

Kanser hastalarında kaçak ağrı sıklığı ve oral transmukosal fentanil sitratın etkinliği

Breakthrough pain frequency in cancer patients and the efficiency of oral transmucosal fentanyl citrate

Ayşegül BİLEN,¹ Achmet ALİ,¹ Fulya BATURAY,¹ Aysel ALTAN¹



Özet

Amaç: Ağrı polikliniğinde kanser ağrısı nedeniyle takip edilen hastalarda kaçak ağrı sıklığı ve oral transmukozal fentanil sitratın (OTFC) kaçak ağrı üzerindeki etkinliğini araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bir aydan uzun süredir güçlü opioid analjezik kullanan ve kronik ağrıları kontrol altında olan 124 hasta inceleme alındı. Bu hastalarda kaçak ağrı sıklığı saptandı. İncelemeye alınan hastalar içerisinden kaçak ağrı tarifleyen ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerine uyan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ilk 3 gün titrasyon dönemine alınarak uygun OTFC dozu saptandı. OTFC'nin kaçak ağrı üzerine etkinliği Ağrı Rahatlama Skoru (ARS) ile değerlendirildi. Titrasyon dönemine 200 µg OTFC ile başlandı ve 800 µg üst doz olarak belirlendi. Titrasyon döneminden sonra hastalar 10 gün daha izlendi. Kaçak ağrı takip formu kullanılarak OTFC'nin etkinliği (ARS ile), etki etme süresi, yan etkileri, OTFC kullanımı öncesi ve sonrası Vizüel Analog Skala (VAS) değerleri kaydedildi.

Bulgular: İncelemeye alınan hastaların %63.7'sinde kaçak ağrı atağı görüldü. Titrasyon döneminde uygun OTFC dozu 10 hasta için 200 µg, 21 hasta için 400 µg, 17 hasta için 800 µg bulundu ve 4 hastada kaçak ağrı ataklarının kontrolünde OTFC başarısız oldu. Uygun doz OTFC kaçak ağrı ataklarının %81.1'inde etkili bulundu. OTFC kullanımı öncesi ve sonrası VAS değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). OTFC'in ortalama etki süresi 17.7 ± 8.28 dakika bulundu. Hiçbir hastada ciddi bir yan etki ile karşılaşılmadı.

Sonuç: Kanser hastalarında kaçak ağrı ataklarının tedavisinde OTFC etkin ve güvenilirdir.

Anahtar sözcükler: Kanser ağrısı; kaçak ağrı; oral transmukosal fentanil sitrat.

Summary

Objectives: We aimed to search the frequency of breakthrough pain (BP) and the efficiency of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of BP in cancer patients.

Methods: One hundred twenty-four patients who had used strong opioid analgesics for more than one month were included in the study. The frequency of BP in those patients was determined. Fifty-two of the patients who described BP and complied with the inclusion criteria for the study were included in our study. Appropriate dose of OTFC to take those patients to titration phase for 3 days was determined. Titration phase was started with 200 µg OTFC, and 800 µg was established as the maximum dose. The patients were monitored for a further 10 days after the titration phase. Using the Breakthrough Pain Questionnaire, the efficiency of OTFC (with Pain Relief Score), duration of effect, side effects, and visual analogue scale (VAS) values before and after OTFC were recorded.

Results: The frequency of BP was found as 63.7% in our study. The appropriate OTFC dose in the titration phase was found as 200 µg for 10 patients, 400 µg for 21 patients, and 800 µg for 17 patients; in 4 patients, OTFC failed to control their BP attacks. An appropriate dose of OTFC was found effective in 81.1% of BP attacks. A significant difference was determined in VAS scores before and after OTFC use ($p<0.001$). The average duration effect of OTFC was determined as 17.7 ± 8.28 minutes. No serious side effect was reported in any patient.

Conclusion: OTFC is effective and reliable in the treatment of BP attacks in cancer patients.

Key words: Cancer pain; breakthrough pain; oral transmucosal fentanyl citrate.

