

İleri evre kanser hastalarındaki ağrının tedavisinde opioid kullanımı

Opioid use in treatment to pain of advanced stage cancer patients

Fatih Karataş

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Karabük, Türkiye

Geliş Tarihi: 11.10.2017

Kabul Tarihi: 21.11.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.343002

Öz

Amaç: Opioidler ileri evre kanser hastalarında orta ve şiddetli ağrıların tedavisinin temel taşı oluşturulmaktadır. Opioidlerin doğru endikasyonları oluşsa bile gerektiği kadar yaygın ve yeterli dozda kullanılmamaktadır. Ülkemizdeki opioid kullanımına ışık tutmak için, opioid kullanan kanser hastalarında tanı, opioid dozu ve yan etki profilini değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem: Haziran–Aralık 2016 tarihleri arasında kliniğimize yatan toplam 490 ileri evre kanser hastasının verileri retrospektif olarak incelendi ve bu hastalardan opioidle (fentanil) ağrı palyasyonu sağlanan 173 ileri evre kanser hastası çalışmaya dahil edildi. Opioid dozları zayıf (≤ 100 mg/gün oral morfin ve eşdeğeri) ve yüksek (>100 mg/gün oral morfin ve eşdeğeri) olarak ikiye ayrıldı ve gruplar arasında demografik veriler ve yan etkiler açısından farklılık olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Toplam 173 hastanın, 115'i (%66.5) erkek ve 58'i (%33.5) kadındı ve ortalama yaş 59.9 ± 12 olarak saptandı. Hastaların 141 (%81.5)'i metastatik, 32'si (%18.5) non-metastatik ileri evredeyken, 37 (%21.4) akciğer, 34 (%19.7) mide, 22 (%12.7) meme, 17 (%9.8) lenfoma-lösemi, 16 (%9.2) kolon, 16 (%9.2) prostat, 11 (%6.4) rektum, 10 (%5.8) pankreas ve 10 (%5.8) hastada ise diğer kanserler mevcuttu. Yüksek doz opioid kullanımı sıklığı ve tanılar (pankreas, mide, prostat, kolorektal, meme, akciğer ve lenfoma; sırasıyla %50, %44.1, %37.5, 30.7, %36.4, %32.4, ve %17.6, $P = 0.62$) ve yan etki profili açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç: Kanser türünden bağımsız olarak, opioid kullanan üç hastanın en az birinde yüksek doz opioid ihtiyacı mevcuttur. Yüksek doz opioid kullanımı beraberinde daha yüksek oranda yan etki riskini de getirmediğinden dolayı, kanser hastalarında ağrı palyasyonu için gerek görüldüğünde opioid dozu etkin ve çok yüksek dozlara kadar artırılarak kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kanser ağrısı, opioid tedavisi, düşük doz opioid, yüksek doz opioid

Abstract

Aim: We wanted to evaluate the dose intensity and the rate of opioid use in patients hospitalized with a diagnosis of cancer at Medical Oncology Department.

Material and Method: June to December 2016, data were retrospectively analysed from 173 patients in 490 advanced cancer patients who were admitted to our clinic and received opioid treatment. Types of opioid use divided as weak (equal to ≤ 100 mg/day and strong (equal to > 100 mg/day morphine), and the opioid dose intensity were examined.

Results: A total of 173 patients, 114 (66.3%) were male and 58 (33.7%) were female, mean age of 59.9 ± 4.12 were found. 141 (81.5%) patients had metastases, 32 (18.5%) patients had no metastases. According to type of cancer, 37 patients were classified (21.4%) lung, 34 (19.7%) of the stomach, 22 patients (12.7%), breast, and 17 (9.8%), leukemia, lymphoma, 16 (9.2%), colon and 16 (9.2%) of the prostate, 11 patients (6.4%), the rectum, and 10 (5.8%), pancreatic cancer, and 10 patients (5.8%) present in other cancers. There were no statistically differences found among opioid side effects according to opioid dosage ($p > 0.05$).

Conclusion: Regardless of the type of cancer, high doses of opioid are required in at least one of the three opioid-utilizing patients. Since high dose opioid use does not bring with it a higher risk of side effects, the opioid should be used in an effective and very high dose of opioid when it is needed for palliation of pain in cancer patients.

