KANSER AĞRISI VE TRANSDERMAL FENTANİL KULLANIMI*

Emine ÖZYUVACI, Aysel ALTAN, Şule VATANSEVER, Abdulkadir İSKENDER

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

*** Bu makale "Experience of long-term application of Fentanyl TTS" başlığı ile 1st World Congress on Regional Anesthesia and Pain Therapy'de poster bildirisi olarak sunulmuştur.**

ÖZET

Kanser tanısı almış ve çeşitli nedenlere bağlı ağrısı bulunan 262 olguda, kullandığımız transdermal fentanilin (TDF) etki ve yan etkilerini retrospektif olarak değerlendirdik. TDF 1-360 gün (ort 64 gün) süreyle uygulandı. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde Visuel Analog Skala (VAS) ile birlikte, verilen analjezik cevabı; çok iyi, iyi, yeterli ve yetersiz olarak değerlendirildi. TDF her 3 günde bir değiştirildi. Doz arttırma, VAS 4'ün üzerinde ise ve hastalıkta ilerleme kaydediliyorsa yapıldı. Kullanılan doz, 25-300 µg saat^{-1} (ort 35.6 µg saat^{-1}) olarak bulundu. Olgu izlemeleri süresince 188 olguda (%71) çok iyi cevap alındı. 92 (%35) olguda yan etkiler görüldü. Bulantı, kabızlık ve solunum sıkıntısı en sık görülen yan etkilerdi. Sonuç olarak; transdermal fentanil, kanser ağrısının tedavisinde yaklaşım ilkelerinin 3. basamağı için alternatif bir ilaçtır, diğer opioid ve adjuvan ilaçlar ile kombine edilerek kullanıldığında etkili ve güvenli bir analjezi sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: *Kanser ağrısı, Transdermal fentanil*

SUMMARY

THE USE OF TRANSDERMAL FENTANYL FOR CANCER PAIN

In this study, the utility and the side effect profile of transdermal fentanyl (TDF) patch treatment was asssessed in 262 consecutive cancer patients with pain due to diverse causes. The pain was assessed using the visual analog scale (VAS) and analgesic response as excellent, good, fair and inadequate. TDF patches were changed every third day. Doses were incremented if the pain response was over 4 and disease progression was seen. The doses used ranged from 25 to 300 µg hr^{-1} with a mean of 35.6 µg hr^{-1}.

The response was excellent in 188 cases (71%). Number of patients with side effects was 92 (35%). Most frequent side effects were nausea, constipation and respiratory distress. It was concluded that this modality of treatment was an alternative to 3rd stage treatment of cancer pain. TDF are safe and effective when combined with other opioid and adjuvant treatments.

KEY WORDS: Cancer pain, Transdermal fentanyl

GİRİŞ

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), 1982 yılında toplanarak kanser ağrısında tedavi esaslarını belirlemiş, 1986 yılında Kanser Ağrısı Tedavi yöntemleri kitap haline getirilerek basılmıştır (1). WHO'ya göre, üç basamaklı olarak belirlenen tedavide; birinci basamakta non-opioid analjezikler, ikinci basamakta zayıf opioidler, üçüncü basamakta ise güçlü opioidler önerilmektedir. Bütün basamaklarda belli yardımcı ilaçlar, tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemine göre ilk olarak yapılan çok merkezli bir araştırmada hastaların ağrısı %75 oranında ortadan kalkmıştır (2). Biz çalışmamızda; birinci ve ikinci basamaktaki tedavilere cevap vermeyen, hiçbir şekilde oral tedavi alamayan, çok şiddetli ağrıları olan olgularda transdermal fentanil kullanarak etkinlik ve yan etkilerin varlığını retrospektif olarak değerlendirdik.