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Okmeydanı Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi - 12 Mayıs 2009 (Submitted - May 12, 2009) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 18 Kasım 2009 (Accepted after revision - November 18, 2009)

İletişim (Correspondence): Dr. Achmet Ali. Deniz Abdal Mah., Gaspıralı İsmail Sok., No: 13/2, Şehremini Fatih 34104 İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 221 77 77 (5043) e-posta (e-mail): a_achmet@hotmail.com

Giriş

Opioid analjezikler yıllardır kanser ağrısı tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Orta ve şiddetli kanser ağrısı olan hastalarda kronik kanser ağrısı opioid analjezikler ile iyi düzeyde kontrol altına alınmış olmasına rağmen birçok hastada ani başlangıçlı, kısa süreli, gün içerisinde tekrarlayabilen ve hareketle ilişkili olabilen geçici bir sancılı dalgası şeklinde kaçak ağrı görülmektedir.^[1-3] Literatürlerde kaçak ağrının kanser hastalarında sık görüldüğü ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.^[4-6] Portenoy ve ark.^[2] yapmış oldukları çalışmada kanser hastalarında %64 oranında kaçak ağrı ile karşılaştığını göstermişlerdir. Kaçak kanser ağrısının tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri de son yıllarda kullanıma giren oral transmukozal fentanil sitrat (OTFC) preparatlarıdır. OTFC, güçlü bir opioid olan fentanil sitrat içeren aplikatörlü pastillerdir. OTFC pastillerinin içerdiği toplam fentanil dozunun %25'i oral mukozadan hemen emilmektedir ve ilk geçiş metabolizmasına uğramadan kana karışarak kaçak ağrı üzerine hızla etki göstermektedir. İçerdiği fentanilin geri kalanı (%75) yutulur ve gastrointestinal kanaldan yutulan fentanil dozunun da üçte biri (%25) yavaş yavaş emilir. Sonuç olarak toplam dozun %50'si kan akımına karışmış olur.^[7,8]

Bu çalışmada, ağrı polikliniğinde kronik kanser ağrısı başarıyla kontrol altına alınan hastalarda kaçak ağrı sıklığı, OTFC'nin kaçak ağrı üzerine etkinliği, etki süresi ve yan etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemizin etik kurulu onayı alındıktan sonra, ağrı polikliniğine başvuran, kronik kanser ağrısı tedavisi için bir aydan daha uzun süredir güçlü opioid analjezik (en az 50 µg/saat transdermal fentanil veya 60 mg/gün oral morfin) kullanan ve kronik ağrısı kontrol altında olan toplam 124 hasta incelemeye alındı. İncelemeye alınan hastaların sadece demografik özellikleri, kullandıkları opioid analjezik türü ve dozu kaydedildi.

Bu hasta grubu içerisinde kaçak ağrı tarifleyen, çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerine uyan 52 hasta, sözlü onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edil-

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

- Kanser tanısı patoloji raporu ile doğrulanmış olan hastalar
- Santral sinir sistemi primer tümörü veya metastazı olmayan hastalar
- En az 6 ay içerisinde cerrahi operasyon geçirmemiş hastalar
- Okuma yazması olan, kooperasyon kurulan ve takiplerine düzenli gelen hastalar
- Kaçak ağrı formlarını nasıl dolduracağını eksiksiz öğrenebilen hastalar
- Girişimsel ağrı tedavisi uygulanmamış hastalar
- En az 50 µg/h transdermal fentanil ya da 60 mg/gün oral morfin dozunun 1 aydan daha uzun süredir kullanan ve tolere edilebilen hastalar
- Kronik ağrısı kontrol altında olan hastalar VAS ≥4
- Daha önceden OTFC kullanmamış hastalar
- Gün içerisinde 4'den az kaçak ağrı tarifleyen hastalar

me ölçütleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, boy ve kilo), kanser türü, kanser ağrısı çekme süreleri, kullanılan opioid analjezik türü ve miktarı kaydedildi. Hastaların yapılan ilk poliklinik muayenesinde ağrı şiddetleri Visüel Analog Skala (VAS; 0= ağrı yok, 10= dayanılmaz ağrı) kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların günde ortalama kaç kez kaçak ağrı ile karşılaştıkları ve kaçak ağrı süreleri kaydedildi.

