

Akciğer kanserli hastaların ağrılarının tedavisinde transdermal fentanil ve yavaş salınımlı morfinin karşılaştırılması

Tülün Öztürk*, Kaan Karadibak*, Deniz Çatal*, Aydan Çakan**, Fevziye Tugsavul**, Kadri Çırak**

ÖZET

Akciğer kanserli hastaların ağrılarının tedavisinde transdermal fentanil ve yavaş salınımlı morfinin karşılaştırılması
AMAÇ: Randomize ve kontrollü olan bu çalışmanın birincil amacı, akciğer kanserine bağlı kronik ağrılı olgularda, TDF ile YSM' in erken dönem analjezik etkinliklerinin ve ikincil amacı ise yan etkilerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ-YÖNTEM: Dünya Sağlık Örgütü' nün önerdiği basamak tedavisine göre 3. basamak tedaviyi gerektiren 50 kronik akciğer kanserli hasta, 15 günlük çalışma süreci için ya transdermal fentanil (Grup F, n=25) ya da yavaş salınımlı oral morfin (Grup M, n=25) aldı. Olgular sayısal sıralamalı ağrı skorları ve performans durumlarının yanısıra, konstipasyon, bulantı-kusma, hipoventilasyon, idrar retansiyonu ve ürtiker gibi ilaç yan etkileri açısından da günlük olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Gruplar arasındaki başlangıç ağrı skorları benzerdi ($p>0.05$) Yedinci ve 15. günlerdeki ağrı skorları, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında Grup F ve Grup M olgularında anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen ($p>0.001$), gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$). Grup M ile karşılaştırıldığında, konstipasyon sıklığı Grup F' de anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla, 14 olgu, %64 ve 6 olgu, %27) idi ($p=0.03$). Bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve ürtiker görülme sıklıkları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p>0.05$). Hiç bir olguda hipoventilasyon gelişmedi.

SONUÇ: Akciğer kanserine bağlı kronik ağrılarının giderilmesinde, hem transdermal fentanil hem de yavaş salınımlı morfin güvenli ve etkili analjezi sağlamaktadır. Ancak TDF, anlamlı olarak daha az konstipasyona neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser ağrısı, transdermal fentanil, yavaş salınımlı morfin.

SUMMARY

Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer

Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer
AIM: The aim of this randomized and controlled trial was to evaluate the analgesic efficacy of trans-dermal fentanyl (TDF) and sustained-release oral morphine (SRM) primarily and their side effects secondarily, in patients with chronic lung cancer-related pain.

MATERIAL-METHODS: According to three step analgesic guidelines recommended by the World Health Organization, 50 chronic lung cancer patients requiring third line therapy were enrolled and received either TDF patch (Grup F, n=25) or SRM per orally (Grup M, n=25) for 15 days. Patients were assessed in view to numeric rating scale of their pain, as well as the drugs' side effects like constipation, nausea-vomiting, urinary retention and urticaria, hypoventilation.

RESULTS: Pain scores were similar for both groups at the beginning ($p>0.05$). While significantly lower pain scores were achieved on the 7th and 15th days compared to those of initial values in Group F and Group M patients ($p<0.001$); these decreases did not reach statistical significance between the groups ($p>0.05$). Compared to Group M, constipation was significantly lower in Group F (14 patients and 64% vs. 6 patients and 27%, respectively) ($p=0.03$). However, the frequencies of nausea-vomiting, urinary retention and urticaria were different between the groups ($p>0.5$). None of the patients developed hypoventilation.

CONCLUSION: Both TDF and SRM are safe and effective analgesics for the management of chronic cancer pain. However, TDF is associated with significantly less constipation rate than that of with SRM.

Key words: Cancer-related pain, transdermal-fentanyl, sustained-release oral morphine.