MATERYAL ve METOD

Kanser tanısı almış, tümöre, tümör metastazlarına, verilen antineoplastik tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) bağlı ağrıları bulunan ve TDF kullanımının uygun görüldüğü 262 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Her olguya ilk müracaatlarında ağrı anamnez formu doldurduldu. Olguların ilk gelişteki ve daha sonraki görüşmelerdeki ağrılarının visual analog sakala (VAS) ile değerlendirmeleri, devam edecek tedavilerini ise; çok iyi, iyi, yeterli ve yetersiz olarak ifade etmeleri istendi. Daha önce herhangi bir ağrı tedavisi başlanmamış olgulara birinci basamak tedavi ile, ağrı tedavisi başlatılmış olgulara ise bulunduğu basamaktaki tedavisinin devamı ile takipleri yapıldı. Olguların ağrılarının niteliğine, etiyolojilerine ve var olan diğer semptomlarına göre, adjuvan tedavi ilave edildi. İkinci basamakta kodein veya tramadol

kullanılan hastaların VAS değeri 4 ve üstünde ise; üçüncü basamakta; morfin sülfat ilave edildi. Kodein+morfin sülfata yanıt alınamayan olgulara; kodein+TDF kombinasyonu başlanırken, ağrının şiddetine göre tek başına TDF giderek artan dozlarda verildi. Oral alınımı hiçbir şekilde olamayan olgulara doğrudan TDF ile ağrı tedavisi başlandı. Olgulara 25 µg saat^{-1} TDF verildi. Transdermal sistem 3 gün ara ile değiştirildi. İstatistiksel olarak değerlendirmeler eşlendirilmiş t-testi ile yapıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

TDF tedavisinin etkinlik ve yan etkileri, yaşları 18-81 (48±1.1) arasında değişen, 83'ü kadın, 179'u erkek toplam 262 olguda değerlendirildi. Olguların primer tümör tanıları tablo I'de gösterilmiştir. Olguların farklı nedenlere ve lokalizasyonlara bağlı ağrıları vardı. Olguların ağrı nedenleri tablo II'de gösterilmiştir. Olguların büyük çoğunluğunda tümörün kendi lokalizasyonundan kaynaklanan ağrıların olduğu görülmüştür. TDF tedavisine 1-360 gün (ortalama 64 gün) süre ile devam edildi. Tedavi başlangıcında, yan etkilerin gelişmesi ve transdermal sistemin uygulanamaması durumlarında tedavi sonlandırıldı. Sadece 3 hastada 200 günün üstünde tedaviye devam edildi. 68 (%26) olguda, olgunun son gününe kadar TDF ile analjezi sağlandı.Tedavileri devam ederken yanlışlıkla transdermal sistemin çıktığı olguların sayısı 26 (%10) idi. TDF in başlangıç dozu 25 gr saat^{-1} olup maksimum doz 300 gr saat^{-1}'e kadar çıkıldı (ortalama doz: 35.6 µgr saat^{-1}). 11 hastada transdermal sistem hiçbir şekilde uygulanamadı ve hastaların reddetmesi üzerine tedavi kesildi. TDF ile tedavisi devam eden hastalardan 6 sında (%2) opioid rotasyonuna gerek duyuldu. Morfin sulfatın eşdeğer dozları ile tedavinin devamı sağlandı. Hasta takiplerinde ağrı değerlendirmeleri; çok iyi: 188 (%71), iyi: 18 (%7), yeterli: 27 (%10) ve yetersiz: 21 (%8) olarak sonuçlandı (Şekil I). Olguların %35 inde yan etki görüldü. En sık görülen yan etkiler Tablo III'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Fentanil, sentetik opioid agonist olup, subkutan veya intravenöz kullanımında kısa etkili bir analjeziktir (3). Fentanil, mü-opioid reseptörlerine selektif olarak etkili olup (4), düşük moleküler ağırlığı, yüksek etkisi ve lipidde çözünürlüğü nedeniyle kolaylıkla transdermal tedavi (TTS) sistemine adapte edilmiştir. Bu sistemde 25-100 µg saat^{-1} arasında dozlar içeren fentanil flasterleri, ciltten emilip kana yayılarak etki gösterecek şekilde tasarlanmıştır (3). Transdermal fentanil (TDF), cilde uygulandıktan sonra, fentanilin serum konsantrasyonu yavaş yavaş artmakta ve 12-24. saatlerde kanda en üst düzeye çıkmaktadır ve 48. saatten sonra etkisi yavaş yavaş azalarak ortadan kalkmaktadır (5). İlk kullanıma çıktığında özellikle postoperatif analjezi amacı ile kullanılmış ve ciddi solunum depresyonu gelişme riskinin yüksek olduğu görülerek, sadece kronik ağrı tedavisinde kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Analjezik ilaç araştırmalarından sonra 1992 yılından itibaren TDF, kronik ağrı tedavisinde kullanıma girmiştir (6). TDF kanser ağrısının akut ataklarında yetersiz kalmaktadır ve bu gibi durumlarda fentanilin devamlı infüzyon veya hasta kontrollü analjezi ile tedaviye eklenmesi önerilmektedir (7).

