

Kanser Hastalarında Epizodik Ağrı

Doç. Dr. Emine ÖZYUVACI (1), Dr. Fikret KUTLU (2)

ÖZET

Epizodik ağrının rutin olarak teşhis ve tedavi yapılamıyor. Hassas opioid titrasyonu yan etkileri kısıtlarken baseline analjeziyi de artırabilir. Ağrı yönetiminin amacı alta yatan mekanizmaya göre epizodik ağrı tedavisini özelleştirmektir. Non-opioid ilaçların kullanıldığı tedaviler opioidlere tolerans gelişimini engelliyor. Her hastanın kanser ağrısı, mekanizması, yeri ve ortaya çıkış şekli birbirinden çok farklıdır. Kanser ağrısı ile yapılan çalışmaların birçoğu, epizodik ağrının anlaşılması ve tamamen tedavi ile ortadan kaldırılmasına yönelik yapılmaktadır. Çünkü epizodik ağrının tamamen ortadan kaldırılması, hasta yaşam kalitesini artırıp, hasta, doktor ve hasta ailesi tarafından kanser tedavisinin devamında kolaylık sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epizodik ağrı, kanser ağrısı.

SUMMARY

Breakthrough Pain in Cancer Patients

Breakthrough pain is still not routinely recognized, evaluated, and treated. Careful opioid titration may improve baseline analgesia while limiting adverse effects. The goal of pain management is to individualize rescue medication according to the underlying mechanisms. Treatments that employ non-opioid drugs make it possible to overcome the common problem of analgesic tolerance to opioids. Each patient's cancer pain is a mosaic whose mechanisms, locations, and temporal patterns fit together into an individualized picture.

Although preclinical models of cancer pain now permit a deeper understanding of each of these elements – particularly breakthrough pain – the need to address each element and integrate therapies to improve quality of life will challenge front – line clinicians, patients, and their families for some time to come.

Key words: Breakthrough pain, cancer pain

GİRİŞ

Kanserde Epizodik ağrı opioidlerle tedavi edilen hastalarda mevcut ağrıya super empoze olan geçici bir alevlenme şeklindedir (1). Şiddet bakımından normal ağırlıktadır, hızlı başlar, süresi ise değişkendir (ortalama 30 dk) (2,3). Epizodik ağrı bir negatif prognostik faktör olarak değerlendirilir. 24 ülkede, 1095 kanser ağrılı hastanın surveyine bakıldığında epizodik ağrısının daha yüksek ağrı skorları ile ilişkili olduğu ve fiziksel aktiviteyi engellediği bulunmuştur. Bu hastalarda anksiyete ve depresyon artmış, opioid tedavisine yanıt azalmış ve acil servise başvuru sayıları artmıştır. Kanserli hastalarda ağrının direkt ve indirekt masraflarının araştırıldığı bir çalışmada başarı ağrısının direkt ve indirekt tıbbi giderleri artırdığı bulunmuştur (4,5,6).

Epizodik ağrının teşhis ve tedavisi hala düzenli yapılamıyor. Epizodik ağrı kanser hastalarının %65 inde ra-

por edilmiştir(4). Başka çalışmalarda da epizodik ağrı prevalansının hospitalize hastalarda takip hastalarına kıyasla daha yüksek, hastalığı ilerlemiş hastalarda da daha fazla olduğunu göstermiştir. Epizodik ağrının iyi tarif edilebilmesi için iyi tanımlanmış ve takip edilen ağrılarının olup olmadığının araştırılması gerekiyor.

Epizodik ağrı yürüme, oturma, öksürme gibi bir aktivite ile başlar. Çoğunlukla nedeni tam açıklanamaz. Genellikle kemik metastazları veya kırıkları ile ilişkilidir. Bu hastalar ağrıdan kımıldayamaz haldedirler. Ancak bu ağrılar ön görülebilir ve dolayısıyla tedavi edilebilir.