* İzmir Suat Seren Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir

**İzmir Suat Seren Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

Başvuru Adresi:

Yard. Doç. Dr. Tülün Öztürk
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak. Merkez Mah. 45020 Manisa - Turkey
E-posta: ozturktulun@yahoo.com
Tel.: 0.236 232 31 33 / 234

* Department of Anaesthesiology, Dr. Suat Seren Teaching and Research Hospital, Izmir

** Department of Chest Diseases, Dr. Suat Seren Teaching and Research Hospital, Izmir

Correspondence to:

Tülün Öztürk, Assistant Professor
Tel.:+90.236 232 31 33 / 234
Email: ozturktulun@yahoo.com

Başvuru tarihi: 05.05.2007, Kabul tarihi: 15.07.2008

Giriş

Kanser ile ilişkili ağrının kontrol edilmesi hastaların yaşam kalitelerini olumlu yönde etkilemesi açısından önemlidir. İleri evre akciğer kanserli olgularda ortalama %72 (57-84) sıklığında şiddetli ağrı görülmektedir. Bu ağrıların en önemli birkaç nedeni, kemik metastazları, epidural spinal kord kompresyonu veya brakial pleksopatidir (Bonica J, 1985).

Analjezik kullanımının prensipleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından iyi tanımlanmıştır. Oral yol ile morfin kullanımı, DSÖ'nün 3. basamak tedavisinde orta veya ciddi kanser ağrısının giderilmesinde, DSÖ ve Avrupa Palyatif Bakım Derneği (European Association for Palliative Care, EAPC) tarafından ilk seçenek olarak önerilmektedir (Hanks ve ark. 2001, World Health Organization, 1996). Bu, morfinin klinik üstünlüğünden değil, halen kullanımda var olmasından ve maliyet özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Muijsers ve ark. 2001, Southam ve ark. 1995). Ancak, son zamanlardaki kontrollü çalışmalarda transdermal preparatların yan etkilerinin daha az olduğu ve bunun hastanın hem yaşam kalitesi, hem de maliyet çalışmalarına olumlu yansıdığı gözlenerek, transdermal fentanil (TDF) ilk olarak tercih edilebilmektedir (Ripamonti ve ark. 2006, Seventer ve ark. 2003).

Literatürde, kronik kanser ağrısının tedavisinde yavaş salınımlı morfin (YSM) ile TDF' in karşılaştırıldığı kontrollü ve randomize çalışmalar sınırlıdır. Çeşitli organ kanserlerine bağlı kronik ağrılarda. Ancak, TDF in daha az sedasyona ve konstipasyona neden olduğu bildirilmiştir (Muijsers ve ark. 2001, Ahmedzai ve ark. 1997, Wong ve ark. 1997).

Randomize ve kontrollü olan bu çalışmanın birincil amacı, akciğer kanserine bağlı kronik ağrılı olgularda, TDF ile YSM' in erken dönem analjezik etkinliğinin karşılaştırılması, ikincil amacı ise yan etkilerin (hipoventilasyon, bulantı-kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, kaşıntı-ürtiker) değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot

Hastane etik kurulunun onayı alındıktan sonra, kliniklerden ağrı polikliniğimize yönlendirilen hastalar, hasta onam belgeleri alınarak değerlendirildi. Histolojik olarak doğrulanmış akciğer kanseri tanılı, DSÖ'nün önerdiği basamak tedavisine

göre tramadol ve adjuvan analjezikler kullanılmasına rağmen 3. basamak tedaviyi gerektiren ve öngörülen yaşam süreleri en az 3 ay olan 62 olgu çalışmaya alındı. Karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında bozukluğu (karaciğer enzimlerinde yükselme veya kreatinin > 2.0 mg/L)(n=6), kalp yetmezliği (klinik, radyolojik ve/veya ekokardi-yografik tanı)(n=4), opioid bağımlılığı veya alerjisi, algılama fonksiyonlarında bozukluk(n=1) ve herhangi bir nedenle oral ilaç alamayan (n=1) olgular çalışma dışı bırakıldılar. Solunum sayısının dakikada sekizin altına düşmesi, sözlü uyarılara yanıtızsızlık, aşırı uykusuzluk, cerrahi tedavi veya kemoterapi uygulanması, fentanil flasterlerinin etkin kullanılamaması (örn. flasterin yerinden ayrılması), çalışma dışı bırakılma kriteri olarak kabul edildi.