Keywords: Cancer pain, opioid therapy, low-dose opioid, high-dose opioid

Giriş

Solid tümörlerin tanı aşamasında kansere bağlı ağrı semptomu, %15-30 oranında görülmektedir [1,2]. Hastalık evresi çoğunlukla kanser ağrısı varlığı ve şiddetiyle paraleldir. Hastalık progresse olduğunda ağrı oran ve şiddetinde belirgin artış olur İleri evre kanser hastalarında, hastalığın kemoterapi ya da akıllı ilaçlar ile primer palyatif tedavisi semptomlarda azalmaya yol açsa da, çoğu hastada aşikar yanıtlar elde edilemediği, stabil hastalık ya da progresyon durumlarında ağrı şiddeti daha da artabilmektedir [3]. Bu nedenle kanser hastasında ağrı semptomu, maligniteye yönelik birincil tedavinin etkinliği beklenmeksizin kontrol altına alınmalı ve hatta yok edilmelidir [4]. Ağrının ortadan kaldırılması hastaların gözünden bakıldığında, radyolojik yanıtta daha da önemli olan hastanın yaşam kalitesini düzeltmek için önemlidir. Hastanın günlük yaşamını başkasına bağımlı olmadan sürdürebilmesi için ağrıdan arınmış olması gerekir [2,5,6]. Kanser ağrısını etkin ve hızlı kontrol altına almak için basamak tedavisi uygulanmalıdır [4]. Fakat çoğu hastada gerek ağrının şiddeti gerekse uzun dönem nonsteroidal analjeziklerin kullanımına bağlı toksisiteler ve bu ilaçların etkisizliği nedeniyle opioid kullanımına başvurulur [7]. Ağrı kontrolünü tam sağlamak için ve kaçak ağrıya fırsat vermemek adına gerektiğinde uygun doz titrasyonundan ve basamak tedavisi kurallarına uyulduktan sonra kanser hastasında yüksek doz opioid kullanımı düşünülür [4].

Opioidlerin major yan etkileri iyi yönetilebilir ise efektif dozlara daha rahat çıkılabilir ve ağrı tedavisi de tam anlamıyla uygulanabilir. Opioidlerin en sık ve en önemli yan etkileri kabızlık, somnolans ve en korkulan yan etkisi ise bağımlılık potansiyelidir. Kanser hastalarında kabızlık yan etkisi daha çok yaşlı, fiziksel aktiviteleri kısıtlı, mineral dengesinde bozukluklar olan hastalarda ortaya çıkmaktadır ve egzersiz, lifli yiyecek ve gerektiğinde dokuzat sodyum ya da diğer laksatiflerle giderilebilmektedir. Somnolans çoğunlukla geçicidir ve eğer hayat kalitesini uzun süre önemli derecede etkiler ise ise modafinil ya da metilfenidat tedavileri ile düzelebilmektedir. Bağımlılık potansiyeli kansere bağlı olmayan ağrıların tedavilerinde kullanımda daha sık görülmektedir ve kanser hastalarında kullanımda ciddi önem arz etmemektedir. Opioidlerin diğer nadir yan etkileri bulantı veya pyrois, ağız kuruluğu, kaşıntı, üriner retansiyon ve miyoklonustur. Bunlar son derece nadir görülürler ve çoğunlukla ek medikasyonlarla tedavinin devamı sağlanabilmektedir. Metastatik kanser hastasında yüksek doz opioid uygulamasında bağımlılık riski, kötüye kullanım ve solunum depresyonu görülme oranı göz ardı edilecek derecede düşüktür [8-14]. Tüm bunlar bilinmesine rağmen maalesef ülkemizde opioid kullanımı gerekli endikasyonların varlığı halinde bile son derece düşüktür. Ülkemizde 2000'li yılların başında neredeyse yok dencek kadar az olan opioid kullanımı, 2015 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2013 yılına kadar artan bir

