

## Nöropatik ağrıda transdermal fentanil kullanımı: Olgu sunumu

Sema Tuncer\*, Ruhiye Reisli\*, İnci Kara\*\*, Şeref Otelcioğlu\*\*

### SUMMARY

#### Transdermal fentanyl for neuropathic pain: A case report.

The mechanisms responsible for neuropathic pain are not fully understood. Most treatment modalities are ineffective or insufficient for this important clinical condition. Better understanding of pain mechanisms and opioid drug action has widened the indications for opioids in pain therapy of non-malignant pain including neurophatic pain. In this report of a female patient with chronic non-malignant neurophatic pain was followed-up for pain and side effects, for approximately fourteen months with the use of transdermal fentanyl (TDF). Pain reduction was good throughout the study. Severe side effects did not occur. TDF was effective and well tolerated in the treatment of chronic neuropathic pain of non-malignant origin.

**Key words:** Chronic non-malignant neurophatic pain, transdermal fentanyl

### ÖZET

Nöropatik ağrıya neden olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu klinik durum için çoğu tedavi modelleri yetersiz kalmaktadır. Opioidlerin etkileri ve ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasından sonra kanser dışı kronik ağrılarda ve nöropatik ağrıda opioidlerin kullanılması yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada, transdermal fentanil (TDF) kullanan kronik non-malign nöropatik ağrılı hasta, ağrı ve yan etki açısından yaklaşık on dört ay boyunca izlendi. Tedavi süresince hastanın ağrısı azaldı ve ciddi yan etki gözlenmedi. TDF kronik non-malign nöropatik ağrı tedavisinde etkin analjezi sağlamak ve oldukça iyi tolere edilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik non-malign nöropatik ağrı, transdermal fentanil

(\*) Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı

(\*\*) Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

#### Başvuru adresi:

Doç. Dr. Sema Tuncer, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, 42080, Konya  
Tel: (0 332) 223 61 09 Faks: (0332) 223 61 84 e-posta: tuncersema@hotmail.com

(\*) Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Department of Algology

(\*\*) Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology

#### Correspondence to:

Sema Tuncer, Assoc. Prof., Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Department of Algology, 42080, Konya, TURKEY  
Tel: (0 332) 223 61 09 Fax: (0332) 223 61 84 e-mail: tuncersema@hotmail.com

## Giriş

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrıdır. Nöropatik ağrıya neden olan mekanizmaların tam olarak anlaşılması nedeni ile nöropatik ağrı tedavisinde antikonvülzanlar, antidepresanlar, lokal anesteziyikler, opioidler gibi ilaçların yanı sıra TENS ve girişimsel yöntemler kullanılmakta, tedavi seçenekleri geliştirilmektedir (Yücel ve Çimen 2005). Buna karşın bu hastalarda halen tam olarak yeterli analjezi sağlanamamakta ve uygun tedavi seçenekleri denenerek bulunmaktadır. Opioidler diğer tedavilere yanıt alınamayan kronik ağrılarda tercih edilmelidir. Opioid ajanlar arasında opioid reseptörlerine affinitesi zayıf olan ve etki mekanizmasında serotonerjik sistemde önemli ortaya konulduktan sonra tramadol hidroklorid, nöropatik ağrıda kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (Yücel ve Çimen 2005). Güçlü bir opioid olan Transdermal fentanil (TDF) kanser ve kanser dışı kronik ağrıda başarı ile kullanılmaktadır (Mystakidou ve ark. 2003). Son yıllarda nöropatik ağrıda da kullanımı ile ilgili raporlar sunulmuştur. (Dichenson ve Suzuki 2005, Dellempin ve ark. 1998).