Olguların kendilerine özgü yeterli analjezi sağlayacak opioid gereksinimleri, almakta oldukları tramadol ve ani ağrı artışındaki ilaç dozu (10 mg. morfin hidroklorür, subkutan) dikkate alınarak belirlendi. Doz ayarlaması, üretici firmanın önerdiği standart doz çevirim tablosuna uygun olarak hesaplandı (ABPI Data Sheet Compendium. 1995). Buna göre, kullanılmakta olan her 300-400 mg oral günlük tramadol dozu için 25 µg/saat TDF veya 60 mg YSM, 500-600 mg oral günlük tramadol dozu için ise 50 µg/saat TDF veya 120 mg YSM başlanması öngörüldü.

Kliniklerden ağrı polikliniğine yönlendirilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan olgular kura çekilerek 2 gruba ayrıldı: Grup F:TDF grubu (n=25). Fentanil flasteri yapıştırıldı. Grup M: YSM grubu (n=25). Oniki saat ara ile yavaş salınımlı oral morfin sülfat verildi.

Grup F' de, TDF flasteri (Duragesic® 25, 50, 75, 100 µg/saat, Janssen - Cilag, Belçika) olguların göğüs, omuz ya da kolundaki kılsız bir bölgeye yapıştırıldı ve 15 gün süresince, her 3 günde bir değiştirildi. Flasterin yenilenmesi sırasında, klinik yanıtı uygun olarak, fentanil dozu ya artırıldı ya da aynı doz devam ettirildi. Başlangıç dozunun yetersizliği halinde, doz ayarlamasına en erken 3. günde, daha sonraki günlerde ise en erken 6. günde izin verildi. Grup M olgularına ise 12 saat ara ile oral yoldan YSM (M-ESLON® 10, 30, 60, 100 mg mikropellet kapsül, Nobel) başlandı. Olgularda ağrı etyolojisi ayırımına gidilmedi.

Tüm hastaların, tedavi başladıktan sonra en az ilk 7 gün yatarak izlenmesi sağlandı. Çalışma süre-

since olguların ağrıları ve klinik durumları, yatan hastalarda günlük visit sırasında, evinde tedavi gören hastalarda ise şikayeti olması durumunda kliniğe telefon etmeleri veya çalışmayı yürüten hekimlerden birinin, en geç 3 günde bir hastaları araması ile takip edildi. Ağrı tedavisinin yeterliliği “Numeric Rating Scale” (NRS) ile değerlendirildi (0= Hiç ağrı yok, 10= Dayanılmaz şiddette ağrı). Çalışma boyunca, her iki gruptaki hastaların ani ağrı artışı durumunda ilaç gereksinimleri, subkütan uygulanan 10 mg morfin hidroklorür enjeksiyonları ile karşılandı. NRS > 3 olması veya günde 3 kez ek morfin uygulanması doz artırılması endikasyonu olarak kabul edildi. Her iki grupta da yeni doz, ani ağrı artışında uygulanan morfin dozunu da içerecek şekilde %50 oranında artırılarak belirlendi, ancak doz aralıkları çalışma boyunca değiştirilmedi. Tedavi sonunda, kullanılmakta olan morfin ve fentanil miktarı, dozu artırılan olgu sayısı, dozu artırma sayısı, ilaç yan etkileri (hipoventilasyon, bulantı-kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, kaşıntı, ürtiker) ve günlük aktivite skoru değerlendirildi.