fentanil kullanımı ile 0.15 mg/kişi düzeyini geçmiş olsa da sonrasında bu oran yedi yıl önceki düzey olan 0.10 mg/kişi oranına düşmüştür. Benzer olarak morfine eşdeğer doz opioid kullanımı da 2013 yılına kadar 15mg morfin/kişi ye artış gösterse de 2015 yılı dahil bu oran hızla 10 mg morfin/kişi düzeyine düşmüştür. Ülkemizde 2015 yılı morfin kullanımı oranı da ne yazık ki kişi başına 0.8 mg düzeyi civarındadır. Dünyada genelinde ise fentanil kullanımı mg/kişi olarak ortalama 0.23 mg/kişi iken Avrupa'da ise 1.08 mg/kişi dir. Morfin bazında ise dünyada kullanım ortalama 5 mg/kişi iken Avrupa'da ise 10.9 mg/kişidir [15]. Burada görüldüğü üzere, ülkemizde oral morfin preparatlarının bulunamaması morfin kullanımını hayli baltalamaktadır. Fakat gerçekte bununla paralel olarak fentanil kullanımı Avrupa ortalaması ya da üzerinde olmalıyken ne yazık ki uzun süre sadece fentanil ağırlıklı Avrupa ortalamasının ancak dörtte birine yaklaşabilmişiz. Bu da opioid kullanımındaki sorunumuzun sadece piyasalarda morfin ve benzeri oral türevlerinin bulunamaması olmadığını göstermektedir. Gerçekte altta yatan neden, opioid kullanımı gereksiz ve aşırı yan etki korkusu nedeniyle düşük dozlarda tutulmakta ve ağrının tamamen ortadan kaybolmasını sağlayacak yüksek dozlara çıkılmaktan kaçınılmaktadır. Biz, kliniğimizde, yeterli analjezik etkinin elde edilebildiği opioid kullanım dozlarını kanser türlerine göre inceleyerek hem ülkemizdeki opioid kullanımına dikkat çekmek, hem de yüksek doz opioid ihtiyacının kanser türleri arasında farklılık gösterip göstermediğini incelemek istedik.

Gereç ve Yöntem

Haziran–Aralık 2016 tarihleri arasında Kliniğimize yatan toplam 490 kanser hastası retrospektif olarak değerlendirildi ve opioid kullanan ileri evre kanser tanılı mevcut opioid dozu ile ağrı palyasyonu sağlanabilmiş olan 173 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların opioid kullanımını zayıf-kuvvetli olmak üzere, kullandıkları çeşitli opioidlerin (fentanil, morfin, oksikodon) dozları günlük oral morfinin < 100mg/gün ve >100 mg/gün düzeylerine denk gelecek şekilde dönüştürülerek hesaplandı [16,17] ve düşük ve yüksek doz olarak iki gruba ayırıp inceledik. Hastaların aldığı opioid dozunu istatistiksel olarak analiz ettik. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, doz yüksekliği (düşük ve yüksek olarak) yönünden değerlendirmesini yaptık. Kanser kitlesi ile doğrudan ilişkili (kitle basısı, kemik ve diğer organların metastazlarına bağlı non-nöropatik) ağrısı

olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu parametrelerin düşük doz (<100 mg/gün oral morfin eşdeğeri opioid) ve yüksek doz (≥100 mg/gün oral morfin eşdeğeri opioid) ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi. Gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanıldı. İstatistik analizler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı, p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 173 hastanın yaş ortalaması 59.9 (±12.4) olarak hesaplandı. Hastaların 115'ü (%66.5) erkek ve 58'i (%33.5) kadın idi. Ortalama yaş 59.9±12.4 idi. Toplam 141 (%81.5) hastada metastaz mevcut iken 32 (%18.5) hastada metastaz yoktu. Tanılara göre; 37 (%21.4) akciğer, 34 (%19.7) mide, 22 (%12.7) meme, 17 (%9.8) lenfoma-lösemi, 16 (%9.2) kolon, 16 (%9.2) prostat, 11 (%6.4) rektum, 10 (%5.8) pankreas ve 10 (%5.8) hastada ise diğer kanserler mevcuttu (Grafik 1). Toplam 111 (%64.7) hasta ağrı palyasyonu için düşük doz opioid (<100 mg/gün oral morfin eşdeğeri opioid) analjezik kullanırken, 61 (%35.3) hastanın yüksek doz opioid (≥100 mg/gün oral morfin eşdeğeri opioid) kullanması gerekmiştir. Ağrı palyasyonu için yüksek doz opioid ihtiyacı olan hastalar; pankreas kanserinde %50, mide kanserinde %44.1, prostat kanserinde %37.5, rektum ve meme kanserinde %36.4, akciğer kanserinde %32.4, kolon kanserinde %25 ve lenfomalarda %17.6 olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.62) (Tablo 1). Düşük doz opioid ihtiyacı olan hastaların % 61.4'ü erkek, % 38.6'sı kadın ve yaş ortalaması 61.1 (SD: 12.4) idi. Yüksek doz opioid ihtiyacı olan hastaların % 69.5'i erkek, % 30.5'i kadın olup yaş ortalaması 57.9 (SD: 12.3) idi.