Tablo I: Olguların primer tümör tanıları

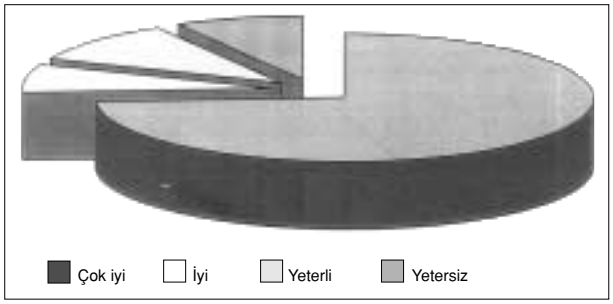
	(n)	(%)
Akciğer	74	(%28)
Kolon	33	(%13)
Mide	28	(%11)
Meme	26	(%10)
Prostat-Mesane	25	(%9)
Pankreas	16	(%6)
Böbrek	13	(%5)
Karaciğer	12	(%5)
Over-Uterus	8	(%3)
Nazofarenks	6	(%2)
Tiroid	5	(%2)
Testis	4	(%1.5)
Kemik	3	(%1)
Malign Melanom	2	(%0.7)
Vulva-Vagen-Serviks	2	(%0.7)
Beyin	2	(%0.7)
Lenfoma-Lösemi	2	(%0.7)
Safra kesesi	1	(%0.4)

Tablo II: Olguların ağrı nedenleri (RT: radyoterafi, KT: kemoterapi

	(n)	(%)
Primer tümör basısına ait	112	(%43)
Metastazlara ait	97	(%37)
Tedaviye ait (RT,KT)	68	(%26)
Her üçüne ait	75	(%29)

Tablo III: Olgularda en sık görülen yan etkiler

	(n)	(%)
Bulantı ve kusma	38	(%14)
Kabızlık	18	(%7)
Solunum sıkıntısı	15	(%6)
Anksiyete	9	(%3)
Sedasyon	12	(%5)



Şekil 1: Hastaların ağrı değerlendirme sonuçları

TDF ile yapılan çalışmalarda ve araştırmalarda temel sorular etki gücü, yan etkilerin diğer opioidlere oranı ve güvenli kullanımı üzerinedir. Sadece kronik ve özellikle kanser ağrısı tedavi ile ilgilenen merkezlerde yapılan geniş araştırmalarda artık TDF kullanımının oldukça etkili olduğu, klinik pratikte güvenle kullanılabileceği sonuçlarına varılmıştır. Kötü kullanım ile ilgili çok az olgu çalışmaları bildirilmiştir (8). Kanser ağrısında uzun süreli TDF tedavisi, tek merkezli çalışmalarda az sayıda hasta üzerinde değerlendirilmiştir (9,10). Ancak son yıllarda çok merkezli, karşılaştırmalı ve çok sayıda hastalar takip edilerek değerlendirilmiştir (6,11,12).

Ortalama tedavi süresi, Donner ve ark (13) 51 hastalık çalışmasında 158 gün, Nugent ve ark (14) 73 hastalık çalışmasında 165 gün, Tooley ve ark (12) yaptığı 2323 hastalık anonim çalışmanın TDF kullanan 270 hastalık bölümünde 68 gün Radburch ve ark.larının (6) 1005 hastalık araştırmalarında ise 35 gün (1-478 gün) olarak bildirilmektedir. bizim takiplerimizde tedavi süresi ortalama 64 gündü (1-360) gün). Hasta sayısı arttıkça farklı tedavi süreleri oluşmakta ve genel tedavi ortalamasına da etkili olmaktadır.