Dakika solunum sayısının 8'in altında olması hipoventilasyon olarak değerlendirildi ve uygulanan doz azaltılarak olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların bulantı-kusma yakınmaları, bulantı-kusma skoru (BKS) ile değerlendirildi (1=Hiç bulantı yok, 2=Hafif bulantı var, 3=Ciddi bulantı var, 4=Kusma var.). Ciddi bulantı veya kusma varlığında (BKS > 2) anti-emetik olarak ondansetron ile tedaviye başlandı ve çalışma boyunca sürdürüldü. Haftada 3 den daha az sıklıkta katı feçes çıkarılması, konstipasyon olarak değerlendirildi ve bu olgulara laksatif ajanlardan bir veya birkaçı başlanarak çalışma bitimine kadar sürdürüldü. Kaşıntı ve/veya ürtiker varlığında, anti-histaminik bir ajan başlandı ve çalışma sonuna kadar sürdürüldü. İdrar retansiyonu kaydedildi.

Olguların günlük aktivite durumu; DSÖ nün kabul ettiği performans değerlendirme skalası olan “Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scale” (0=Tam aktif; 1= Sınırlı fiziksel aktivite, hafif ev işleri yapabiliyor; 2=Kendi gereksinimlerini karşılayabiliyor, ve gününün yarısına yakını oturarak veya yatarak geçiyor. 3= Kendi gereksinimlerini karşılayabiliyor ve gününün yarısından fazlasını oturarak veya yatarak geçiyor. 4=Tamamen yatağa veya sandalyeye bağımlı) ile değerlendirildi (WHO handbook, 1979).

Evine taburcu edilmiş olan olgularda, çalışma ve-

lerini günlük kaydedebilecekleri dökümantasyon kendileri veya yakınlarına verilerek, düzenli olarak kaydetmeleri ve şikayetleri halinde telefon ile bağlantı kurmaları istendi. Olguların kaydedilmiş günlük verileri, tedavinin başında ve sonunda olmak üzere iki kez değerlendirildi. Tüm olguların analjezik ve adjuvan ilaçlarını düzenli almaları sağlandı. Çalışma süresince olgulara hiç bir invaziv girişimde bulunulmadı.

Çalışma verileri, “Statistica for Windows 6.0” paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı veri birimi olarak, ortalama \pm standart sapma (SS) kullanıldı. Gruplardaki değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grup karşılaştırmalarında, normal dağılmış parametrik değişkenler için “Student-t”, diğer parametrik değişkenler için “Mann Whitney-U”, Wilcoxon matched pairs test ve kategorik değişkenler için ise iki yönlü “Fisher exact” testleri kullanıldı. P değerinin istatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 50 olgunun 44'ü çalışmayı tamamladı. 2 olgu TDF flasterlerinin uygun kullanılmaması, diğer 4 olgu ise kemoterapi başlanması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki olgular yaş, vücut yüzey alanı ve akciğer kanseri özellikleri açısından benzerdi (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların karakteristik ve klinik özellikleri.

	Grup F (n=22)	Grup M (n=22)	p değeri
Yaş	54.7 \pm 10.6	55.6 \pm 10.6	n.s*
BSA (m2)	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.2	n.s*
Kemik metastazı	17 (77)	19 (86)	n.s**
Beyin metastazı	5 (23)	4 (18)	n.s**
Diğer organ metastazı	2 (9)	3 (14)	n.s**

* Veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiş ve Student-t testi ile karşılaştırılmıştır.

** Veriler sıklık ve (%) olarak verilmiş ve iki yönlü “Fisher's Exact” testi ile karşılaştırılmıştır.

Olguların başlangıç ağrı skorları gruplar arasında farklı değildi ($p>0.05$). 7. ve 15. gündeki ağrı skorları, başlangıç ağrı skorları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$) ve gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Grup F'de 25 - 100 μ g/h, Grup M' de ise 60 - 180

Tablo 2: Gruplarda başlangıç, 7. ve 15. günlerde NRS değerleri.

	Grup F (n= 22)	Grup M (n= 22)	p değeri
Başlangıç	6.5 (5-8)	7(6-8)	n.s *
7. gün	3 (0-3)	3 (0-3)	p< 0.001**
15. gün	3 (0-3)	3 (0-3)	p< 0.001**

NRS; Numerik Rating Scale.