Kanser tipi	Hasta Sayısı (Toplam: 173)	Oran (%)	Yüksek Doz Kullanım Oranı (%)	P
Akciğer	37	21.4	32.4	0.62
Mide	34	19.7	44.1	
Kolorektal	27	15.6	30.7	
Meme	22	12.7	36.4	
Lenfoma	17	9.8	17	
Prostat	16	9.2	37.5	
Pankreas	10	5.8	50	
Diğer#	10	5.8	50	

#Sarcoma, primeri bilinmeyen, testis, böbrek hücreli tümörler

Gruplar arasında cinsiyet ($p=0.29$) ve yaş ($p=0.82$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yüksek doz ve düşük doz opioid kullanan hastalar arasında opioid yan etkileri açısından (somnolans, kabızlık, bulantı-kusma, üriner retansiyon, solunum depresyonu, ani ölüm) anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Hiçbir hastada solunum depresyonu izlenmedi.

Tablo 2. Opioid dozlarına göre kullanım ve opioide bağlı önemli yan etkiler.

Yan Etki, N=173 (%100)	Düşük Doz	Yüksek Doz	Toplam	P
n, (%)	111, (64.7)	61, (%35.3)	173 (%100)	> 0.05
Somnolans	4 (3.6)	2 (3.2)	6 (3.4)	
Kabızlık	15 (13.5)	6(9.8)	21 (12.1)	
Bulantı	13 (11.7)	5 (8.1)	18 (10.4)	
Üriner retansiyon	3 (2.7)	2 (3.2)	5 (2.8)	
Solunum depresyonu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ani ölüm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tartışma

Kanser hastalarında ağrı önemli sorundur. Bu semptomu kontrol etmeden hastanın tam olarak tedavi edildiğinden söz edilemez, planlanan tedavi sürdürülemez ve başarılı bir tedavi uygulanamaz [3]. Kanser ağrısı, hastaların günlük yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği gibi aynı zamanda şiddetli ağrıların çoğunda, etkin bir ağrı kontrolü için uygun analjezik seçimi, basamak tedavisinin uygulanabilmesi, ağrı kesici ilacın titre edilmesi sonucu uygun doza gözetim altında çıkılması için, ağrı palyasyonu sağlanana kadar hastaların hospitalize edilmesi gerekmektedir. Ağrı palyasyonu amaçlı hospitalizasyon, hastane ilişkili komplikasyonların artmasına, psiko-sosyal gerilemeye ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır. Bu durumdan kurtulabilmenin en önemli yolu, opioid yan etkilerini bilmek ama gereksiz ve abartılı korkulara yer vermeden hastaya en uygun dozu basamak tedavisi şeklinde hızlıca sağlayabilmek ve kaçak ağrılar içinde adjuvan analjezik (nonsteroid ya da opioid türevleri) kullanımını gündeme getirmektir [2,6]. Çalışmamızda, kanser ağrısı tedavisi alan yaklaşık üç hastadan birinin (%36) yüksek doz opioid ihtiyacı olduğu görülmüştür. Bu hastaların çoğunluğu, toplumda sık görülen kanser tipleridir (akciğer, mide, meme ve kolorektal kanserler).