OTFC Doz Titrasyonu

Çalışmaya dahil edilen her hasta ilk üç gün boyunca uygun OTFC dozu titrasyonu için poliklinik muayenesine gün aşırı çağrıldı. OTFC'nin kaçak ağrı üzerine etkinliği Ağrı Rahatlama Skoru (ARS; ilaç kullanımı sonrası ağrıya düzelmeye 0= yok, 1= az, 2= orta, 3= çok, 4= tamamen) ile değerlendirildi ve 3'ün altı başarısız kaçak ağrı kontrolü olarak kabul edildi. Hastalara kaçak ağrı durumunda kullanmaları için ilk poliklinik muayenesinde 200 µg OTFC reçete edildi. Ağrı polikliniği hemşiresi tarafından OTFC kullanımı hasta ve hasta yakınlarına ayrıntılı olarak anlatıldı. Hastaların her kaçak ağrı atağında sadece 1 adet OTFC kullanmasına izin verildi. İkinci gün poliklinik muayenesinde 200 µg OTFC ile kaçak ağrı tedavisinde başarısız olunan hastalara (ARS <3) 400 µg OTFC verildi. Üçüncü gün yapılan poliklinik muayenesinde 400 µg OTFC ile başarısız kaçak ağrı kontrolü yapılan hastalara 800 µg OTFC verildi. Titrasyon döneminde OTFC'a bağlı oluşan yan etkiler kaydedildi ve ciddi yan etki ge-

Tablo 2. Hasta kaçak ağrı takip formu

İsim: _____

Tarih-Saat: _____

Ağrınız ne zaman oldu işaretleyin: DİNLENİRKEN HAREKETLE

Hangi loliopu kullandınız: 200 g 400 g 800 g

Ağrınız ne kadar zamanda düzeldi: _____

Loliopop ağrınızı ne kadar düzeltti işaretleyin: _____

Hiç___ AZ___ ORTA___ ÇOK___ TAMAMEN___

Aşağıdaki cetvelde ağrınızın şiddetini loliopop kullanımı öncesi ve sonrası işaretleyin

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Loliopop kullanımı sonrası yan etkileri yazın

İşlen hastalar çalışma dışı bırakıldı. 800 µg OTFC ile kaçak ağrıları kontrol altına alınamayan hastalarda diğer kaçak ağrı kontrolü yöntemleri uygulandı.

OTFC İdame Dozunun Etkinliği

OTFC idame dozunun etkinliğinin saptanması için uygun doz bulunduktan sonra hastalar 10 gün daha izlendi. Hastalara kaçak ağrı takip formu (Tablo 2) verilerek nasıl dolduracakları açıklanıp her kaçak ağrı atağında doldurmaları istendi. Kaçak ağrı formu kullanılarak; kaçak ağrının nasıl oluştuğu (istirahat veya hareketle), OTFC'nin etkinliği (ARS ile), etki etme süresi, yan etkileri, OTFC kullanımı öncesi ve sonrası VAS değerleri kaydedildi. Ayrıca kaçak ağrı formlarından yararlanılarak her hastanın 10 gün boyunca kullandığı toplam OTFC dozu kaydedildi. Bu 10 günlük dönem içerisinde de kaçak ağrı kontrolünde yetersiz olunan hastalarda OTFC dozu kademeli olarak yükseltildi. Solunum sıkıntısı ve benzeri ciddi yan etkiler oluşan hastalar da OTFC kullanımı sonlandırıldı veya ciddi yan etki oluşturmayan doza dönüldü.

İstatiksel Analiz Yöntemi

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi "SPSS 15.0 for Windows" programı kullanılarak yapıldı. Niceliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi veya t-test, niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise iki yönlü "Fisher exact" test kullanıldı. Değişkenlere ait değerler ortalama ± SD (standart sapma) olarak ifade edildi. Yapılan değer-

