

palyatif bakım DERNEĞİ



Palyatif Bakım Derneği Bülteni / 2016



YAŞAMI BİRLİKTE KUCAKLAYALIM

MORFİA

Morfin Sülfat Tablet

50 yılı aşkın bir birikim ve tecrübenin bugünkü temsilcisi İLKO ilaç olarak ülkemize ve tıbbı karşı hizmet etme ilkesiyle Türkiye'nin ilk yerli morfini Morfia'nın üretimini gerçekleştirmenin gururunu yaşıyoruz.

Morfia sayesinde özellikle ileri evre kanser hastalığında karşılaşılan ağrıların giderilmesinde büyük görev üstlenen morfin tablete hastalarımız daha hızlı ve düşük maliyetle ulaşabilecek. Aynı zamanda hastaların ilaç temini konusunda yurtdışına bağımlılığı da azalacak.

Ağrı sorun olduğunda



İLKO
İLAÇ SANAYİ ve TİCARET A.Ş.

“Sağlıklı bireyler, mutlu aileler.”

www.ilko.com.tr



Palyatif Bakım Derneği Bülteni / 3. Sayı Kasım 2016

Prof. Dr. Meltem Uyar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı

Başkandan;

Palyatif Bakım Derneğinin bülteninin bu sayısını kanser ağrı tedavisinin temel taşı olan opioid ajanlara ayırdık.

Opioidler elimizdeki en güçlü ağrı kesici ilaçlardır. Kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı sunarlar. Akut ağrı, cerrahi sonrası ağrı ve kansere bağlı ağrıda kullanımları yaygındır. Kanser dışı kronik ağrıda kullanımları ise hala tartışmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kansere bağlı ağrıların kontrol edilmesindeki yetersizliğin dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu saptamıştır. Dünya çapında her yıl 10 milyon yeni kanser vakası oluşmakta ve yılda 6 milyon kişi ölmektedir. Bundan yirmi yıl sonra, global kanser yükü iki katına çıkacaktır. Şu anda en çok gelişmiş ülkelerde görülen kanser vakaları, gelişmiş dünyanın daha iyi korunma stratejilerinin bir yansıması olarak, gelecekte gelişmekte olan ülkelere kayacaktır. WHO Kanser Kontrolü Programı, 2020 yılı itibariyle yıllık 20 milyon yeni kanser vakasından yaklaşık %70'inin gelişmekte olan ülkelere görüleceğini tahmin etmektedir. Bu ülkelerde hastaların çoğunda kanser teşhisi, ancak hastalık ileri evrelere ulaştığında konabilmektedir. Kanser, özellikle ileri evrelerde, yaşamın sonu yaklaştıkça ağrı vermektedir.

Çok trajik bir biçimde, kanser ağrısı genelde tedavi edilmez; tedavi edilebildiğinde ise genelde yetersizdir. Ancak WHO, tümü olmasa bile çoğu kanser ağrısının mevcut tıbbi bilgiler ve tedaviler uygulandığında azaltılabileceğini göstermiştir. Bir tedavi boşluğu bulunmaktadır: bu, kanser ağrısıyla ilgili yapılabilecekler ile yapılmakta olanlar arasındaki farktır. Bu tedavi boşluğu, sağlık hizmetleri çalışanları eğitilerek ve ağrı giderme ve palyatif bakım hizmetlerine erişim miktarı artırılarak daraltılabilir. Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bu tedavi boşluğu, özellikle opioid analjezikler olmak üzere ağrı kesici ilaçların yeterli miktarda bulunmamasıyla kendini göstermektedir.

Birçok ilaçlı ve ilaçsız ağrı giderme tedavisi bulunmasına karşın, kansere bağlı ağrıların kontrolünde kodein ve morfin gibi opioid analjeziklerin kullanımı kesinlikle gereklidir. Kanser ağrısı orta seviye ile ileri seviye arasında olduğunda, morfin tedavi grubundaki opioidlerin yerini alabilecek başka hiçbir ilaç yoktur. Narkotik ilaçların dünya çapında kullanımını izleyen uluslararası bir kuruluş olan Uluslararası Narkotik Kontrol Kurulu (INCB), bu ilaçların ağrı tedavisinde kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Günümüzde, asıl sorun ve çözümü; kanser ağrısının tedavisinde, palyatif bakımda ağrı tedavisinde önemli yeri olan opioidleri etkin kullanmak, güvenliği arttırmak, yan etkileri ve yanlış kullanımları azaltmak için neler yapmalıyız olmalıdır. Bu nedenle ülkemizde de ulusal opioid kullanım kılavuzlarının oluşturulması gerektiği kanaatindeyim.

Saygılarımla

KANSER AĞRISI TEDAVİSİNDE OPIOİDLER

Dr. Oya Yalçın Çok

Başkent Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı

Kanser ağrısı tedavisinde klinisyenlerin elindeki en etkili ilaçlar opioidlerdir. Ancak binlerce yıllık geçmişe sahip olan opioidler hakkındaki yeni bilgiler ve klinik senaryolardaki kullanımlarındaki değişiklikler hekimlerin sıklıkla ilgili literatürü takip etmesini gerektirmektedir. Bu derlemede kanser ağrısı tedavisinde önemli yere sahip olan opioidler genel özellikleri ve yeni bulgular çerçevesinde değerlendirilecektir.