* Veriler, median (min.-max.) olarak verilmiş ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

** Veriler, median (min.-max.) olarak verilmiş Wilcoxon matched pairs test ile karşılaştırılmıştır.

mg/gün doz aralığında analjezik ajan kullanıldı. Yetersiz analjezi nedeni ile ilaç dozu bir kez artırılan olgu sayısı Grup F'de 9 (%41), Grup M'de 5 (%23) idi (p>0.05). Grup F'de 9 olgunun 8 inde ilk flaster değişiminde, 1 olguda ikinci flaster değişiminde % 50 doz artırıldı. Morfin grubundaki tüm doz artırımları son 7 gün içinde oldu. Her gruptan 2 olgu (% 10) 2 . kez doz artırımını gerektirdi. Doz artırım sayısı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi(p> 0.05). Hiç bir olgu doz azaltılması gerektirmedi. Başlangıçta, Grup F'de 3 ve Grup M'de 2 olgu laksatif ilaç ve antiemetik ajan almakta iken hiç bir olguda idrar retansiyonu ve kaşıntı ve/veya ürtiker saptanmadı. On beşinci günde, Grup M ile karşılaştırıldığında, Grup F' de konstipasyon görülen olgu sayısı başlangıca göre anlamlı olarak düşük (sırasıyla 6 olgu, %27 ve 14 olgu, %64; p=0.03) idi, bulantı-kusma görülen olgu sayısı (sırasıyla 8 olgu, %37 ve 7 olgu, %32; p>0.05), idrar retansiyonlu olgu sayısı (sırasıyla 0 olgu ve 2 olgu, %10; p>0.05) ile kaşıntı ve/veya ürtiker gelişen olgu sayısı (sırası ile 3 olgu, %14 ve 5 olgu, %23; p>0.05) ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara göre doz artırımını gerekliliği ve yan etki gözlenme sıklığı.

	Grup F (n=22)	Grup M (n=22)	P Değeri *
1 kez doz artırımını	9 (41)	5 (23)	n.s
2 kez doz artırımını	2 (10)	2 (10)	n.s
Konstipasyon	6 (27)	14 (64)	0.03
Bulantı-kusma	8 (37)	7 (32)	n.s
İdrar retansiyonu	0	2 (10)	n.s
Kaşıntı, ürtiker	3 (14)	5 (23)	n.s

Veriler olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.

* İki yönlü "Fisher's exact" testi ile karşılaştırılmıştır.

Hiç bir olguda çalışma dışı bırakılmayı gerektiren derin sedasyon ve hipoventilasyon görülmedi.

Başlangıçta günlük aktivite değerlendirme skalası 2 olan olgu sayısı her iki grupta da 14 (%55), 3 olan olgu sayısı; Grup F'de 7 (% 32), Grup M'de 5 (%23), 4 olan olgu sayısı ise Grup F'de 1 (%4), Grup M'de 3 (%14) idi. Olguların günlük aktivite skalası gruplarda başlangıca göre değişmedi. Gruplar arasında da anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05).

Çalışma süresince, fentanil grubunda 18, morfin grubunda ise 16 olgu hastane ortamında izlendi. Diğer olgular ise çalışmanın bir aşamasında evinde izlendi.

Tartışma

Kanser ağrısının giderilmesinde amaç, analjezik etki ile ilaç yan etkileri arasında optimal dengeyi sağlayarak hastayı bireysel olarak tedavi etmektir. Çeşitli opioidlere farklı hastaların farklı yanıtları morfine alternatif arayışları gündeme getirmiştir (Solassol ve ark 2005, Muijsers ve ark. 2001, Mercadante ve ark. 1999).