lendirmelerin sonunda p<0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

İncelemeye Alınan Hasta Verileri

İki ay içerisinde toplam 124 hasta incelemeye alındı. İncelemeye alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir. İncelemeye alınan 85 hasta, ortalama 76.17±29.60 µg/saat dozunda transdermal fentanil (TDF), 39 hasta ise ortalama 138.71±52.12 mg/gün dozunda oral yoldan yavaş salınımlı morfin (YSM) kullanmaktaydı. İncelemeye alınan hastaların %63.7'inde (n=79) kaçak ağrı atağı görüldü. Yavaş salınımlı morfin kullanan hastalarda kaçak ağrı sıklığı TDF kullanan hastalara oranla anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 4). Kaçak ağrı saptanan 79 hasta içerisinde 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir hasta girişimsel ağrı tedavisi uygulandığı, 5 hasta daha önceden OTFC kullandığı, 4 hasta poliklinik takiplerine gelmediği, 10 hasta kaçak ağrı formlarını kullanmayı tam olarak öğrenemediği, 7 hasta güvenilir bilgi edinilemediği için çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya Alınan Hasta Verileri

Çalışmaya 29 erkek 23 kadın toplam 52 hasta dahil edildi. Hastaların 12'si (%23) akciğer kanseri, 8'i (%15.4) meme kanseri, 18'i (%34.6) gastrointestinal sistem kanseri, 7'si (%13.5) prostat kanseri ve 7'si (%13.5) over veya uterus kanseri idi. Hastaların

Tablo 3. İncelemeye alınan hastaların demografik verileri

Cinsiyet	73 (%58.9) E / 51 (%41.1) K
Yaş (yıl)	60.46±9.65
Boy (cm)	164.83±7.63
Kilo (kg)	64.14±7.72

Değerler ortalama±standart sapma veya hasta sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir; K: Kadın; E: Erkek.

Tablo 4. Kaçak ağrı yüzdeleri

	Transdermal Fentanil (n=85)	Yavaş Salınımlı Morfin (n=39)	p
Kaçak ağrısı olan hasta sayısı	49 (%57.6)	30 (%76.9)	0.038*

Değerler hasta sayısı olarak verilmiştir; * = p<0.05.

Tablo 5. Demografik ve genel özellikler

Yaş (yıl)	59.07±11.65	
Boy (cm)	164.05±8.28	
Kilo (kg)	64.09±7.27	
Kanser ağrısı süresi (ay)	6.82±3.17	
Kullanılan bazal opioid türü ve dozu	37 hasta TDF (74.32±28.55 µg/saat)	15 hasta YSM (144.0±53.42 mg/gün)

Değerler; ortalama ± standart sapma veya hasta sayısı olarak verilmiştir; YSM: Yavaş salımlı morfin; TDF: Transdermal fentanil.

ilk poliklinik muayenesinde ölçülen VAS değerleri ortalama 3.11±0.92 bulundu. Olguların demografik ve genel özellikleri Tablo 5’de verilmiştir. Çalışmaya katılan 52 hastanın ortalama günde 1.26±0.58 kez kaçak ağrı atağı ile karşılaştığı ve atakların ortalama 42.78±14.12 dakika sürdüğü saptandı.

OTFC Titirasyon Dönemi Verileri

Titirasyon döneminde uygun OTFC dozu hastaların 10’u (%19.2) için 200 µg, 21’i (%40.4) için 400 µg ve 17’si (%32.7) için 800 µg bulundu. Çalışmaya katılan 4 (%7.7) hastanın kaçak ağrı ataklarının kontrolünde 800 µg OTFC yetersiz oldu ve kaçak ağrı atakları kontrolü için diğer yöntemler kullanıldı. Titirasyon döneminde hiçbir hastada OTFC kullanımını sonlandırmaya neden olacak ciddi bir yan etki ile karşılaşılmadı.

OTFC İdame Dönemi Verileri

On günlük dönem içerisinde OTFC kullanan 48 hastanın doldurduğu kaçak ağrı formları kullanılarak 498 adet kaçak ağrı atağı ile ilgili veriler toplandı. Hastaların günlük ortalama 605.2±287.91 µg OTFC kullandığı saptandı. Kaçak ağrı ataklarının %82’si hasta istirahat ederken, %18’i hasta hareket halindeyken oluştu. Kaçak ağrı ataklarının %81.1’inde OTFC kullanımı sonrası ARS ≥3

(OTFC etkili) bulundu. Uygun doz OTFC’nin kaçak ağrı atakları üzerine ortalama 17.7±8.28 dakika içerisinde etki ettiği saptandı. Kaçak ağrı ataklarının %20.5, %43.2 ve %36.3’ünün tedavisinde sırası ile 200 µg, 400 µg ve 800 µg OTFC kullanıldı. Üç hastada (%6.2) titirasyon döneminde saptanan uygun OTFC dozunun üstüne çıkılmak zorunda kalındı. Kaçak ağrı ataklarının tedavisinde tüm OTFC dozlarında yüksek başarı oranı elde edildi. OTFC kullanımını öncesi ve sonrası ölçülen VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Diğer veriler ayrıntılı olarak Tablo 6’da belirtilmiştir.