Bu da demek oluyor ki, özellikle bu tanılara sahip olan ve yine özellikle progresif ve multimetastatik hastalarda yüksek doz opioid kullanımının daha cesaretlendirilmesi gereklidir. Çalışmamız sadece yatan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çünkü maalesef hastaların opioid kullanımı başlangıcında tedaviyi doğru uygulayamaması ve opioid etkilerinin (özellikle transdermal formda) geç ortaya çıkacağından dolayı geçici non-opioid analjezik kullanımı ve ağrının hızlı giderilmesi gerekliliğinden dolayı ayaktan takip edilen hastalarda ağrı palyasyonu çoğu kez başarısız olmaktadır [18]. Metastatik hastalarda ağrı sorunu, lokal hastalığı olan kanser hastalarına oranla daha fazladır. Özellikle kemik metastazları olan, sinire bası yapan kitlesi bulunan ve patolojik kırıkların ortaya çıktığı vakalar ile beyine metastaz yaparak kafa içi basınç artışına yol açan hastalarda ağrı şiddeti yüksektir ve yüksek doz kuvvetli opioid kullanımı kaçınılmazdır [19]. Çalışmamızda yüksek doz opioid ihtiyacının, kanser tipi de dahil olmak üzere, hastaların yaş ve cinsiyetlerinden bağımsız olduğu görüldü. Bu durum genel literatür bilgisi ile de paralellik göstermektedir [20]. Kansere bağlı ağrı, kemik metastazlarının çoğunluğunda görülürken diğer organlara metastaz durumlarında visseral organların kapsüllerinde gerilme, nöral tutulum, etraf dokulara invazyon ve destrüksiyona neden olana kadar ağrı semptomu oluşmayabilir. Bu nedenle çalışmadaki en önemli kısıtlayıcı durum ağrının kanser tipine göre alt gruplarda incelenmişken metastaz bölgelerine göre opioid kullanımının, verilerin yetersizliği nedeniyle değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç

Çalışmamızda da görüldüğü üzere, kanser ağrısı tedavisinde non-steroidal analjezikler çoğunlukla yetersiz kalmaktadır ve ileri evre kanser hastalarının üçte birinden fazlasının yüksek doz opioide ihtiyacı vardır. Hekimlerin opioid kullanımı korkusu ve opioidler hakkında bilgi yetersizliği nedeniyle kanser hastaları, metabolik problemleri olmasa dahi yalnızca ağrı palyasyonu nedeniyle bile kliniğe yatmak zorunda kalmaktadır. Kanser hastalarında, opioid yan etkileri göz ardı edilecek kadar düşüktür ve opioid tedavisi ilk basamaklardan itibaren ağrı tedavisinde yer almalıdır. Uluslararası tedavi kılavuzlarının önerisi de bu doğrultuda hekimler, özellikle metastatik kanser hastalarında opioid kullanırken bağımlılık ve solunum depresyonu da dahil yan etkileri akılda tutmalı fakat ön planda bu yan etkileri değil

hastanın ağrısının giderilmesini düşünmeli ve gerektiğinde de yüksek doz opioid kullanımına cesaret edebilmelidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Teşekkür

Desteklerinden dolayı Prof. Dr. Mustafa Altınbaş, Uz. Dr. İnanç İmamoğlu ve Uz. Dr. Süleyman Şahin'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-95.
2. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149-54.
3. Schug SA, Zech D, Dörr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:27-32.
4. Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Pandya KJ. Physician attitudes and practice in cancer pain management: a survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993;119:121-6.
5. Ferrell BR, Wisdom C, Wenzl C. Quality of life as an outcome variable in the management of cancer pain. *Cancer* 1989;63:2321-7.
6. Forsythe LP, Alfano CM, George SM, et al. Pain in long-term breast cancer survivors: the role of body mass index, physical activity, and sedentary behavior. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:617-30.
7. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol.* 2014;32:1677-90.
8. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: Effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:102-12.
9. Ricardo Buenaventura M, Rajive Adlaka M, Nalini Sehgal M. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11:105-20.
10. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133-53.
11. Lawlor PG, Bruera E. Side-effects of opioids in chronic pain treatment. *Curr Opin Anesthesiol* 1998;11:539-45.
12. 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;16:1588-93.
13. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. *Drugs* 1997;53:109-38.
14. Colak S, Erdogan MO, Afacan MA, et al. Neuropsychiatric side effects due to a transdermal fentanyl patch: hallucinations. *Am J Emerg Med* 2015;33:477.e1-2.
15. University of Wisconsin- Madison, Pain and Policy Study Group website[online], <http://www.painpolicy.wisc.edu/countryprofiles/euro>, 05.10.2017.
16. Vieweg WVR, Lipps WFC, Fernandez A. Opioids and methadone equivalents for clinicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:86.
17. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Int Med* 2011;171:686-91.
18. Mercadante S, Guccione C, Di Fatta S, et al. Cancer pain management in an oncological ward in a comprehensive cancer center with an established palliative care unit. *Support Care Cancer* 2013;21:3287-92.
19. Mantyh PW. Bone cancer pain: from mechanism to therapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8:83.
20. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:57-76.

Sorumlu Yazar: Fatih Karataş, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, 78100, Şirinevler, Karabük, Türkiye
E-mail: drfatihkaratas@gmail.com