Bu sunuda, nöropatik ağrısı nedeniyle antikonvülzan, antidepresan ve zayıf opioid kullanan, fakat ağrıları geçmeyen bir olguda kullandığımız transdermal fentanil ile ilgili deneyim sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

Tüm vücudunda yaygın ağrı nedeni ile Nisan-2004 tarihinde Ağrı Polikliniğine başvuran, işitme azlığı nedeniyle kendisi ile iletişim kurulamayan 29 yaşındaki (boy:1.66, kilo:67) kadın hastanın öyküsü ailesinden alındı. Normal doğum ve normal bebeklik dönemi geçiren hastanın 9 yaşında iken ayaklarında ağrı, kasılma ve işitmede azalma başlamış ve şikayetleri giderek artmış. 15 yaşındaki kız kardeşinin de benzer yakınmalar ile kaybedilmesi, laktik ve pirüvik asit yüksekliğinin saptanması sonucu başvurduğu merkezde klinik olarak mitokondrial sitopati düşünülmüş, fakat 1996 yılında yapılan kas biyopsisi tanıyı desteklememiştir. Takibimizde olduğu dönemde 2005 yılında başvurdukları başka bir merkezde sol süperfisial peroneal sinir ve peroneus brevis kas biyopsisi yapılmış ve bu biopsi sonucunda ise mitokondrial sitopati düşündürülen bulguya rastlan-

mamış, kronik nörojenik değişiklikler gösteren kas biopsisi ve ağır derecede lif kaybı ve aktif aksonal dejenerasyon gösteren liflerle karakterize sinir biopsisi olarak rapor edilmiş. 2005 yılında yapılan EMG'sinde ise alt ekstremitelerde motor ve duysal, üst ekstremitelerde duysal polinöropati mevcuttu.

Özellikle ellerinde ve ayaklarında daha fazla olmak üzere tüm vücudunda sürekli yanma ve sızlama tarzında ağrı tanımlayan, elleri ve ayaklarında ise zaman zaman ortaya çıkan kısa süren keskin, delici ve batıcı bir ağrıdan yakınan ve işitmesi gün geçtikçe azalan olgunun yakınlarının da ifadesine göre bu ağrılarının sıklığı ve şiddeti son zamanlarda daha da artmış uyku düzeni bozulmuştu. İşitme kaybı nedeni ile tam kooperasyon kurulamayan ve aynı zamanda kendisine dokunulmasına izin vermediği için yeterli muayene edilemeyen olguda, el ve ayakların da simetrik ve distal yerleşimli eldiven ve çorap tarzı yayılım gösteren bölgede, elbisenin etkilenen bölge ile teması veya hafif mekanik uyarılarla ağrısı oluyor, dokunduğunda veya özellikle elleri herhangi bir yere dokunduğunda şiddetli ağrı duyuyor ve bağırma-ya başlıyordu.

Yaklaşık 2 ay önce kasılmaları artması ve ağrılarının başlaması nedeni ile başvurduğu bir merkezde, ne kadar süredir kullandıklarını net olarak hatırlamadıkları ama uzun süre kullandıklarını ifade ettikleri oral baklofen 60mg/gün (Lioresal tb, Novartis), klonazepam 4mg/gün (Rivotril tb, Roche) kesilerek valproat sodyum 500mg/gün (Depakin Chrono BT tb) ve gabapentin 900 mg/gün (Neurontin tb, Pfizer) başlanmış. Aynı zamanda psikiyatri kliniğince de değerlendirilerek venlafaksin 150 mg (Efexor kap, Wyeth) başlanan ve gabapentin dozu yavaş yavaş artırılarak 3600 mg/gün çıkarılan olgunun ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala, VAS=3-4 iken, yaklaşık 15 gündür ağrıları artmış. Düzenli aralıklarla olmamakla birlikte 4 gündür her gün 250-300 mg tramadol hidroklorid kapsül (Contramal, Abdi İbrahim) alan olgu, ağrısını VAS=10 olarak değerlendirdi.

