



TÜRK ALGOLOJİ (AĞRI) DERNEĞİ'NİN YAYIN ORGANIDIR
THE JOURNAL OF THE TURKISH SOCIETY OF ALGOLOGY

BÜLTEN 2015-2

Opioid kullanımının değerini maksimize etmek: Hızlı salımlı oksikodon ağrı tedavisinde iyi bir seçenek midir?

Joseph V. PERGOLİZZİ,¹ Gül KÖKNEL TALU,² Gianpeterio ZMPONGA,³
Serdar ERDİNE,² Robert TAYLOR,³ Burak AYAN,⁴ Robert B RAFFA⁵

Giriş

Özel bir hasta için uygun analjezik ürünün seçimi, hastadaki ağrının durumu, yaşı ve sağlığı, diğer ilaçlar, ortam, ulaşılabilirlik ve spesifik ajanlarla ilişkili yasal kısıtlamalar ve hatta hastanın genetik altyapı-

sı gibi birbiriyle etkileşime giren karmaşık faktörlere bağlıdır. Opioidler, uzun süredir birçok ağrılı durumun tedavisinde güvenli ve etkili ajanlar olarak bilinmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün günümüzde popüler olan "ağrı basamağı"nda opioid tedavisi,

Editörden...

Merhabalar,

Ağrının beşinci vital bulgu ve tedavisinin bir insan hakkı olduğunun kabul edildiği tüm dünya da, opioidler temel ilaçlar listesinde yer almakta ve kanser ve kanser dışı ağrıların tedavisinde önemli bir ihtiyacı karşılamaktadır. Fakat, ülkemiz halen dünya opioid tüketiminde 0.7518 mg/kşi başı doz ile 87. sıradadır. Türkiye de orta seviyeden ağıra değişen ağrıları olmasına rağmen, kanser hastalarının %80'inin opioid analjeziklere ulaşmadan öldüğü bildirilmektedir. Var olan ağrı hasta, doktor, reçeteleme sorunları, ilaçların bulunamaması gibi pek çok sebeple yetersiz tedavi edilmekte veya hiç tedavi edilememektedir. Ülkemizde halen opioid türüleri yetersiz ve formülasyonları kısıtlı iken son iki yıldır kullanıma sunulan hızlı salımlı oksikodon orta ve şiddetli derecedeki ağrılarda güçlü bir seçenek olarak bizleri bir nebze rahatlatmıştır. Bültenimizin bu sayısında sizlerle Pergolizzi JV ve arkadaşlarının

'Opioid kullanımının değerini maksimize etmek: Hızlı salımlı oksikodon ağrı tedavisinde iyi bir seçenek midir?' başlıklı makalesini faydalı olaması ümidi ile paylaşmak istiyoruz.

Ağrısız yaşamak ne kadar güzel, tüm insanlığın bu güzelliği tatması dileği ile...

Prof. Dr. Gül Köknel Talu
Ağrı Dergisi Editörü

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ruhiye Reisli
Ağrı Dergisi Editör Yardımcısı

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Konya

¹Tıp Departmanı, Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Okulu, Baltimore; Farmakoloji Departmanı, Temple Üniversitesi Tıp Okulu, Philadelphia, Pa; Nema Research Inc, Bonita Springs, FL, ABD

²Algoloji Departmanı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, Türkiye

³Nema Research Inc, Bonita Springs, FL, ABD

⁴Bahçelievler Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁵Farmasötik Bilimler Departmanı, Temple Üniversitesi Eczacılık Okulu, Philadelphia, PA, ABD

kanser ile ilişkili ortadan şiddetliye değişen düzeydeki ağrıya yönelik önemli bir yol olarak kabul edilmektedir.^[1] Oral morfin, muhtemelen yaygın olarak bulunması ve uygun fiyatına bağlı olarak hızla opioid analjezisinde "altın standart" olarak ortaya çıksa da, ağrı tedavisi "tek ölçü herkese uyar" paradigmasından uzaktadır. Son yıllarda çeşitli opioid ajanlar analjezik yelpazesine eklenmiştir. Türkiye'de yeni bir ürün olarak, bir oral hızlı-salımlı (IR) oksikodon, 5, 10 ve 20 mg kapsüller halinde pazara girmiştir.