İdame döneminde OTFC kullanımı sonrası hastaların 6’sında (%12.5) bulantı-kusma, 7’sinde (%14.6) somnolans, 5’inde (%10.4) baş dönmesi, 2’sinde (%4.2) konstipasyon ve 2’sinde (%4.2) baş ağrısına rastlandı. Bu yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada OTFC kullanımı sonlandırılmak zorunda kalmadı. Solunum depresyonu gibi ciddi bir yan etki ile karşılaşılmadı.

Tartışma

Literatürlerde belirtildiği üzere kanser hastalarında kaçak ağrı atakları sıklıkla görülmektedir.^[2,6,9] Portenoy ve ark.^[2] yapmış oldukları çalışmada bizim ça-

Tablo 6. OTFC idame dönemi verileri

	200 µg OTFC	400 µg OTFC	800 µg OTFC
Kullanılan kaçak ağrı atağı	102 adet	215 adet	181 adet
Başarılı olunan kaçak ağrı atağı	83 adet (%81.3)	178 adet (%82.8)	143 adet (%79.0)
Ağrı Rahatlama Skoru	3.10±0.74	3.17±0.78	3.13±0.80
OTFC kullanımı öncesi VAS	7.14±1.09	7.24±0.93	7.45±1.05
OTFC kullanımı sonrası VAS	3.41±1.09	3.34±1.06	3.65±1.14

Değerler ortalama±standart sapma veya kaçak ağrı atağı sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir.

lişmamıza benzer olarak kanser hastalarında %64 oranında kaçak ağrı atağı olduğunu saptamışlardır. Kronik kanser ağrısı iyi düzeyde kontrol edilen hastalarda bile kaçak ağrı atakları atlanmakta ve tedavisinde yetersiz kalınmaktadır.^[9,10] Taylor ve ark.^[5] kaçak ağrı ataklarının hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olduğunu ve etkin bir kaçak ağrı tedavisinin hasta yaşam kalitesini arttırdığını bildirmiştir. Bu nedenle kanser hastalarında kaçak ağrı dikkatle sorgulanmalı ve tedavisine gereken önem verilmelidir. Çalışmamızda oral yoldan YSM kullanan hastalarda kaçak ağrı atağı sıklığı TDF kullanan hastalara oranla daha yüksek saptandı. TDF kullanan hastalarda kaçak ağrı ataklarının daha az görülmesini TDF'in göreceli olarak daha dengeli bir plazma ilaç düzeyi sağlamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.^[11,12] Fakat çalışmamızda TDF kullanan hastalarda da %57.6 gibi yüksek bir oranda kaçak ağrı ile karşılaşıldı.

Kaçak ağrı atakları şiddetli, hızlı başlangıçlı ve kısa süreli olmaktadır.^[13] Biz de çalışmamıza dahil edilen hastalarda kaçak ağrı ataklarını kısa süreli ve kaçak ağrı atağı sırasında ortalama VAS skorlarını 7'nin üstünde bulduk. Kaçak ağrı ataklarının tedavisi için farklı ajanlar kullanılabilir. Son dönemlerde kullanımı yaygınlaşan OTFC'nin birçok araştırmada kaçak ağrı tedavisi için etkin bir ilaç olduğu gösterilmiştir.^[14-16] OTFC'nin kaçak ağrı ataklarında kullanılan diğer ajanlar ile de karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Coluzzi ve ark.^[17] yapmış oldukları çok merkezli çalışmada kaçak ağrı atakları tedavisi için kullanılan diğer bir ajan olan hızlı salınımlı morfin sülfat ile OTFC'yi karşılaştırmışlar ve OTFC'yi daha etkin bulmuşlardır. Ayrıca, bu çalışmada OTFC kullanılan hastalarda ağrı şiddetinde rahatlama hızlı salınımlı morfin kullanan hastalara göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Farrar ve ark.^[10] 93 hasta ile yapmış oldukları çalışmada OTFC kullanımı sonrası plaseboya oranla ağrı şiddetinde anlamlı ölçüde azalma saptadıklarını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda 4 hasta hariç tüm hastalarda kaçak ağrı ataklarının tedavisinde OTFC'nin etkin ve yeterli olduğunu saptadık. 498 kaçak ağrı atağının %81.1'inde uygun doz OTFC kullanımı sonrası ARS'yi 3'ün üstünde bulduk ve VAS skorlarında anlamlı ölçüde azalma olduğunu gördük. Burton ve ark.^[18] 39 hasta ile yaptıkları çalışmada, OTFC kullanımı öncesi ve sonrası ortala-