Oral ve özefagal mukoziti olan hastalarda çiğneme ve yutma, nöropatik ağrılı hastalarda allodinili bölgeye dokunulması ile indüklenen ağrı, bir ağrı krizini presipite edebilir. Pelvik tümörlü hastalarda defekasyon ve miksiyon zorlanması ağrı veya tenesmusu (kolon veya mesanenin doluluk hissi) indükleyebilir. Öncesinde presipite edici bir olay olmadan spontan geliyor gibi görülen epizodik ağrı birçok mekanizma ile açıklanabilir. İçi boş organların (özefagus, bağırsak, safra kesesi ve kanalları, mesane ve üreter) kas spazmı genellikle geçici paroksis-

mal ağrının kötüleşmesi ile sonuçlanır. İrritan faktörler veya içi boş bir organın obstruksiyonu tipik bir kolik ağrı oluşturabilir. Epizodik ağrının potansiyel olarak reversibl bir tipi sıklıkla opioid titrasyonu esnasında, uygun stabil bir doza ulaşılmadan önce meydana çıkar. Görünür bir neden olmadan oluşan epizodik ağrısı opioid dozunun yetersizliğini de gösterebilir. Hasta ve takip eden doktora tedavi çizelgesindeki son opioid dozunu ve epizodik ağrısının zamanlarını kaydetmelerini isteyerek ağrı aralıkları, başarısızlık nedenleri saptanabilir.

Epizodik ağrının tedavi edilmesi, başarı ağrısıdır ve baseline ağrıdan farklı bir patern olarak değerlendirilmelidir. Kapsamlı bir ağrı değerlendirmesi her episodun frekans ve süresi, ağrı yoğunluğunu, presipite edici faktörleri ve baseline ağrının önceki ve şimdiki tedavilerini ve etkinliklerini içermelidir. Ağrı değerlendirmesi ayrıca ağrı sendromunun patofizyolojisi ve etyolojisini de içermelidir. En önemli olan; hasta ve ağrı tedavi ekibi arasındaki iletişim ve hastanın değerlendirmeye katılımıdır (7). Hastalar kanser ağrısı ile ilgili eğitilirse, bir ağrı günlüğü tutmayı öğrenirlerse ve ağrı tedavi ekibi ile iletişim halinde olurlarsa, ağrı tedavisine daha iyi cevap alırlar.

Hastalar veya ailelerindeki tedaviye yardım edenler, hastanın pozisyonunu değiştirerek, soğuk veya sıcak uygulama ile masaj yaparak ve rahatlama teknikleri kullanarak medikal tedavinin etkisini beklerken bir epizodik ağrının yönetimine katkıda bulunabilirler. Bu non-medikal yöntemlerin yanında iki major medikal strateji de önerilmektedir. Öncelikle analjezi ve yan etkiler arasındaki en iyi dengeyi elde etmek için uygun bir opioid titrasyonu kullanarak analjeziyi optimize etmek gerekir. Optimizasyonda farklı opioidler ve adjuvant etkili ek analjezikler kullanılabilir. Hassas opioid titrasyonu yan etkileri azaltırken baseline analjeziyi artırabilir. Doz bitimine bağlı olan epizodik ağrısı bazal medikasyon dozunun artırılmasına veya doz intervalinin azaltılmasına hemen yanıt verir. Yeni bir çalışma göstermiştir ki; bazal opioid tedavisinin optimizasyonu kemik metastazı olan hastalarda hareketle başlayan ağrısında yarar sağlamaktadır (Bu yarar daha çok doz artışı ile sağlanmaktadır) (7). Ancak yüksek doz artışları hareket ağrısı episodları arasında sedasyon ve toksisiteye sebep olabilir. Bir çalışmada kemik metastazlı hareketle ağrısı olan hastalarda 6 günde opioid dozlarınının 2 katına çıkarılması daha iyi ağrı kontrolü ile sonuçlanmıştır (8). Bu çalışmada opioid titrasyonu esnasında gelişen sedasyonu geri çevirmede metilfenidat kullanılmıştır. Nosisseptif ağrı opioid ve antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt vermektedir. Nöropatik ağrı ise adjuvant analjeziklere daha çok ihtiyaç göstermektedir. Bisfosfonatların preemptive analjezi sağlayıp sağlamadığına ilişkin daha çok çalışma gereklidir (3). Bu ilaçlar kemik ağrısını azaltmada ve iskeletsel olayları en-

gellemede etkilidir. Bu nedenle kemik metastazlı hastalarda rutin kullanımı, hareket ağrısının gelişimini azaltabilir ve böylece hayat kalitesini artırabilir. Bu hipotezler henüz kanıtlanmamıştır ve uygun kar-zarar değerlendirmeli çalışmalarda incelenmelidir.