Oksikodon bilinen bir üründür. İlk kez klinik olarak 1917'de tanımlanan^[2] oksikodonun etki mekanizması, morfin gibi öncelikle mu-opioid-reseptörlerde (MOR) agonist etkiye bağlıdır ve muhtemelen kappa-opioid reseptörü yolları da katkıda bulunmaktadır. Yağda çözünürlüğü morfine benzerdir ve plazma proteinine bağlanma (esas olarak albümin) yaklaşık %40 ila %50'dir (morfinde %38). DSÖ ağrı basamağında oksikodon "güçlü bir opioid" olarak kabul edilmektedir.^[1]

Opioid Metabolizması

Opioidlerin analjezik etkisi, hem merkezi, hem de periferik 7-transmembran G protein-eşli reseptör (7TM-GPCR) mu-opioid reseptörlerdeki agonist etkisine bağlıdır.^[3] Bazı opioidler kappa ve delta reseptörler gibi başka opioid reseptörleriyle de etkileşime girebilirler. Opioid ajanlar reseptörlere bağlanırlar ve iyon kanalları ve 2. mesajcılar sinyali, nosiseptif bilginin periferden spinal kanala asendan iletiminin inhibisyonuna dönüştürür. Aynı zamanda opioidler, ağrı sinyallerinin düzenlenmesinde etkili olan desendan yolları da (örn. norepinefrin ve serotonin) aktive ederler. Bu iki uyarı aktivitesi – iletimin inhibisyonu ve sinyallerin düzenlenmesi – ağrı algısını azaltır ya da durdurur.

Opioidler ayrıca ağrıyı "yorumlayan" ya da kavramlaştıran vücudun limbik sistemini de etkilerler.

Bazen hastalar arasında opioid yanıtı açısından ortaya çıkan büyük değişkenlik çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Opioid metabolizması, bazı kalıtsal faktörler tarafından yönetilir ve bu tür polimorfizmler kişilerin ve bazen de bazı etnik grupların spesifik opioid ajanları metabolize etme özelliğini azaltabilir ya da arttırabilir.^[4] Hastanın hepatik ve renal durumu opioid yanıtını etkileyebilir çünkü vücudun opioidler ve metabolitlerini ne oranda metabolize ve elimine edeceklerini yönetirler.^[5] Bu etkiler tam olarak aydınlatılmamış olsa da opioid metabolizması ayrıca yaş^[6] ve cinsiyetten^[7-9] de etkilenir. Hastanın akıl sağlığı durumu da ajanın etkinliğini etkileyebilir.^[10]

Opioid analjeziklerin, birçok akut ve bazı kronik ağrı sendromlarının tedavisinde güvenli ve etkili oldukları bilinmektedir.^[11-16] Tavan etki olmadan titre edilebilirler ve genellikle yüksek dozlarda dahi son-organ hasarı ile ilişkili değildirler.^[17] Opioidlerin dozla ilişkili yan etkileri iyi bilinmektedir ve sedasyon, uyuşukluk, somnolans, bulantı, kusma, baş dönmesi, başağrısı ve konstipasyonu içerir.^[18] Bu olumsuz olaylar hafif ve geçici olabilir, ancak bazı durumlarda hastalar bunları tedaviyi kısıtlayacak düzeyde rahatsız edici bulabilirler.^[19] Solunum depresyonu en büyük yaşamı tehdit edici olumsuz etkidir.