Kanser ağrısı tedavisinde opioidlerin yeri

Kanser bir hastalık olarak dünyada artış gösterirken, kanser hastalarının hastalıkla ilişkili en önemli sorunu olan ağrının da tedavi edilmesi gereken büyük bir sorun oluşturduğu aşikardır. Her beş kanser hastasının üçü hastalıklarının bir döneminde ağrı çekerken, hastalığın ileri evrelerinde ağrı çeken hasta oranı %90'lara çıkmaktadır.[1] Bu da klinisyenler için yeterli şekilde tedavi edilmesi gereken, ancak bir buzdağının görünmeyen tarafı gibi gizli güçlükler ve engeller içeren bir hasta grubu ile karşı karşıya olmak demektir. Gerçekten de yeterli derecede ağrı tedavisi alabilen hasta oranı %50'nin altındadır.[2,3] Oysa ki birçok yayın opioidlerin kanser ağrısında yüksek etkinlik ve yeterlilik sağladığını göstermektedir.[4,5] Opioidler farmakolojik etkileri göz önüne alındığında kronik kullanım açısından en fazla kanserli hasta grubuna uygundur. Opioidlerin kullanımı ile hedeflenen ve aynı zamanda gerçekleştirilecek etkinlik on hastadan dokuzunda başarılı ağrı tedavisi olarak belirtilmektedir.[6,7]

Opioidlerin genel özellikleri

Opioidler nöronal aktivite inhibisyonu ve inhibitör tonusun sürekliliğini sağlayarak G-protein ilişkili mekanizmalar ile etkinlik sağlarlar. Proeksitasyon dengesi, santral etkilerle disinhibisyon opioidlerin analjezi ve diğer etkilerini oluşturmada güncel olarak tartışılan konulardır. Endomorfon, enkefalin ve dinorfin gibi natürel ligandların bağlandığı μ , κ , δ ve ORL-1 gibi reseptörler opioidler için hedef oluştururlar. Ancak eksojen ligandlar temel olarak μ -reseptör agonistidirler. Opioid reseptörleri, endojen ve eksojen ligandlar Tablo 1, 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Kanser ağrısı tedavisinde opioid kullanım prensipleri

Kanser ağrısı tedavisinde en önemli ilaç grubu olan opioidlerin istenen etkinliği sağlanması ve hastalarda hedeflenen ağrısızlığa ulaşılması için belirli uygulama ilkelerine uyulması gerekmektedir.[8,9] Bu ilkeler özellikle kanser ağrısının tipi, şiddeti, yerleşimi, zamanlaması ve natürü gibi nitel ve nicel özellikleri göz önünde bulundurularak ortaya konmuştur. Zira, opioid kullanım endikasyonunun çok tartışıldığı diğer kronik ağrı durumları ile travma ve cerrahi sonrası gibi uzamış akut ağrılı durumlarda bu prensipler geçerli değildir. Kanser ağrısı tedavisinde opioidlerin kullanım ilkeleri etkinliği azaltan uygulama hatalarının ortaya konması ile belirlenmiştir. [10]

Opioid kullanım ilkeleri başlıca uygulama yolu, düzeni ve opioid seçimini hasta özellikleri ve yan etkileri göz önünde bulundurarak düzenler. Birinci seçenek ve önerilen uygulama yolu oral yol ve oral formülasyonlardır.[11] Özellikle opioid kullanmamış veya opioid kullanımına 3 haftadan fazla ara vermiş hastalarda transdermal, transmukozal, dilalti, intravenöz, subkütan gibi sistemik uygulama yolları ilk tercih olmamalıdır. İntramüsküler opioid uygulamalarının ise kronik ağrı tedavisinde yeri bulunmamaktadır.

Opioidlerin uygulama doz aralıkları düzenli ve 24 saati tamamıyla kapsayacak şekilde olmalıdır.[12] Özellikle ağrının gece boyunca yetersiz tedavisi hastanın uyku sorununu da tetiklemekte ve kronik yorgunlukla birlikte ağrı algısını da artırmaktadır. Sürengen ağrının tedavisi bu şekilde planlanırken, atak ağrısı olarak tanımlanan her zamanki ağrıdan daha şiddetli, zamanlaması önceden kestirilemeyen düzensiz ağrı tipi içinse hastaya mutlaka alternatif bir analjezi planı hazırlanmalıdır.[13] Düzenli tedavi ile eş zamanlı uygulanabilecek olan bu atak ağrısı tedavisi için kısa etkili formülasyonlarla, mümkünse düzenli kullanılan opioidin aynısıyla ve toplam günlük dozu %10-20'si veya 1/6'sı ile ilaç tedavisi düzenlenmelidir.[14] Hastaya atak ağrısı ilaçlarını ek ağrısı olduğunda kullanabileceği ve dozu ardarda 2 kez tekrar edebileceği belirtilmeli ve hastaya ağrı tedavisi açısından bir miktar otonomi sağlanmalıdır. Ancak atak ağrısı her gün aynı saate oluyorsa, her atak için iki dozdan fazla ilaç gereksinimi varsa veya hasta günde 3 defadan fazla atak ağrısı olduğunu belirtiyorsa, günlük opioid dozunun yetersiz kalıyor olabileceği de akılda tutulmalıdır. Özellikle atak ağrıların ilacın etki süresinin bitiminde ortaya çıkması kısa formülasyonlu ilaçların yetersiz sıklıkta reçete edilmesi ile de görülebilir.