Kliniğimizde yukarıda belirtilen kullandığı ilaçlarına ilave olarak transdermal fentanil (TDF) 25mg/st (Duragesic, Jansen-Cilag) başlandı ve venlafaksin dozu (225 mg/gün) artırıldı. İki gün sonraki kontrolünde ağrılarının azalması (VAS=6) fakat yeterli analjezi sağlanamaması nedeni ile TDF 50mg/st'e çıkarıldı ve yeterli analjezi sağlandı (VAS 3-4). Tramadol kapsül kullanımı kesile-

rek, gabapentin kullanımına devam edildi. Olgu ağrısının şiddetini “artık kabul edilebilir sınırlarda” ve “kaşık tutabildiğim için yemeğimi yiyebiliyorum” diye ifade etti. Yine kendisi ve yakınlarının ifadesine göre, gece uykularının düzenli olduğu, ağrılarının el ve ayakları dışında kalmadığı, özellikle el ve ayaklarında çorap ve eldiven bölgesinde yanmanın devam ettiği ve dokunulduğunda veya bir şey tuttuğunda ağrı hissettiği ama eskisi kadar şiddetli olmadığı şeklindeydi. Konstipasyon dışında herhangi bir yan etki gözlenmedi. İlk ay her hafta daha sonra ise ayda bir düzenli aralıklarla ağrı kontrolü yapılan hastanın 10 ay sonra ağrıları arttı (VAS=8) ve TDF dozu 75 mg/sa yükseltildi. Doz yükseltildikten sonra VAS=1-2 olan ve bazı günlerde ağrısının hafif arttığını o zamanlarda da 20-25 damla tramadol (100 mg/ml, Contramal, Abdi İbrahim) aldığıında rahatladığı söyleyen hasta düzenli olarak belli aralıklarla izlendi. TDF başlamadan önce ve daha sonra yapılan laboratuvar incelemelerinde hemogram değerleri normal olan hastanın, biyokimya değerlerinde ise SGOT, SGPT ve LDH değerleri laboratuvar normal değerlerinin hafif üzerinde fakat stabil seyrettiği için tedavi protokolü değiştirilmedi. Tanısına bağlı olarak diğer sistem tutulumları, özellikle de kardiyovasküler sistem tutulumuna özgü semptomları başlayan hasta, TDF kullanımından yaklaşık 14 ay sonra kaybedildi.

## Tartışma

Nöropatik ağrısı nedeniyle antikonvülsan, anti-depresan ve zayıf opioid kullanan, fakat ağrıları geçmeyen olguda transdermal fentanil ile yeterli analjezi sağlandı ve konstipasyon dışında bir yan etki gözlenmedi.

Kalıtımsal veya edinsel olan mitokondriyal hastalıklarda mitokondri disfonksiyonu vardır ve defektif mitokondrielerin oranı arttıkça patolojik bulgular artmakta ve sadece kas dokusu değil hemen hemen bütün sistemler etkilenmektedir. En sık etkilenen dokular, enerjiye en çok gereksinimi olan iskelet kası, düz kas, kalp kası, retina ve beyindir. Kas güçsüzlüğü değişik derecelerde olabilir. Diğer sistem tutulumları da kendine özgü bulgular verir (endokrin sistem, kardiak ve renal tutulum sıktır). Kas biyopsisinde “ragged red” liferinin bulunması, enzim histokimyası ile mitokondriyal agregatların varlığı veya sitokram oksidaz üretiminin olmamasının gösterilmesi genel olarak bu grup hastalığın tanınmasına yardımcı olur. Ancak bazı durumlar-

da bu histopatolojik bulgular bulunmayabilir. Bugün için kesin tedavi söz konusu değildir. Epilepsi için tedavi, pitoz cerrahisi, işitme cihazı, beslenmenin düzenlenmesi ve ağrı tedavisi gibi semptomlara yönelik tedavi uygulanmalıdır (Vankoningsloo ve ark. 2005, Rollins ve ark. 2001). Bu olguda da kesin tanı konulamadı ve semptomlara yönelik tedavi uygulandı.

Antiepileptik ilaçlardan, gabapentin, iyi etkinliği ve tolerabilitesi nedeniyle nöropatik ağrıda kullanılmaktadır. Gabapentin distezi, hiperaljezi ve alodiniyi etkin şekilde azaltmaktadır (Backonja ve Glanzman 2003). Aynı zamanda nöropatik ağrıda gabapentin ile opioid birlikte kullanıldığında opioid ihtiyacını azaltmaktadır (Berger ve ark. 2003) Antidepresanlar içerisinde trisiklik antidepresanlar nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta, fakat antikolinergik ve antihistaminik etkileri nedeni ile belirgin yan etkiler otaya çıkmaktadır (Sindrup ve Jensen 2000). Kimyasal yapı olarak diğer antidepresanlardan farklı bir yapıya sahip olan, hem serotonin, hemde noradrenalin geri alınımını inhibe eden venlafaksinin nöropatik ağrıda olumlu etkileri bildirilmiştir (Yücel ve ark. 2005, Lang ve ark. 1996). Antikonvülzan olarak gabapentin kullanan bu olguda antidepresanlar içerisinde venlafaksin tercih edildi.