Metabolik yollar çeşitli opioid ajanlar için farklılık gösterir. Oksikodon, ikincisi daha baskın bir yol olsa da sitokrom CYP4503A (CYP3A4/5) ve CYP2D6 ile metabolize olur. CYP2D6'daki genetik polimorfizmler hastalarda, zayıf, ara, yoğun ve ultra-hızlı oksikodon metabolizerleri olarak tanımlanmıştır. Beyazlar arasında yaklaşık %8'i oksikodonun "zayıf metabolizeri"

Ağrı Bülteni / Haberleşme

Türk Algoloji (Ağrı) Derneği Yayın Komisyonu Sorumlusu, Ağrı Dergisi Editörü
Dr. Gül Köknel Talu

Türk Algoloji (Ağrı) Derneği Yayın Komisyonu Sorumlusu
Dr. Gül Köknel Talu, Dr. Ruhiye Reisli

Türk Algoloji (Ağrı) Derneği Yönetim Kurulu Üyeleri
Dr. N. Süleyman Özyalçın (Başkan), Dr. Sema Tuncer Uzun, Dr. Osman Nuri Aydın,
Dr. E. Levent İnan, Dr. T. Hayri Özbek, Dr. Kenan Akgün, Dr. G. Enver Özgencil

olarak sınıflanırken, %90 ya da daha fazlası bu grup oldukça değişken olsa da “yoğun metabolizer” olarak sınıflanabilir.^[20] Bununla birlikte, CYP2D6 oksikodonun analjezik etkisini etkiliyor gibi görünmemektedir ve dolayısıyla bu farklı metabolizer sınıflamaları genellikle dozlamayı etkilemez.

Oksikodon karaciğer tarafından metabolize edildiği için, karaciğer disfonksiyonu daha yüksek bir dağılım hacmi ile sonuçlanabilir ve buna paralel olarak oksikodonun temizlenme hızı daha düşük olur. Oksikodon karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli reğetelenmelidir; son-evre karaciğer yetmezliğinde oksikodonun yarı-ömrü 12 saati aşabilir.^[20]

Oksikodon metabolitler üretir (en belirgin olanları oksimorfon ve noroksimorfon), ancak analjezik etki öncelikle ana ilağta kalıyor gibi görünmektedir.^[21]

Oksikodon, ortadan ağıra değişen ağrının giderilmesi için endikedir^[22] ve yüksek ölçüde bireyselleştirilmiş, hastaya özel ağrı tedavisine olanak sağlamak için IR oksikodon oral formülü tasarlanmıştır. Opiooid kullanma biçimleri ülkeler arasında büyük farklılık eğilimi gösterse de^[23-25] oksikodon Birleşik Devletler ve bazı Avrupa ülkelerinde en sık reçetelenen opiooid analjeziktir.^[20] Oral oksikodon IR'nin uygun rolü değerlendirilirken, ağrının halen nasıl tedavi edildiğinin dikkate alınması önemlidir.

Ağrının Yetersiz Tedavisi

Amerikan Kanser Derneği inisiyatifi “Ağrının Tedavisi” 2012 yılında dünya çapında 2.4 milyon kişinin tedavi edilmeyen ağrı nedeniyle öldüğünü bildirmiştir.^[26] Dünya çapında dünya popülasyonunun %40'ından fazlasını temsil eden 78 ülkede analjezik kullanımının gerekenin dörtte birini karşılamayacak şekilde yeterli olmadığı hesaplanmıştır.^[27] 2013 yılında Türkiye’de 91.826 kanser ölümü ve 200 HIV ile ilişkili ölüm ortadan ağıra değişen düzeyde ağrı ile ilişkili olmuş ve bunların sırasıyla %80 ve %50’sinin opiooid analjeziklere ulaşmadan öldüğü bildirilmiştir.^[28]

3023 invazif kanser hastasının katıldığı bir prospektif, gözlemsel çalışmada hastaların %67’si başlangıç değerlendirmesinde ağrı bildirmiş ve %33’ü herhangi bir reçeteli analjezik almamıştır.^[29] Takip vizitlerinde reğetede anlamlı bir değişiklik olmamış, zaman içinde dahi yetersiz tedavi edilen hastaların oranı de-