ma ağrı şiddetini sırası ile 9.0 ± 1.2 ve 3.0 ± 1.4 saptayarak ve bizim çalışmamıza benzer olarak ağrı şiddetinde OTFC kullanımı sonrası anlamlı ölçüde azalma olduğunu bulmuşlardır. Payne ve ark.^[19] yaptıkları çalışmada, OTFC kullanarak 38595 kaçak ağrı epizodunun %92'sini başarıyla tedavi ettikleri çalışmada, OTFC'nin uzun süreli kullanımda da etkin-güvenli olduğunu belirtmişlerdir. Kaçak ağrı ataklarının tedavisinde kullanılan ilacın kaçak ağrı şiddeti azaltma gücü kadar hızlı etki göstermesi de önemlidir. OTFC lipofilik olması sayesinde oral mukozadan emilim için uygun bir yapıya sahiptir, bu sayede hızla emilerek kana karışmakta ve kaçak ağrı üzerine etkisini hemen göstermektedir.^[20] Cleary ve ark.'nın^[21] bildirdiği çalışmada, OTFC'nin postoperatif ağrı üzerine 5 dakika gibi kısa bir sürede etki ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, literatürde OTFC'nin hızlı salınımlı morfin ile karşılaştırıldığında kaçak ağrı atağına daha hızlı etki gösterdiği belirtilmektedir.^[20] Valentín Maganto ve ark.^[15] 174 hasta ile yaptıkları çalışmada, OTFC'nin kaçak kanser ağrısı üzerine ortalama 12.7 ± 11.4 dakika içerisinde etki ettiği saptamışlardır. Biz de çalışmamızda benzer olarak OTFC'in ortalama 17.7 ± 8.28 dakika gibi kısa bir sürede etkisini gösterdiğini bulduk.

Kaçak ağrı ataklarının OTFC ile etkin bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için uygun dozun titre edilerek bulunması gerekmektedir. Başlangıç OTFC dozu olarak genellikle 200 µg veya 400 µg fentanil içeren preparatlar önerilmektedir.^[14,20,22] Biz de çalışmamızda titrasyon dönemine 200 µg fentanil içeren OTFC preparatları ile başladık. Hastalar titrasyon döneminde birer gün ara ile poliklinik kontrolüne çağrıldıkları için yetersiz ağrı kontrolü halinde kullanılan OTFC dozu hemen yükseltildi. Çalışmamızda bir kaçak ağrı atağı için kullanılan maksimum OTFC dozunu 800 µg ile sınırlandırdık ve hastaların sadece %7.7'sinde kaçak ağrı ataklarının kontrolü başarısızlıkla sonuçlandı. Literatürde 1600 µg gibi daha yüksek dozlara da güvenle çıkılabileceği belirtilmektedir.^[22] Titrasyon döneminin dikkatli yapılması, daha etkin bir kaçak ağrı kontrolü sağlamak ve gereksiz yere daha yüksek doz opioid kullanımını önleyebilmektedir. İdame döneminde kaçak ağrı epizotlarının tedavisindeki yüksek başarı oranlarını uygun bir titrasyon dönemi yapılmasına borçlu olduğumuzu düşünmekteyiz. İdame döneminde sadece 3 hastada titrasyon döneminde uygun görü-