Opioidler uzun yıllar akut ağrı ve kanser ağrısında başarı ile kullanılırken, opioidlerin etkileri ve ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasından sonra kanser dışı kronik ağrılarda ve nöropatik ağrıda opioidlerin kullanılması önerilmiştir (Dichenson ve Suzuki 2005). Non-opioid analjeziklere cevap vermeyen kronik ağrılı olgularda, opioidlerin başarı ile kullanıldığını gösteren çalışmalar yayınlanmış, son yapılan bir meta analizde de olumlu etkileri gösterilmiştir (Akkaya ve ark. 2005, Allan ve ark. 2005, Altier ve ark. 2005, Eisenberg ve ark. 2005, Dellemjin ve ark. 1998). Tramadol zayıf bir opioiddir ve aynı zamanda hem serotonin, hemde noradrenalin geri alınımını inhibe etmektedir ve nöropatik ağrıda etkinliği çalışmalarla desteklenmiştir (Harati ve ark. 2000, Sindrup ve ark. 1999). Kronik ağrı tedavisinde güçlü opioidler içerisinde ise yavaş salınımlı opioidler tercih edilmeli ve mutlaka bu olgular yakın izlem altında tutulmalıdır (Kalso ve ark. 2003). Gece ve istirahat ağrılarının daha iyi olması ve daha az konstipasyon izlenmesi nedeni ile hastalar, yavaş salınımlı opioidler içerisinde TDF'yi oral morfine tercih etmektedirler (Allan ve ark. 2005). Antidepresan, antikonvülzan ve zayıf opioid kullan-

masına rağmen yeterli analjezi sağlanamayan olguda güçlü bir opioid kullanılması karar verildi ve daha iyi tolere edeceği düşünülerek TDF tercih edildi.

Kronik ağrılı hastalarda yaşam kalitesi de bozulmaktadır. Milligan ve ark. nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada kanser dışı kronik ağrılı hastaların %86'sı TDF'i, daha önce uygulanan analjeziklere tercih etmişler ve yaşam kalitelerinin arttığı gözlenmiştir (Milligan ve ark. 2001). Başka bir çalışmada ise TDF'in psikolojik ve bilişsel faktörleri etkilemediği, hastaların rahatça araba kullandıkları rapor edilmiştir (Sabatowski ve ark. 2003). Olgunun kendisi ve özellikle yakınları tedavi sonrası uykularının daha düzenli olduğunu, çok kısa mesafede olsa biraz yürüyebildiğini, kendisinin yemeğini yiyebildiğini ifade etmişlerdir.

Kronik ağrı hastalarına opioid tedavisi başlamanın önündeki en önemli engel, ilacın kötü veya yanlış kullanıma potansiyelidir. Uygunsuz opioid kullanım riskini en aza indirmek için tedavi hedefleri ve takip kriterlerine uygun davranmak, tedavi etkinliğini düzenli kontrollerle takip etmek gerekir. Özellikle oluşabilecek yan etkiler (bulantıkusma, kabızlık, sedasyon, tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık) kronik ağrıda opioid tedavisi uygulamasını kısıtlamaktadır. Kanser dışı kronik ağrılı hastalarda opioid kullanımına bağlı yan etki gelişme insidansı %17-57 olarak rapor edilmiştir ve opioid kullanımına bağlı en çok korkulan, solunum depresyonu, ciddi depresyon ve psikolojik bağımlılık gibi yan etkiler gözlenmemiştir (Dellemijn ve ark. 1998, Zenz ve ark. 1992). En sık rastlanan yan etkiler bulantı, konstipasyon ve somnolansdır (Milligan ve ark. 2001). Dellemijn ve ark. yaptığı, kanser dışı nöropatik ağrılı 48 olgulu bir çalışmada TDF kullanımına bağlı %36 olguda yan etki gelişmiş ve en sık sedasyon, bulantı ve konstipasyon izlenmiştir. (Dellemijn ve ark. 1998). Bu hastalarda ilk 12 haftada hiç tolerans gelişmezken, sadece bir hastada iki yıllık izlemde tolerans gözlenmiştir. Daha önceden opioidler ile fiziksel-psikolojik bağımlılık öyküsü olmayanlarda tolerans gelişme olasılığı çok düşüktür (Moulin ve ark. 1996, Winkelmuller ve ark. 1996). Bu olgu da ise yan etki olarak sadece konstipasyon izlendi ve tolerans gelişmedi.

