdiğinin gösterilmesi yeni tedavi yaklaşımlarının, özellikle vazopressin reseptör antagonistleri olan vaptanların kullanıma girmesini sağlamıştır [5].

KHAK tanılı hiponatremili 10 hastaya tolvaptan tedavisinin uygulandığı bir çalışmada ortalama 4 gün 15 mg tolvaptan verilmiş, sadece 2 hastada 10 gün üzeri tedavi ihtiyacı olmuş. Hastaların sodyum değerinin 125 mEq/L üzerinde seyreden gün sayısı ortalama 17.5 gün(2- 614 gün aralığında) saptanmış [5]. Bir başka çalışmada maligniteye bağlı UADHS sendromlu 13 hasta (7'si KHAK) tolvaptan tedavisi ile takip edilmiş. Tekrarlayan dozlarda 11 hastada sıvı kısıtlaması yapılmamasına rağmen sodyum seviyesi normal sınırlarda seyretmiş. Sadece iki hastada sodyumun 130 mEq/L'nin üzerinde tutabilmek için 15 mg ve 30 mg tekrarlayan tolvaptan dozlarına ihtiyaç duyulmuş [6].

Tolvaptan kullanımında susuzluk hissi, bulantı, kusma, pollaküri, periferik ödem, diare, ortostatik hipotansiyon yan etki olarak görülebilir. Ancak kemoterapotiklerle etkileşimi bildirilmemiştir [7]. Salaahuden ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör,

plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada hiponatremisi olan kanser hastalarından bir gruba tolvaptan diğer gruba plasebo verilmiş. Tolvaptan verilen 17 hastanın 16' sında, plasebo verilen 13 hastanın birinde sodyum değerleri düzelmiş (%94 vs %8; p<0.001). Tolvaptan verilen hiçbir hastada günlük sodyum yükselmesi 12 mEq/L'yi geçmemiş. Hastanede yatış sürelerinde iki grupta anlamlı fark saptanmamış. Tolvaptan verilen gruptan 3 hasta hasta ağız kuruluğu, poliüri ve polidipsi gibi yan etkiler yüzünden çalışmadan çıkarılmış [7].

Bizim vakamızda hastaya her iki başvurusunda da sadece iki kez 30 mg tolvaptan verildi, 24 saatte sodyum yükselmesi 12 mEq/L'yi geçmedi ve komplikasyon oluşmadı. Hastane takiplerinde hiponatremi gelişmedi. Halen aktif kemoterapi tedavisine devam eden hasta ilk yatışından sonraki 1 aylık periodta tekrar hiponatremi ile hospitalizasyon ihtiyacı olmasına rağmen son 2 aylık kontrolünde hiponatremi tekrarlamadı. Sonuçta; kanserlere bağlı UADHS vaka sayısının az olması nedeni ile bu yeni grup ilaçların kullanımı ile bilgilerimiz henüz net değildir. Aquaretiklerin malign hastalardaki etkinliğinin, hangi dozda ve ne kadar süreyle kullanılması gerektiğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med 2006;119(7):30-5.
2. Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. Int J Clin Pract 2009;63(10):1494-508.
3. Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, Sasamata M. Vasopressin receptor antagonists: potential indications and clinical results. Curr Opin Pharmacol 2007;7(2):124-9.
4. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Oncologist 2012;17(6):756-65.
5. Petereit C, Zaba O, Teber I, Lüders H, Grohé C. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan. BMC Pulm Med 2013; DOI: 10.1186/1471-2466-13-55
6. Kenz S, Haas CS, Werth SC, Bohnet S, Brabant G. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). Ann Oncol 2011;22(12):2696.
7. Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. Cancer 2014;120(5):744-51.

How to cite this article:
Gür M, Köş FT, Sav T, Aydın Y, Köş M. Tolvaptan Treatment in Syndrome of Inappropriate ADH Secretion due to Small Cell Lung Cancer. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 324-6.