Tüm araştırmalarda hastaların çoğunda 72 saat süre ile analjezi sağlanmıştır. Donner ve ark (13) flasterleri 60 saatte bir değiştirmişler, hastanın rahatsız olduğu ve bu uygulamanın gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır. Payne ve ark (15) çalışmalarında hastaların %3.2'sinde TDF uygulama aralığının hastaya göre yeniden düzenlenmesi gerektiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, 3 günlük tedavi süresinde hastaların %23.5'inin TDF'den yararlanmadığı gösterilmiştir. Flasterin 24 saatte bir değiştirilmesinin kan düzeylerinde yükselme ve komplikasyon artışı ile sonuçlandığı gözlenmiştir. Bu nedenle flasterlerin 48 saatten önce değiştirilmemesi önerilmektedir (13). Nugent ve ark (14); flasterlerin 72 saat süre ile kalmasının yeterli olduğunu ve stabil bir analjezi sağlandığını ifade etmişlerdir. Bizim takiplerimizde, 72 saatlik kullanım aralığı yeterli olmuştur.

TDF tedavisine geçilmesinin en önemli nedeni, daha önce kullanılan ilaçlarla analjezinin yetersiz oluşu ve oral analjezik tedaviyi engelleyen çeşitli gastrointestinal semptomların varlığıdır. Ancak TDF de kullanım sırasında yeterli analjezi sağlamayabilir. Bu olgularda ilave kısa etkili opioid kullanımı veya doz artımları önerilmektedir (13,14, 16).

Başlangıç TDF dozu 25 µg saat^{-1} olarak önerilmektedir (16). Bizim çalışmamızda 25-300 µg saat^{-1} (ort: 35.6 µg saat^{-1}) arasında dozlar kullanıldı. Yapılan araştırmalara bakıldığında; kullanılan en yüksek dozun 1000 µg saat^{-1} olduğu görülmektedir (13). Ortalama günlük fentanil dozu farklı çalışmalarda 167.7 µg saat^{-1} (13) 25-700 µg saat^{-1} (ort.124.3 µg saat^{-1}) (14) ve 25-900 µg saat^{-1} (ort.50 µg saat^{-1}) (6) olarak bildirilmektedir. Bizim takip ettiğimiz hastalarda, bu kadar yüksek dozların kullanımına gerek duyulmadı. Hızlı doz artımı gerektiren ve girişimsel ağrı tedavisi uygulanabilecek hastalar, üniversitelerin Ağrı Bilim Dallarına gönderildi.

Tedavimizin başlangıcından sonuna kadar, yüksek doz kullanan dahil hiçbir hastamızda, solunum depresyonu görülmedi. Ancak özellikle akciğer kanseri bulunan hastalarda başlangıç tedavilerinin hemen ardından solunum sıkıntısı ve rahat nefes alınamaması şikayetlerinin arttığı görüldü. TDF tedavisinde oluşan solunum depresyonu gelişme sıklığı ile ilgili bilgiye büyük serilerde bile rastlanmamaktadır (6). Dört ayrı araştırmada bildirilen solunum depresyonu sayısı 7 tanedir (17).

Yan etkiler değerlendirildiğinde bizim serimizde en fazla bulantı-kusma şikayeti ile karşılaştık (%14). Diğer araştırmacıların çalışmalarında, bu şikayetlerinin çok daha düşük oranlarda geliştiğini gördük. 1005 hastalık en geniş seride bile bu oran: %9 (6), Nugent ve ark (14) çalışmasında % 2 iken, bir diğer araştırmada günlük 1000 µg saat^{-1} TDF kullanımında ortalama %15 oranında bulantı bildirilmiştir (13). Ortalama düşük doza rağmen bizim oranlarımızın yüksek olması eş zamanlı sitotoksik tedavinin devamından kaynaklanabilir.

Morfin ile TDF'in karşılaştırmalı bir çalışmasında; 15 gün boyunca hastalar takip edilmiş ve istatistiksel olarak TDF grubunda daha az konstipasyon görülmüştür(18). Morfin kullanan %60 hastada görülen konstipasyon için %71 hastada laksatif kullanımına gerek duyulmuştur. Donner'in (13) çalışmasında konstipasyon oranı: % 7 olarak bildirilmesine rağmen, buprenorfin ve morfine kıyasla TDF tedavisinde konstipasyon oranı düşük bulunmuştur. Yine de kronik ağrının tedavisinde TDF kullanımı sırasında da diğer opioid uygulamalarındaki gibi konstipasyon profilaksisine başlanması önerilmiştir. Bizim hastalarımızda görülen %7 oranındaki konstipasyonda, primer patoloji göz önüne alınarak laksatif tedavisi verilmiştir.