Ağrı yönetiminin amacı altta yatan mekanizmaya göre epizodik ağrı tedavisini özelleştirmektir

Doktor, temel medikasyon boyunca, bir acil-şiddetli ağrı tedavisi düzenlemeli ve hastaya bunu ne zaman ve nasıl kullanacağını öğretmelidir. Ağrı yönetiminin amacı acil-şiddetli ağrı tedavisini her bireyin ağrısını altta yatan mekanizmasına göre özelleştirmektir. Acil-şiddetli ağrı tedavisinin uygun bir başlangıcı olmalı ve uygulaması kolay olmalıdır. Hızlı salınımlı oral morfin, oksikodon ve hidrokodon epizodik ağrısı farmakoterapisindeki temel ilaçlardır. Tedavi dozu mümkünse hastanın baseline için aldığı opioidle aynı olmalıdır. Böylece olası yan etkilerin ayrımı kolaylaşır. Deneyimlere dayanan doz önerileri epizodik ağrısı tedavisinde ilk dozunun hastanın günlük total opioid dozuna göre hesaplanması gerektiği şeklindedir. Avrupa Palyatif Tedavi Derneği, başlama dozu olarak günlük total opioid dozunun %17 sinin kullanılmasını ve sonra klinik etkiye göre artırılıp azaltılmasını önermektedir (9).

Devamlı venöz infüzyonun pratik olmadığı takip hastaları veya ev hastalarında en kullanışlı olan oral uygulamanın olduğu belirtilmektedir. Ancak hızlı salınımlı oral opioid tablet veya sıvı formların etki göstermeye başlamaları 45 dakikayı bulmaktadır (10). Episodik ağrı ise 5-15 dakikada pik düzeye ulaşıyor. Morfinin bir acil-şiddetli ağrı ilacı olarak kullanımıyla ilgili birkaç çalışma yayımlanmıştır. Opioidlerin regüler dozlarına superempoze edilen kurtarma dozu, opioidlerin farmakokinetikleri veya epizodik ağrısı tedavi edildikten sonra plasmadaki opioid ve metabolitlerinin konsantrasyonlarındaki artışla ilgili çok az şey bilinmektedir (10).

En hızlı ve en kısa süreli etki bolus dozun intravenöz uygulanması ile sağlanır. Metadon 2-5 dakikada, morfin ve hidromorfin ise 15-30 dakikada etki gösterir. Hasta kontrollü analjezi (HKA) ise hastanın isteği üzerine uygulanmaktadır. Hastalarda şiddetli ağrının kısa episodlarında oral formların her zaman sağlayamayacağı hızlı bir rahatlama sağlar. Ağrı alevlenmesi olan hastalarda günlük bazal oral dozun %20 si kadar uygulanan intravenöz morfinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmektedir. Bu tedavi ucuz ve düşük risklidir (7).

Opioidlerin nazal veya oral mukozadan uygulanımı oral alım ile karşılaştırıldığında daha hızlı ilaç absorpsiyonu ve daha hızlı rahatlama sağlayan non-invaziv bir yöntemdir. Fentanil, sufentanil ve metadon gibi lipofilik ilaçlar kan-beyin bariyerini direkt geçerler ve nasal veya oral mukozal uygulanım için uygundur. Bununla bir-

likte chitosan (kabuklulardan elde edilen doğal bir mukoadherent)lı morfin solusyonunun nasal uygulananının da kanser epizodik ağrısını hafiflettiği kanıtlanmıştır (11).