Kanser ağrısı tedavisinde opioid seçimi klasik olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün analjezik basamak sistemine göre yapılmaktadır. Bu basamak sistemine göre hastaların %88'inde yeterli ve iyi derecede analjezi sağlanmaktadır.[15] Bu sistemde

analjezikler non-opioid, zayıf opioid ve güçlü opioidler olarak sınıflandırılmaktadır.[16] Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar kanser ağrısı grubunda zayıf opioidlerin non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla benzer etkinlikte olduğunu öne sürdüğünden, yeni bir yaklaşım olarak zayıf opioidler yerine güçlü opioidlerin düşük dozlarının kullanımı önerilmektedir.[17]

Ülkemizde ticari olarak mevcut olan opioid preparatları kodein, tramadol, morfin, oksikodon, hidromorfon ve fentanil içermektedir. **Kodein** parasetamol veya non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla kombine olarak bulunmaktadır. Bu ilacın önerilen dozu 4-6 saatte bir, 15-60 mg olmakla beraber, 240 mg'ın üzerindeki dozlarda analjezide plato etkisi bulunmaktadır.[18] **Tramadol** damla, tablet, kapsül ve ampul olarak formüle edilmiş olup, başlangıç dozu 50-100 mg ve üst sınır dozu 400 mg'dır. Kodeinle eşdeğerliği 1:1-2 olmakla beraber, morfin eş değerliğinde yayımlar 1:4-10 şeklinde çok geniş bir aralıkta veri sunmaktadır.[19] Bu etkinlik farklılığı özellikle genetik farklılıklarla açıklanmaktadır. Ağrı tedavisinde altın standart ve eşdeğerlik ölçütü olan **morfin** oral kullanım açısından başlangıç ilacı olarak seçilebilir.[20] Ülkemizde de 15 ve 30 mg'lık kısa etkili formülasyon ve 15, 30, 60, 100 mg sürekli salınım (12 saatte bir) formülasyonla bulunan morfin için tavan veya maksimum doz bulunmamaktadır. Bu nedenle reçete edilebilecek maksimum doz intravenöz, subkütan uygulamalar için 300 mg, oral uygulama için 2700 mg olarak belirlenmiştir. Başlangıç için 5-10 mg oral doz 4 saatte bir ve lüzumu halinde toplam dozun %10'u olarak planlanabilir. Diğer güçlü opioidlerden **oksikodon** 6 saatte bir 5, 10, 20 mg ve ülkemizde uzun salımlı olarak bulunan **hidromorfon** 4, 8, 16, 32 mg olarak reçete edilebilir.[21–23] **Fentanil** sistemik etkinlik sağlayan transdermal uygulama seçeneği ile oral alımı kısıtlı olan kanser hastaları için önemli bir analjezik alternatiftir.[24] İlacın 72 saat etkinlik sağlaması da uygulama kolaylığı ile birlikte avantaj oluşturmaktadır. Şu anda ülkemizde hızlı etki sağlayan dilaltı formülü de piyasada 100, 200, 400 ve 800 mcg olarak bulunmaktadır. Morfin ve fentanilin hem kısa etkili hem de uzun etkili preparatlarının bulunması ağrı hekimlerine günlük toplam opioid dozunu ve atak ağrısı tedavisini aynı opioid türü ile yapabilmek için avantaj sağlamaktadır.

Kanser ağrısı tedavisinde opioid kullanımının başarılı analjezi sağlaması için, hastanın yaşam kalitesini düşürebilen yan etkilerinin de eş zamanlı tedavisi gereklidir. Opioid yan etki insidansı %10-30 arasında değişmektedir. Bu yan etkiler öngörülerek hasta bilgilendirilmeli ve mümkünse yan etkiler ortaya çıkmadan tedavi süreci başlatılmalıdır.[25] Sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, ağız kuruluğu, sedasyon, terleme ve konstipasyon olup, sonuncusu hariç diğerlerine birkaç hafta içinde tolerans gelişmektedir.[26] Bulantı ve kusma için

antiemetik ilaçların, özellikle hızlı etkili, dilaltı formülasyonlarla reçete edilmesi günlük yaşamı çok etkileyen bu an etkinin ortadan kaldırılması için yararlı bir yaklaşımdır. Konstipasyon bol sıvı alımı önerisi ve gerekirse laksatif kullanımı ile yönetilebilir. Çok sıkıntılı olgularda naloksekol, nalokson gibi antagonistler ve lubiproston, akselopran gibi opioid ilişkili konstipasyon için geliştirilen ilaçların kullanımı planlanabilir. Ağız kuruluğu için basit bir öneri sık sık ağız sıvılarıyla ıslatmadır, ancak çok dirençli olgularda pilokarpin 5 mg da uygulanabilir. Sedasyon için destek tedavisi ise psikostimülan ilaçlarla yapılabilmektedir. Daha seyrek görülen yan etkiler ise üriner retansiyon, kaşıntı, duyu durumu değişiklikleri, myoklonustur.[27] Üriner retansiyonda geçici üriner kateterizasyon uygulaması faydalı olabilmektedir. Kaşıntı için antihistaminikler ve opioid rotasyonu, duygudurum değişiklikleri için antidepresanlar verilebilir. Özellikle zeminde kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pnömoni olan hastalarda solunumun yüzeyelleşmesi ile birlikte solunum depresyonu görülmesi nadir ancak olasılık dahilinde bir yan etkidir. Bu grup hastalarda opioid dozlarının küçük ve uzun aralıklı olması önleyici bir yöntemdir. Kanserli hastaların bir kısmında hastalıklarının doğal süreci olarak, tedavilerin yan etkisi veya komplikasyonları nedeniyle renal veya hepatik yetmezlik gelişebilmektedir. Renal yetmezlikli hastalarda morfin, kodein, tramadol birikebilir ve toksisite riski artar. Bu hastalarda hidromorfon ve fentanil tercih edilebilir. Hepatik yetmezlikli hastalarda ise opioidlerle ağrı tedavisi düşük doz ve uzun doz aralıkları ile planlanmalıdır. Diğer opioidlerde toksisite riski artabilirken, kodein yeterli derecede aktif metabolite dönemez ve etkinlik bu hasta grubunda yetersiz terapötik ilaç düzeyi nedeniyle düşük olacaktır.