Biz çalışmamızda, uygulanan bölgeye bağlı cilt reaksiyonu ile karşılaşmadık. Ancak en sık görülen cilt reaksiyonları eritem, yaygın deri döküntüsü ve kaşıntı idi (6,13).

1995 Mayıs ayında Almanya'da yapılan bir konferansta TDF'in kullanım ilkeleri belirtilmiştir:

- İlk kullanım tercihen sabah başlamalı ve vital bulgular takip edilmelidir.
- Uzun etkili oral opioidin son dozu flasterin ilk uygulama saatine denk getirilmelidir.
- TDF ilk değişimi, doktorun gözetimi altında olmalıdır.
- Flasterler 72 saatte bir değiştirilmeli, 48 saatten daha kısa aralık olmamalıdır.

• Tedavi sırasındaki akut ağrı ataklarında, kısa etkili opioid kullanılmalıdır.

• Doz aşımı geliştiği düşünülüyorsa gerekirse naloksan kullanılmalıdır (19).

TDF ile yapılan araştırmaların hepsinde, tedavi hastalar tarafından başarılı bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

Sonuç olarak; TDF tedavisinin güvenli ve etkili olduğunu, orta-şiddetli kanser ağrısı tedavisinde önerilebileceğini ve WHO'nun 3. basamağında diğer opioidlere alternatif bir analjezik olduğunu söyleyebiliriz.

Yazışma Adresi : Emine ÖZYUVACI
Otoyolcular Sitesi
9-B No: 11 Yeni Levent 80620 İstanbul
Tel ev : 0-212-270 9291
Faks : 0-212-257 8063
E-posta :ehozyuvaci@bnet.net.tr

KAYNAKLAR

1. Cancer Pain Relief. Geneva, World Health Organization,1986
2. Erdine S. Kanserde ağrı tedavisi ve Palyatif bakım. Algoloji Derneği, Cem Turan Ofset, İstanbul 1992;20.
3. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs 1997;53(1):109-38
4. Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated rewiew of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs 2001;61(15):2289-307
5. Southam MA. Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. Anticancer Drugs 1995;6 Suppl 3:29-34
6. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F et al. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. Palliative medicine 2001; 15:309-321
7. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N et al. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. Cancer 2001; 92(12):3056-61
8. Klockgether–Radge A, Hildebrandt J. Opioid intoxication Inappropriate administration of transdermal fentanyl. Anaesthesist 1997; 46:428-9
9. Zech D, Grond S, Dauer HG et al. Transdermal fentanyl and initial dose-finding patient-controlled analgesia in cancer pain: a pilot study with 20 terminally ill cancer patients. Pain. 1992;50:293-301
10. Portenoy RK, Southam M, Gupta SK et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. Anaesthesiology 1993: 78:36-43
11. Rayne R, Mathias SD, Pasta DJ et al. Quality of life and cancer pain: Satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. J.Clin Oncol. 1998; 16(4):1588-93
12. Tooley PJH, Cookson RF, Jones M et al. Medical events and resource utilisation in cancer-pain patients treated with strong opioids: an analysis of the UK General Practice Research Database. J Outcome Research. 2000; 4:1-114
13. Donner B, Zenz M, Strumph M et al. Long-Term tratment of cancer pain with Transdermal fentanyl. J Pain and Symptom Manage 1998; 15(3)168-75
14. Nugent M, Davis C, Brooks D.et al. Long-Term Observation of Patiens Receiving Transdermal fentanyl after a randomized trial. J Pain and Symptom Manage. 2001; 21(5) 385-91
15. Payne R, Chandler S, Einhaus M. Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl. Anticancer Drugs 1995; 6(3):50-3
16. Aris PE, Vielvoye-Kerkmeer, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients: An open trial using Transdermal fentanyl for the treatment of cancer pain in opioid-naive patients and group using codeine. J Pain and Symptom Manage.2000; 19(3):185-92
17. Simmonds MA.Transdermal fentanyl therapy: clinical development in the United States.Anticancer Drugs 1995; 6(3):35-8
18. Ahmedzai S, Brooks D.Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. J Pain and Symptom Manage. 1997; 13:254-61
19. Willweber-Strumpf A, Zenz M, Tryba M, Ergebnisse des Sertürner Workshops "Chronic opioidtherapie" Anaesthesist 1995; 44:719-23