Respiratuar yollar ve ağız ilaç absorpsiyonu için geniş bir mukozal yüzey sağlar. İlaçlar bu yolla gastrointestinal sistemi ve karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını pas geçerek direkt sistemik dolaşıma geçer. Oral transmukozal fentanil sitrat (OTFC) opioid toleransı olan hastalarda episodik ağrının tedavisi için geliştirilmiştir. Oral morfin veya eşdeğerleri 60 mg/gün oral dozunda verilir. Epizodik ağrısında kullanılan OTFC daha hızlı ve 15., 30. ve 60. dakikalarda oral morfine göre daha iyi derecede bir rahatlama sağlar (12-15). Efektif dozun günlük opioid dozunun kesin bir yüzdesi olduğuna dair pratik deneyimlerin aksine OTFC ile yapılan klinik çalışmalarda (opioid çeşidine bakmaksızın) baseline opioid uygulamasını ile etkili OTFC dozu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu negatif bulgunun birçok farklı açıklaması olabilir. Episodların %66'sı, OTFC ile aynı tat ve şekildeki plaseboya yanıt vermiştir.

Sublingual, intranasal mukoza fentanil gibi lipofilik ilaçların hızlı sistemik absorpsiyonuna olanak sağlayan yüksek permeabilite ve zengin vaskülariteye sahiptir. Ketamin opioid toleransının düzeyinden bağımsız olarak etki gösterir (16). Farklı ketamin formülasyonlarının biyoyararlanımı değişkendir. Kronik opioid tedavi alan kanser ve kanser olmayan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada bu tedaviden uygun yanıtlar alınmıştır. 10 mg intranasal ketamin 90 saniyelik intervallerle 5 kereye kadar uygulanmış 10 dakikada istatistiksel olarak anlamlı ağrı rahatlama elde edilmiştir. 20 hastadan sadece biri tedaviden rahatlama sağlamamıştır (16). İntratekal opioid ve lokal anestetik kombinasyonu olan yüksek opioid toleranslı hastalarda epizodik ağrısını tedavi etmek için ketamin de kullanılmaktadır (17).

Non-opioid ilaçların kullanıldığı tedavilerde yaygın bir problem olan opioidlere analjezik toleransının gelişimi engellenmektedir (18). Uzun dönem tedavilerde non-opioid ajanlara da tolerans gelişme olasılığı var ve bu çalışmalarla araştırılmalıdır. Ayrıca ketamin dozu, doza bağımlı eksitator ve dismorfik etkilerinden dolayı deneysel kullanıcılarca dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrısının major öncelik teşkil ettiğini açıklamasının üzerinden 20 yıl geçmiştir. Kanser ağrısı yardımıyla basit bir üç basamaklı tedavi merdiveni yayımlandı ve bu tedavi önerisi yaygın bir şekilde kabul gördü. Ancak bu merdiven sistemi hala geliştirilmeye çalışılıyor (19). Aynı zamanda tüm dünyada klinisyenlerin kanser ağrısı kontrolüne artan ilgisi kanser ağrısının etyoloji ve tedavisi ile ilgili birçok araştırmanın oluşmasını sağlamaktadır.

Kanser tanısı alan her hastanın kanser ağrısı, mekanizması, yeri ve ortaya çıkış şekli birbirinden çok farklıdır. Kanser ağrısı ile yapılan çalışmaların bir çoğu, epizodik ağrının anlaşılması ve tamamen tedavi ile ortadan kaldırılmasına yönelik yapılmaktadır. Çünkü epizodik ağrının tamamen ortadan kaldırılması, hasta yaşam kalitesini artırır, kanser tedavisinin devamında kolaylık sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990 Jun;41(3):273-81.
2. Bruera E, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 348-355
3. Mercadante S, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-839
4. Caraceni A, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-183
5. Portenoy RK, et al. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134
6. Fortner BV, et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 9-18
7. Mercadante S, et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:505-510
8. Bruera E, et al. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 1992; 50: 75-77
9. Hanks GW, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593
10. Collins SL, et al. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 388-402
11. Pavis H, et al. Pilot study of nasal morphine-chitosan for the relief of breakthrough pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 598-602
12. Coluzzi P, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91: 123-130

13. **Christie J, 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: 3238-3245
 14. **Farrar J, et al.** Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 611-616
 15. **Portenoy RK, et al.** Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-312
 16. **Carr DB, et al.** Safety and efficacy of intranasal ketamine in a mixed population with chronic pain. *Pain* 2004; 110: 762-764
 17. **Mercadante S, et al.** Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 485-491
 18. **South S, Smith MT.** *Pain: Clin Updates* 2001; IX (5)
 19. **Eisenberg E, et al.** *Pain: Clin Updates* 2005; XIII (5)
-