len OTFC dozunun üstüne çıkılmak zorunda kalındı. Eğer izlem süremiz daha uzun olsaydı idame döneminde diğer çalışmalarda belirtildiği gibi daha çok hastada doz artırımı yapmak zorunda kalacağımızı düşünmekteyiz.^[19] Bu yüzden idame döneminde de yeterli kaçak ağrı kontrolü sağlana bilmesi için doz artırımı gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Opioid toleransı olan hastalarda OTFC kullanımı sonrası çok ciddi yan etki ile karşılaşmadığı ve hasta uyumunun iyi olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir.^[15,16,19] Payne ve ark.'nın^[19] yapmış olduğu çalışmada sadece hastaların %4'ü yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kaldı. Bulantı, somnolans ve baş dönmesi bildirilen en sık yan etkilerdir.^[10,19,23,24] Bizde çalışmamızda hastaların yaklaşık %10'unda bulantı-kusma, baş dönmesi, somnolans ve %5'den daha az oranda da baş ağrısı, konstipasyon gördük. Bu yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada OTFC kullanımını durdurmak zorunda kalmadık.

Sonuç olarak, kanser hastalarında kaçak ağrı ataklarına sık rastlanmaktadır ve yeterli düzeyde tedavi edilebilmesi gerekmektedir. Kaçak ağrı ataklarının tedavisi için OTFC etkin ve güvenli bir ajandır. Fakat titrasyon dönemi ile uygun OTFC dozunun saptanması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94(3):832-9.
2. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41(3):273-81.
3. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology (Williston Park)* 1989;3:25-9.
4. Lecybyl R, Hanna M. Fentanyl buccal tablet: faster rescue analgesia for breakthrough pain? *Future Oncol* 2007;3(4):375-9.
5. Taylor DR, Webster LR, Chun SY, Reinking J, Stegman M, Shoemaker S, Impact of breakthrough pain on quality of life in patients with chronic, noncancer pain: patient perceptions and effect of treatment with oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC, ACTIQ). *Pain Med* 2007;8(3):281-8.
6. Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(3):179-83
7. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991;75(2):223-9.
8. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Vlahos L, Tsiatas ML. Oral transmucosal fentanyl citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics. *Drug Deliv* 2006;13(4):269-76.
9. Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines

- for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994;330(9):651-5.
10. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):611-6.
11. Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001;61(15):2289-307.
12. Oztürk T, Karadibak K, Catal D, Cakan A, Tugsavul F, Cirak K. Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer. *Agri* 2008; 20:20-5.
13. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004311.
14. Hanks GW, Nugent M, Higgs CM, Busch MA; OTFC Multicentre Study Group. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med* 2004;18(8):698-704.
15. Valentín Maganto V, Camps Herrero C, Carulla Torrent J, Cassinello Espinosa J, Dorta Delgado J, Jara Sánchez C, et al. Safety and efficacy of oral trans-mucosal fentanyl citrate in the long-term treatment of breakthrough pain in oncology patients: the ECODIR study. [Article in Spanish] *Clin Transl Oncol* 2005;7(5):205-12. [Abstract]
16. Zarth R, Ehmer M, Sittig HB. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain. Results of a non-interventional study (NIS) *Schmerz* 2007;21(6):545-52.
17. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2):123-30.
18. Burton AW, Driver LC, Mendoza TR, Syed G. Oral transmucosal fentanyl citrate in the outpatient management of severe cancer pain crises: a retrospective case series. *Clin J Pain* 2004;20(3):195-7.
19. Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22(1):575-83.
20. Aronoff GM, Brennan MJ, Pritchard DD, Ginsberg B. Evidence-based oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) dosing guidelines. *Pain Med* 2005;6(4):305-14.
21. Cleary JF. Use of oral transmucosal fentanyl citrate as around-the-clock medication in patients with cancer [abstract]. In: 16th annual scientific meeting of the American Pain Society; 1997 Oct; New Orleans, LA. Abstract 606.
22. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999;79(2-3):303-12.
23. Christie JM, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3238-45.
24. Prescribing Information: Actiq® (Oral Transmucosal Fentanyl Citrate). Physicians' Desk Reference®. 58th edition. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.; 2004:1151-5.