Yan etkilerin dışında her hastada görülmemekle birlikte opioid hiperaljezisi, opioid endokrinopatisi, tolerans, fiziksel bağımlılık, çekilme sendromu ve madde bağımlılığı gibi başlıklar da kanser hastalarında ağrı tedavisinde opioid kullanıldığında akılda tutulmalıdır.

Opioid hiperaljezisi yüksek doz opioid kullanımı sırasında analjezik yanıtın olmadığı ancak ciltte hipersensitivitenin olduğu durumdur. Sıklıkla yüksek doz morfin ve hidromorfonla, düşkün ve yaşlı hastalarda görülür.[28] Patofizyolojisinde opioid toleransı ve nöropatik ağrı mekanizmalarının birlikte olduğu sanılmaktadır. Tedavisi için tekrar doz ayarlaması veya opioid rotasyonu yapılmalıdır.

Opioid endokrinopatisi ise kronik ağrı tedavisinde güçlü opioidlerin kullanımı sonrasında hipotalamik –pitüiter fonksiyonun opioidlere bağlı olarak inhibisyonu sonucu anormal hormon aktivitesi olarak tanımlanabilir. En sık belirtilen etki her iki cinsiyette

hipogonadizm olmakla birlikte tiroid hormon ve büyüme hormonunda değişiklikleri gösteren çalışmalar da mevcuttur.[29] Ancak hangi opioidlerin bu fenomene yol açtığı, ilaç kullanım süresi ya da hangi hastaların yatkınlık gösterdiği henüz tam olarak belirlenememiştir. Semptomların giderilmesi için hormon tedavisi gerekebilir. Opioid dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi de endokrin disfonksiyonu düzeltebilir.[30]

Tolerans basitçe ilacın beklenen etkisinde azalma olarak tanımlanabilir. Opioidler için hayvan modelleri oluşturulabilmekle birlikte klinikte kanser açısından stabil hastalar yeterli dozda uzun süre uygun analjezide kalabilir veya bir miktar tolerans gözlenebilir.[21] **Fiziksel bağımlılık ise** aslında fizyolojik bir adaptasyon dönemidir.[31] Bazen ilaç dozunun etki sonlanma zamanına denk gelir. Çekilme sendromunun görülmesine neden olur. Kanser hastalarında majör yararlanım ağrının giderilmesi olduğu için göz ardı edilmesi gereklidir ve ilaç titrasyonu ile yönetim planlanmalıdır. Fizyolojik bağımlılık sonrası ortaya çıkan **çekilme sendromu** ilacın ani olarak kesilmesinin ardından görülen fizyolojik bir yanıttır. Anksiyete, irritabilite, terleme, hızlı solunum, lakrimasyon, rinore midriyazis, tremor ile karakterizedir.[31] Ancak esneme, hipertansiyon, taşikardi, bulantı- kusma, hışırtma, karında kramplar, diyare de görülebilir. İlaç kesilmesinden sonra 8-10 saatte başlar, 2-3 gün sürer. Madde bağımlılığının göstergesi değildir. Opioid uygulamasının sonlandırılması sırasında her 2-3 günde bir, %20-30 doz azaltımı yapılarak önlenir. Kanser dışı ağrılarda kontrolsüz ve uygunsuz opioid kullanımı nedeniyle gündeme gelen reçeteli ilaçlara **madde bağımlılığı** aslında primer, kronik ve nörobiyolojik bir hastalıktır.[32] Kompulsif madde alımı, madde arama ve zarar vereceğini bilerek maddeyi uygulamaya devam etme davranışı ile karakterizedir. Genetik, psikososyal, çevresel faktörler etkindir ve fiziksel bağımlılıktan ayırt edilmelidir. Kanser hastalarında madde bağımlılığı sık görülen bir durum değildir. Ancak kendinde veya ailesinde alkol ve madde bağımlılığı veya psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda klinisyenin madde bağımlılığı riski olduğunu da göz önünde bulundurması gerekmektedir.[33]