Transdermal fentanil flasterleri, alternatif opioid kullanım yolu olarak son yıllarda geliştirilmiştir. Analjezik etkisi, uygulandıktan 12-18 saat sonra başlar, 20-28. saatte pik oluşturur ve 72 saat sürer. 48 saatte total dozun % 80'inden fazlası absorbe edilir (Southam ve ark.1995). Transdermal fentanil, kusma ya da yutma güçlüğü nedeni ile oral alamayan hastalar için iyi bir seçenektir. Ayrıca, ilk geçişte eliminasyonu önleyerek göreceli olarak dengeli plazma düzeyinin sürdürülmesini sağlaması ve üç günde bir değiştirilen flasterler ile her gün, saatinde alınan oral morfin tabletlerine göre kişisel performansı olumlu etkilemesi özellikleri ile kanser ağrısının tedavisinde öncelikli tercih edilebilmektedir (Ripamonti ve ark. 2006, Seventer ve ark. 2003, Muijsers ve ark. 2001, Payne ve ark. 1998).

Çalışmamızda, kronik akciğer kanserli olgularda her iki grupta da yeterli analjezi sağlanmıştır. TDF grubunda daha çok olgu yeterli analjezi sağlamak için doz artırımını gerektirmiştir. Bu bulgularımız önceki yayınlarla benzerlik göstermektedir (Payne ve ark. 1998, Ahmedzai ve ark. 1997, Wong ve ark. 1997). TDF ile doz titrasyonunda zorluklar değişik nedenlere bağlanmıştır. Yaş ve kaşeksi gibi bireye özgü faktörlerin TDF' in farmakoki-

netiğini değiştirerek doz titrasyonunda bireysel farklılıklara neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, akciğer kanserli olgularda deriden absorpsiyonun diğer kanser türlerine oranla daha az olduğu ve doz titrasyonunu etkilediği saptanmıştır (Solassol ve ark. 2005, Janssen Pharmaceutica. 2001).

Çeşitli organ kanserlerine bağlı kronik ağrının tedavisinde TDF'in uzun salınlı morfin kadar yeterli analjezi sağladığı ve daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Ahmedzai ve ark. (Ahmedzai ve ark. 1997) 202 kanser hastasında transdermal fentanil ve yavaş salınlı morfini onbeş günlük periodlarda dönüşümlü ve ardışık uygulamışlardır. Her ikisi ile de yeterli analjezi sağlamışlar, transdermal fentanilin morfinden daha az konstipasyona (sırası ile % 27'e karşın % 45 olguda) ve sedasyona neden olduğunu bildirmişlerdir. Wong ve ark da, 47 kanser hastasında, on beş gün süre ile ya yavaş salınlı oral morfin ya da transdermal fentanil uyguladıkları çalışmalarında, yeterli analjezi sağlamış, gruplarda sedasyon dışında yan etki gözlemlenmemişlerdir (Wong ve ark. 1997). Benzer olarak, Seventer ve ark.da, 131 kanser hastasına bir ay süre ile yavaş salınlı oral morfin ya da transdermal fentanil uygulayarak eşit analjezi elde etmişler ve transdermal fentanil grubu ile birinci haftadan sonra daha az sayıda konstipasyonlu olgu saptamışlardır (% 27'e karşı % 57) (Seventer ve ark. 2003).

Opioid kullanımında sık rastlanan yan etkilerin öngörülmesi ve tedavi edilmesi ilacın iyileştirici etkisini artırmaktadır. Çalışmamızda, bulantı-kusma görülme oranı gruplarda benzer bulunurken, konstipasyon görülme oranı morfin grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi. Morfin sülfat ile en sık görülen yan etkiler inatçı bulantı kusma, ciddi konstipasyondur (Ripamonti ve ark. 2006, Wong ve ark. 1997). Transdermal fentanil kullanımında ise en yaygın yan etkiler sedasyon, bulantı-kusma ve kabızlık olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda, fentanil ile gözlenen bu yan etkilerin morfininkilerden daha az sıklıkta olduğu saptanmıştır (Seventer ve ark. 2003, Ahmedzai ve ark. 1997, Wong ve ark. 1997, Radbruch ve ark.2000, Payne ve ark. 1998). Literatürde, TDF'in YSM'den daha az bulantı kusmaya neden olduğunu bildiren çalışmalar yanında, benzer oranda bulantı-kusmaya yol açtığını bildiren çalışmalar da vardır (sırası ile, Menten ve ark. 2003 ve Clark ve ark. 2004).