Antidepresan antikonvülzan ve zayıf opioid kullanılmasına rağmen analjezi sağlanamayan olguda, TDF eklenmesi ile yeterli analjezi sağlandı. Diğer

tedavilere yanıt alınamayan nöropatik ağrılı hastaların ağrı tedavisinde, TDF'in dikkatli hasta seçimi ve disiplinli bir izlem ile kullanılabilceği kanısındayız.

## Kaynaklar

- Akkaya T, Sayin M, Gumus H: The use of transdermal fentanyl in chronic non-malignant pain *Agri* 2005 1: 39-44.
- Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2484-2490
- Altier N, Dion D, Boulanger A, Choiniere M: Management of chronic neurophatic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain* 2005; 4: 354-369.
- Backonja M, Glanzman RL: Gabapentin dosing for neurophatic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104
- Berger A, Dukes E, McCarberg B, Liss M, Oster G: Change in opioid use after the initiation of gabapentin therapy in patients with postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 2003; 25: 2809-2821.
- Dellemijn PL, Van Duijn H, Vanneste JAL: Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neurophatic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 220-229.
- Dichenson AH, Suzuki R: Opioids in neurophatic pain: clues from animal studies. *Eur J Pain* 2005; 9: 113-116.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB: Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neurophatic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 22: 3043-3052.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, Cornblath D, Olson WH, Kamin M: Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetich neurophaty. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 65-70
- Kalso E, Allan L, Dellemijn PL, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, Perrot S, Plaghki LH, Zenz M: *Eur J Pain* 2003; 5: 381-386.
- Lang E, Hord A, Denson D: Venlafaxine hydrochloride (effexor) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeurophathy. *Pain* 1996; 68: 151-155.
- Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress HG, Adriaansen H, Moulin D, Jarvimaki V, Haazen L: Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain* 2001; 4:197-204.
- Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147.
- Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Mavromati A, Smyrniotis V, Georgaki S, Vlahos L: Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain* 2003; 6: 298-306.
- Rollins S, Prayson RA, McMahon JT, Cohen BH: Diagnostic yield muscle biopsy in patients with clinical evidence of mitochondrial cytopathy. *Am J Clin Pathol* 2001; 3: 326-330.
- Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L: Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 1: 38-47.
- Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.

- Sindrup SH, Jensen TS: Pharmacological treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 915-920.
- Vankoningsloo S, Piens M, Lecocq C, Gilson A, De Pauw A, Renard P, Demazy C, Houbion A, Raes M, Arnould T: Mitochondrial dysfunction induces triglyceride accumulation in 3T3-L1 cells: role of fatty acid beta-oxidation and glucose. *J Lipid Res* 2005; 6: 1133-1149.
- Winkelmuller M, Winkelmuller W: Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85: 458-467.
- Yücel A, Çimen A: Neuropathic pain: mechanisms, diagnosis and treatment. *Ağrı* 2005; 17: 5-13.
- Yücel A, Ozyalcın S, Talu GK, Kızıltan E, Yücel B, Andersen O:K, Nielsen-Arendt L, Disci R. The effect of venlafaxine ongoing and experimentally induced pain in neurophatic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9: 407-416.
- Zenz M, Strumpf M, Tryba M: Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 2: 69-77.