Opioid eşdeğerliği ve rotasyonu

Opioid uygulamalarının bireyselleştirilmesi klinisyen ve hasta açısından yeterli analjezinin sağlanmasında önemli bir husustur. Önerilen uygulama opioid naif hastalarda dozlamada konservatif yaklaşım ve yan etkilerin etkin tedavisidir.[34] Hali hazırda opioid kullanmakta olan hastalarda ise yetersiz analjezi veya tolere edilemeyen yan etkiler söz konusu olduğunda opioid dozunun titrasyonu ve artırılması veya opioid rotasyonu gerekli

olabilmektedir. Opioid dozunun artırılması kullanılan ilacın toplam dozunun %30-50'si ile günlük doz artışı şeklinde olmalıdır.[35] Ancak bu artış bir defada kullanılan ilacın 50 mg morfin ile olan eşdeğerini aşmamalıdır. Tekrar değerlendirme ilacın 5 yarı ömrü sonrası yapılmalıdır. Bu süre morfin için yaklaşık 20 saat iken, transdermal fentanil yamalar için 3-6 gün kadardır.

Analjezik etkiyi artırmak, yan etkileri azaltmak veya alternatif bir uygulama yolu gerektiğinde; kullanılan opioidi bir diğer ile değiştirmek opioid rotasyonu olarak adlandırılır. Bu opioid yönetim şekli sıklıkla (%50-70 hastada) etkindir.[36] Ancak genomik varyasyon, internalizasyonda değişiklikler gibi reseptör düzeyindeki teoriler mekanizmayı açıklamakta yetersiz kalmaktadır.[27] Kanser hastalarının %80'inde en az bir kere opioid rotasyonu yapılmaktadır. Beş hastanın birinde ise rotasyon sayısı üç ve daha fazlasıdır. Rotasyon için öncelikle kullanılan opioidlere benzer veya daha yüksek potensli bir başka opioid seçilir. Daha sonra opioid değişim tablolarındaki eşdeğerliğe göre doz hesaplanır.[38] Çapraz ilaç toleransı nedeniyle, hesaplanan doz sıklıkla %20-25 oranında azaltılarak yeni ilaç dozlaması yapılır. Opioid eşdeğerlik hesaplaması için manüel tablolar veya internet bazlı otomatik değişim sistemleri kullanılabilir (Tablo 4).[39-41]

Opioid metabolizmasında genetik farklılıklar ve klinik sonuçların yorumlanması

Opioidlerin metabolizasyonu ilacın etkinliği için önemli bir basamaktır. Bu aşamada aslında prodrug veya prekürsör olarak belirtebileceğimiz bir takım ilaçlar opioid etkinliği kazanırken, bazı ilaçlar ise potensleri daha yüksek veya analjeziden farklı etkileri de olan ara metabolitlere dönüşebilmektedir. Opioidlerin vücutta metabolize edilmesinde sitokrom P450 enzim ailesi etkindir. Bu enzim ailesi vücutta birçok farklı metabolik süreçte yer almaktadır ve kendi içinde çok sayıda enzimi ve bir o kadar da genetik çeşitliliği barındırmaktadır.[42] Bu enzimler yapısal olarak bölgesel ve ırksal farklılıklar gösterebilmekte ve bu genetik farklılıklar da etkinlik varyasyonlarını sağlamaktadır. Bu enzim ailesindeki genotip farklılıkları %20 oranında yüksek polimorfizme sahiptir. Bu polimorfizm sonucu hastalar enzimleri inaktif olduğu için ilaçları metabolize edemeyenlerden hızlı metabolize edenlere kadar farklılık göstermektedirler.[43] Ülkemizde %3.4 oranında enzim inaktifliği görülürken, hızlı metabolize edici grup %9 oranındadır. Klinikte ilk gruptaki hastalar ilaçtan faydalanmadıklarını söylerken, diğerleri ise ilacın etkinliğinin yüksek ancak kısa sürdüğünden yakınabilirler. Bu farklılıkları daha objektif olarak belgelemek için farmakogenetik testlerin yaygınlaşması gerekmektedir. Günümüzde ticari olarak mevcut bir ürün olan AmpliChip®

sitokrom P450 enzim ailesini araştırmakta ve hastanın opioid yanıtını ön görmek açısından veri sağlamaktadır.

Opioidlerin kanserin progresyonuna etkisi

Opioidlerin kanserin ilerleyişine etkisine dair yayınlar tartışmalı sonuçlar ortaya koymaktadır. Opioidlerin kanserin patofizyolojisinde önemli yeri olan immunomodölatör ve nöroendokrin sistemlere olan etkisi hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmekle birlikte sonuçlar farklılık göstermektedir.[44] Hayvan çalışmalarında doğuştan immünite ve opioid etkisi araştırıldığında “natural killer” (NK) hücrelerin aktivitesinde azalma bulunmakla birlikte, adaptif immünite açısından T hücre apoptozisi, timik ve splenik atrofi artmıştır. Yine hayvan çalışmalarında nöroendokrin sistemde opioid uygulaması sonrası uygunsuz ACTH, CRH ve kortizol yanıtı, artmış büyüme hormonu ve prolaktin salınımı ve azalmış tiroid stimüle edici hormon salınımı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise hayvan çalışmalarına benzer olarak NK hücrelerin aktivitesinde azalma gösterilmişken, bu çalışmalardan farklı olarak artmış ACTH, CRH ve kortizol yanıtı, azalmış büyüme hormonu, prolaktin ve tiroid stimüle edici hormon salınımı ve uygunsuz insülin sekresyonu gösterilmiştir. Kanser hücresi düzeyinde etkileri araştıran bazı yayınlar opioidlerin kanser hücre gelişimini azalttığı ve tümör apoptozisini öne sürmektedir. [44–46] Morfin akciğer kanseri hücrelerinin gelişimini opioid büyüme hormonu reseptörleri üzerinden, meme kanseri hücrelerini ErbB sinyal sistemini yeniden düzenleyerek, adenokarsinoma hücrelerini G protein bağımsız G1 hücre siklusunu durdurarak baskılamaktadır.[47–49] Ancak bu konuda henüz geniş kapsamlı meta-analizlerin olmadığı ve sonuçların her kanser türüne genellenemeyeceği göz ardı edilmemelidir.[50]