Opioid analjeziklerin en olağan yan etkisinin “se-

dasyon” olduğu ve hipoventilasyonun, sedasyondan çok sonra ve çok daha yüksek dozlarda görüldüğü bilinmektedir (Fitzgibbon DR. 2001). İlaçların sedasyon yan etkilerinin ölçüt kullanılarak değerlendirilmemiş olması çalışmamızı sınırlamaktadır. Ancak, her iki grupta da olguların hiç birinde, çalışma dışı bırakılmayı gerektirecek derin sedasyon görülmemiştir. Çalışma grubunu oluşturan AC kanserli bu olgularda, ilaçların hipoventilasyon yan etkisi, mevcut solunum problemlerini yaşamı tehdit edici şekle daha kolay dönüştürebileceği nedenle ayrıca önemsendi. Çalışmamızda, Seventer ve ark.larının (Seventer ve ark. 2003) bulgularına benzer olarak her iki grupta da hiç bir olguda hipoventilasyon gelişmemiştir. Hipoventilasyon, transdermal fentanil ile bildirilen en ciddi yan etkidir ve % 2 sıklıkta görülmektedir. Önlemek amacı ile, hiç opioid kullanmamış olgularda, transdermal fentanilin 25 mcg/saat üzerinde başlanmaması veya akut ağrıda kullanılmaması önerilmektedir (Muijsers ve ark. 2001).

Sonuç olarak, akciğer kanserine bağlı kronik ağrılarının giderilmesinde erken dönemde, transdermal fentanil ve yavaş salınlı morfin yeterli analjezi sağlamaktadır. TDF, anlamlı olarak daha az olguda konstipasyona neden olmaktadır. Her iki grubun olgu sayılarının daha yüksek olduğu ve olguların daha geniş yan etki özellikleri ile izlenebilecekleri daha uzun süreli yeni çalışma sonuçlarına gerek olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

- ABPI Data Sheet Compendium. 1995-1996, London: Datapharm, 1995; 724-726.
- Ahmedzai S, Brooks DJ: Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. Pain Symptom Manage. 1997; 13: 254-261.
- Bonica J: Treatment of cancer pain: Current status and future needs. Adv.Pain Res. Ther. 1985; 9: 589-616.
- Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K: Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1419-1428.
- Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Casas JR, Sawe J, Twycross RG, Ventafridda V;
- Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84(5):587-593.

- Fitzgibbon DR. Cancer Pain: Management. in Loeser JD. editor. *Bonica's Management of Pain*. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001. pp. 668-677.
- Janssen Pharmaceutica. Durogesic (Fentanyl transdermal system) full prescribing information (US). 2001.
- Menten J, Desmedt M, Lössignol D, Mullie A: Longitudinal follow up of TTS fentanyl use in patients with cancer related pain: results of compassionate use study with special focus on elderly patients. *Curr Med Res Opin* 2003; 18(8): 488-498.
- Mercadante S: Opioid rotation for cancer pain: Rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86(9): 1856-1866.
- 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):2289-2307.
- Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R: Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol*. 1998;16 (4): 1588-1593.
- Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper M, Grond S, Lehmann KA: Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 2000; 14: 111-119.
- Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C and Conno F: Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Supportive Care in Cancer* 2006; 14(5): 400-407.
- Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW: Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 2003;19(6): 457-469.
- Solassol I, Caumette L, Bressolle F, Garcia F, Thezenas S, Astre C, Culine S, Coulouma R, Pinguet F: Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol Rep*. 2005;14(4):1029-1036.
- Southam MA: Transdermal fentanyl therapy: System design, pharmacokinetics and efficacy. *Anticancer drugs* 1995; 6:29-34.
- Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL: Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1997; 35 (1): 25-32.
- World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization Technical Report Series;1996.
- World Health Organization (WHO) handbook for reporting results of cancer treatment (Geneva off - set publication vol 48). Geneva: WHO, 1979.