Yeni opioidler ve kanserde kullanımları

Opioidlerin analjezik etkinliği ile yarışabilecek başka ilaç grubu bulunmaması ancak yan etki profilleri ve hekimlerin bu ilaçları kullanmadaki sınırlamaları nedeniyle kolay reçete edilebilecek, etkinliği yüksek ancak yan etki profili düşük opioidlerin araştırılması sürmektedir. Bunlar arasında ticari olarak mevcut olan levorfanol ve tapendatol sayılabilir. Ana içereni dekstrometorfan olan levorfanol opioid reseptörlerinin yanısıra NMDA reseptörlerine de bağlanabilmektedir.[51,52] Ancak henüz bu ilacın kanser ağrısı tedavisindeki yeri konusundaki yayınlar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Diğer bir yeni opioid olan tapendatol de ikili etki ile hem μ -opioid reseptörlerine bağlanmakta hem de norepinefrin geri alım inhibitörü olarak aktivite göstermektedir. Etki süresi 4-6 saattir ve

potensi tramadol ve morfin arasında yer almaktadır. Prodrog olmadığı için metabolize edici enzim sistemlerindeki genetik değişikliklerden etkilenmediği ve böylelikle daha sabit doz-yanıt eğrisi oluşturduğu öne sürölmektedir. FDA onayı olan bu ilaç ile yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Ancak son dönemde yapılan bir Cochrane meta-analiz raporu ilacın kanser ağrısı endikasyonu ile kullanıldığında morfin ve oksikodona etkinlik ve yan etki profili açısından üstünlük göstermediğini ileri sürmektedir.[53]

Sonuç

Kanser ağrısı tedavisinde klinisyenlerin elindeki en kuvvetli silahlardan biri opioidlerdir. Hekimlerin hastaların ağrılarını objektif yöntemlerle değerlendirmesi, hastaların opioid kullanımı ile ilişili endişelerini gidermesi ve sağlık sistemlerinde opioidleri düzenleyici kurallara riayet ederek bu ilaçları hastaların kullanımına kazandırması gerekmektedir. Opioidlerin düzenli aralıklarla dozlanması, hastanın özelliklerine ve ağrısının nitelik ve niceliğine göre seçilmesi, uygun formölasyonla reçete edilmesi, olası yan etkilerin ön görölmesi ve tedavi edilmesi ilaç kullanımının optimum düzeyde olmasını önleyen hataların ortadan kaldırılmasını sağlayacaktır. Bu ilaçların yeterince tanınması, ilgili literatürün takip edilmesi ve hastaların kanıta dayalı tıp bilgileri ile yönetilmesi kanser ağrı tedavisinde hedeflenen ve gerçekleşebilecek düzeye ulaşılmasının ana yoludur.

KAYNAKLAR

- [1] Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA* 2003;290:2476–9. doi:10.1001/jama.290.18.2476.
- [2] Thota RS, Jain P, Bakshi SG, Dhanve CN. Opioid-prescribing Practices in Chronic Cancer Pain in a Tertiary Care Pain Clinic. *Indian J Palliat Care* 2011;17:222–6. doi:10.4103/0973-1075.92340.
- [3] Thomas JR, von Gunten CF. Pain in terminally ill patients: guidelines for pharmacological management. *CNS Drugs* 2003;17:621–31.
- [4] Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65–76.
- [5] Smith HS. Conventional practice for medical conditions for chronic opioid therapy. *Pain Physician* 2012;15:ES1-7.
- [6] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68. doi:10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
- [7] Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii139-54. doi:10.1093/annonc/mds233.
- [8] Rhodin A. The rise of opiophobia: is history a barrier to prescribing? *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006;20:31–2.
- [9] Yanjun S, Changli W, Ling W, Woo JCA-L, Sabrina K, Chang L, et al. A survey on physician knowledge and attitudes towards clinical use of morphine for cancer pain treatment in China. *Support Care Cancer* 2010;18:1455–60. doi:10.1007/s00520-009-0768-2.
- [10] Heneka N, Shaw T, Rowett D, Phillips JL. Quantifying the burden of opioid medication errors in adult oncology and palliative care settings: A systematic review. *Palliat Med* 2016;30:520–32. doi:10.1177/0269216315615002.

- [11] Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:578–96. doi:10.1177/0269216310383739.
- [12] Gatti A, Reale C, Occhioni R, Luzi M, Canneti A, De Polo C, et al. Standard therapy with opioids in chronic pain management : ORTIBER study. *Clin Drug Investig* 2009;29 Suppl 1:17–23.
- [13] Garnock-Jones KP. Fentanyl Buccal Soluble Film: A Review in Breakthrough Cancer Pain. *Clin Drug Investig* 2016;36:413–9. doi:10.1007/s40261-016-0394-y.
- [14] Reyniers T, Deliens L, Pasmán HR, Vander Stichele R, Sijnave B, Cohen J, et al. Reasons for End-of-Life Hospital Admissions: Results of a Survey Among Family Physicians. *J Pain Symptom Manage* 2016. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.05.014.
- [15] Forbes K. Pain in patients with cancer: the World Health Organization analgesic ladder and beyond. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:379–80. doi:10.1016/j.clon.2011.04.016.
- [16] Goudas L, Carr DB, Bloch R, Balk E, Ioannidis JP, Terrin N, et al. Management of cancer pain. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001:1–5.
- [17] Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436–42. doi:10.1200/JCO.2015.61.0733.
- [18] Prommer EE. Pharmacological Management of Cancer-Related Pain. *Cancer Control* 2015;22:412–25.
- [19] Nersesyan H, Slavin K V. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:381–400.
- [20] Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD003868. doi:10.1002/14651858.CD003868.pub4.
- [21] Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol*

1998;16:3222–9.

- [22] Vallner JJ, Stewart JT, Kotzan JA, Kirsten EB, Honigberg IL. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects. *J Clin Pharmacol* 1981;21:152–6.
- [23] Paramanandam G, Prommer E, Schwenke DC. Adverse effects in hospice patients with chronic kidney disease receiving hydromorphone. *J Palliat Med* 2011;14:1029–33. doi:10.1089/jpm.2011.0103.
- [24] Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001;61:2289–307.
- [25] Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RHJ, van der Rijt CCD. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *J Pain* 2015;16:935–46. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.006.
- [26] Holder RM, Rhee D. Novel Oral Therapies for Opioid-induced Bowel Dysfunction in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pharmacotherapy* 2016;36:287–99. doi:10.1002/phar.1711.
- [27] Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542–54.
- [28] Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med* 2015;16 Suppl 1:S32-6. doi:10.1111/pme.12914.
- [29] Demarest SP, Gill RS, Adler RA. Opioid endocrinopathy. *Endocr Pract* 2015;21:190–8. doi:10.4158/EP14339.RA.
- [30] Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010;26:374–80. doi:10.1097/AJP.0b013e3181d1059d.
- [31] Trang T, Al-Hasani R, Salvemini D, Salter MW, Gutstein H, Cahill CM. Pain and Poppies: The Good, the Bad, and the Ugly of Opioid Analgesics. *J Neurosci*

- 2015;35:13879–88. doi:10.1523/JNEUROSCI.2711-15.2015.
- [32] Reyes-Gibby CC, Anderson KO, Todd KH. Risk for Opioid Misuse Among Emergency Department Cancer Patients. *Acad Emerg Med* 2016;23:151–8. doi:10.1111/acem.12861.
- [33] Pergolizzi J V, Zampogna G, Taylor R, Gonima E, Posada J, Raffa RB. A Guide for Pain Management in Low and Middle Income Communities. Managing the Risk of Opioid Abuse in Patients with Cancer Pain. *Front Pharmacol* 2016;7:42. doi:10.3389/fphar.2016.00042.
- [34] Sullivan MD, Bauer AM, Fulton-Kehoe D, Garg RK, Turner JA, Wickizer T, et al. Trends in Opioid Dosing Among Washington State Medicaid Patients Before and After Opioid Dosing Guideline Implementation. *J Pain* 2016;17:561–8. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.018.
- [35] Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi69-77. doi:10.1093/annonc/mdr390.
- [36] Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist* 2013;18:212–20. doi:10.1634/theoncologist.2012-0269.
- [37] Reddy A, Tayjasanant S, Haider A, Heung Y, Wu J, Liu D, et al. The opioid rotation ratio of strong opioids to transdermal fentanyl in cancer patients. *Cancer* 2016;122:149–56. doi:10.1002/cncr.29688.
- [38] Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:632–41. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.12.024.
- [39] Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:426–39. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.001.

- [40] Plagge H, Ruppen W, Ott N, Fabbro T, Bornand D, Deuster S. Dose calculation in opioid rotation: electronic calculator vs. manual calculation. *Int J Clin Pharm* 2011;33:25–32. doi:10.1007/s11096-010-9464-z.
- [41] Haffey F, Brady RRW, Maxwell S. A comparison of the reliability of smartphone apps for opioid conversion. *Drug Saf* 2013;36:111–7. doi:10.1007/s40264-013-0015-0.
- [42] Bell GC, Donovan KA, McLeod HL. Clinical Implications of Opioid Pharmacogenomics in Patients With Cancer. *Cancer Control* 2015;22:426–32.
- [43] Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol* 2015;769:71–8. doi:10.1016/j.ejphar.2015.10.049.
- [44] Meserve JR, Kaye AD, Prabhakar A, Urman RD. The role of analgesics in cancer propagation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28:139–51. doi:10.1016/j.bpa.2014.04.004.
- [45] Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapoiazova T, Mambetsariev N, Sammani S, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg* 2011;112:558–67. doi:10.1213/ANE.0b013e31820568af.
- [46] Kawase M, Sakagami H, Furuya K, Kikuchi H, Nishikawa H, Motohashi N, et al. Cell death-inducing activity of opiates in human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* n.d.;22:211–4.
- [47] Kim JY, Ahn HJ, Kim JK, Kim J, Lee SH, Chae HB. Morphine Suppresses Lung Cancer Cell Proliferation Through the Interaction with Opioid Growth Factor Receptor: An In Vitro and Human Lung Tissue Study. *Anesth Analg* 2016. doi:10.1213/ANE.0000000000001293.
- [48] Weingaertner IR, Koutnik S, Ammer H. Correction: Chronic Morphine Treatment Attenuates Cell Growth of Human BT474 Breast Cancer Cells by Rearrangement of the ErbB Signalling Network. *PLoS One* 2016;11:e0153824. doi:10.1371/journal.pone.0153824.
- [49] Tegeder I, Grösch S, Schmidtko A, Häussler A, Schmidt H, Niederberger E, et al. G protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res* 2003;63:1846–

52.

- [50] Wigmore T, Farquhar-Smith P. Opioids and cancer: friend or foe? *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10:109–18. doi:10.1097/SPC.0000000000000208.
- [51] Gärtner R, Kroman N, Callesen T, Kehlet H. Multimodal prevention of pain, nausea and vomiting after breast cancer surgery. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:805–13.
- [52] Prommer E. Levorphanol: the forgotten opioid. *Support Care Cancer* 2007;15:259–64. doi:10.1007/s00520-006-0146-2.
- [53] Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011460. doi:10.1002/14651858.CD011460.pub2.

Tablo 1. Opioid reseptörler, alt tipleri, yerleşimleri ve fonksiyonları

Reseptör	Alt tipi	Yerleşim	Fonksiyon
Delta (δ) DOR OP ₁	δ_1, δ_2	Beyin (pontin nucleus, amigdala, olfaktör bulbus, derin korteks) Periferik duyuşal nöronlar	Analjezi, antidepresan etki,, konvülzan etki, fiziksel bağımlılık, respiratuvar depresyon
K KOR OP ₂ ⁽¹⁾	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$	Beyin (hipotalamus, periakuaduktal grımada, klaustrum) Spinal kord (substansiya jelotinoza) Periferik duyuşal nöronlar	Analjezi, antikonvülzan etki, depresyon, disosiyatif ve halusinojenik etki, diürez, disfori, miyozis, nörokoruma sedasyon, stres
Mü (μ) MOR OP ₃ ⁽¹⁾	μ_1, μ_2, μ_3	Beyin (korteks – Lamina III ve IV, thalamus, periakuaduktal grımada, rostral ventromedial medulla) Spinal kord (substansiya jelotinoza) Periferik duyuşal nöronlar İntestinal trakt	μ_1 : analjezi, fiziksel bağımlılık μ_2 : respiratuvar depresyon, miyozis, öfori, azalmış gastrointestinal motilite, fiziksel bağımlılık μ_3 : vazodilatasyon
Nosiseptin NOR OP ₄	ORL ₁	Beyin (korteks, amigdala, hipokampus, septal nukleuslar, habenula, hipotalamus) Spinal kord	Anksiyete, depresyon, iştah, mü opioid agonistlerine karşı tolerans
Zetta (ζ) ZOR		Kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, beyin, pancreas, fetal dokular	Doku gelişimi (fetal, kanser hücre gelişimi)

Tablo 2. Endojen opioidler ve reseptör afiniteleri (+; affinite gücü, -: etki yok)

	Mü	Delta	Kappa
<i>β-endorfin</i>	+++	+++	+++
<i>Leu-enkefalin</i>	+	+++	-
<i>Met-enkefalin</i>	++	+++	-
<i>Dinorfin</i>	++	+	+++

Tablo 3. Eksojen opioid örnekleri ve reseptör etkileri (+; affinite gücü, -: etki yok)

	Mü	Delta	Kappa
<i>Morfin</i>	Agonist +++	Agonist +	Agonist +
<i>Kodein</i>	Agonist +++	Agonist +	Agonist +
<i>Petidin</i>	Agonist ++	Agonist +	Agonist +
<i>Buprenorfin</i>	Agonist +++	-	Antagonist ++
<i>Metadon</i>	Agonist	-	-
<i>Naloxone</i>	Antagonist +++	Antagonist +	Antagonist ++
<i>Naltrexone</i>	Antagonist +++	Antagonist +	Antagonist +++

Tablo 4. Opioid eşdeğerlik tablosu.[39]

Opioid	Parenteral Doz	Oral Doz	PO/IV	Etki süresi (st)
<i>Morfin</i>	10 mg	30 mg	3:1	3-4
<i>Fentanil</i>	200 mcg	-	-	2
<i>Oksikodon</i>	-	15-20 mg	-	3-5
<i>Hidromorfon</i>	1.5 mg	7.5 mg	5:1	2-3
<i>Kodein</i>	-	180-240 mg	-	4

İLKO İlaç; 50 yıllık birikimin bugünkü temsilcisi olarak Avrupa GMP onaylı Üretim Tesisleri, Hacettepe Üniversitesi Teknokent'te yer alan İLKO Argem Ar-Ge Merkezi ve Teknopark İstanbul'da bulunan İLKO Argem Biyoteknoloji Merkezi ile yaşam süresini uzatan ve hayat kurtaran yenilikçi ürünleri tüm dünyada kullanıma sunmaya ve bu endüstriye değer katmaya devam ediyor.



www.ilko.com.tr