ğişmemiştir. Yetersiz ağrı tedavisi, klinisyenin opiooid kullanımı ve titrasyonu hakkında eğitiminin olmaması,^[30] opiooid reğetesi yazarken yasal düzenlemeler ve sorumluluklarla ilgili endişeler,^[31] devlet kısıtlamaları ve geri ödeme konuları^[32,33] ve doktor ile hasta arasındaki zayıf iletişime^[33] bağlı olabilir. Klinisyene ait faktörlerin dışında, hasta faktörleri de yetersiz analjeziye yol açabilir. Klinisyenlerin de opiooid bağımlılığın- dan kaygı duymaları nedeniyle,^[34] hastalar da bağımlılık riskinden korkabilir ve opiooidleri reddedebilirler.^[35] Ayrıca hastalar ağrı kesicilere karşı bir tolerans gelişimi ya da opiooid ile ilişkili yan etkilerin ortaya çıkmasından da kaygı duyabilirler.^[33] Etnik, kültürel ve ailevi faktörler de devreye girebilir ve hastanın ağrı ve yakınmayı algılama biçimini etkileyebilir.

Bazı ağrılar tamamen tedavi edilmeden devam etse de, klinisyenler yetersiz ya da idealin altında tedavi edilen ağrılar konusunda endişe duymalıdır. İdealin altında tedavi edilen ağrılar için engeller şunları içermektedir: eksik ağrı tanısı ya da ağrı şiddeti değerlendirmeleri, analjezik ajanda zayıf seçim ya da dozlama, ağrının çoklu mekanistik yapısının anlaşılabilmesi (güçlü nöropatik bileşenin tedavi edilmemesi gibi), hasta uyumsuzluğu, analjeziklere verilmesi, tolerans ve yan etkilerin tedaviyi sınırlayacak şekilde yetersiz tedavisi. Kronik ağrı sendromları kendiliğinden ya da altta yatan hastalığa bağlı olarak zaman içinde değişebilir ve böylece ideal biçimde tedavi edilen bir ağrı birden yetersiz tedavi edilen bir ağrıya dönüşebilir. Akut ya da uzun vadeli olsun ortadan ağıra değişen düzeyde ağrısı olan hastalarda, ağrı kontrolünü ideal hale getirmek için dozun klinik olarak gözlenmesi gerekir.

İdeal ağrı kontrolü için en önemli konu analjezik ajan seğimidir. Analjezik ajanlar iki geniş kategoriye ayrılırlar: non-opiooid ajanlar (asetaminofen, aspirin ve steroid yapısında olmayan antienflamatuvar ilaçlar ya da NSAİİ’leri içerir) ve opiooidler. Bu ajanlara ek olarak, kombinasyon tedavisi (asetaminofen ve küçük miktarda opiooidi kombine eden sabit dozlu ürünler gibi) ve adjuvan ajanlar (trisiklik antidepresanlar, antikönvülsanlar ve kas gevşeticiler gibi) düşünülebilir.

Opiooidlerin birçok ortadan şiddetliye değişen ağrı sendromunun tedavisindeki bilinen etkinliğine rağmen opiofobi (opiooid reçeteleme korkusu) ağrının yetersiz tedavisine yol açabilir.^[36,37] Şüphesiz her

opioid belli bir düzeyde uygunsuz kullanım, yanlış kullanım, kötüye kullanım, bağımlılık, diversiyon ve tolerans riski taşımaktadır.^[38-40] Opioidlerin uygunsuz kullanımı, bir uçta uyumsuzluk (bir dozun atlanması ya da kötü bir günde ikiye katlanması), diğer uçta bağımlılık ve ilaç diversiyonu olmak üzere bir davranış süreci olarak kabul edilebilir.^[41,42] Opioid yanlış kullanımı bu iki ucun arasında yer alır: ilaçların zevk almak amacıyla kullanılması (kötüye kullanım), duygusal ya da psikolojik ağrıyı dindirmek için kullanılması ya da gerçek ancak tanı konmamış ve ilaçla tedavi edilmeyen ağrıyı gidermek için alınması.^[43,44] Oral IR oksikodonun en sık kötüye kullanılan opioidlerden biri olduğu bildirilmiştir,^[45] ancak bu veriler geniş ölçekte genel ağrı popülasyonundan değil ilaç rehabilitasyonuna giren hastalardan alınmıştır. Bu durum doğal olarak IR ajanlarının klinik gözlem altındaki hastalarda daha fazla bağımlılık yaptığı gerçeğinden çok ilacı kötüye kullananlar arasında oral IR formüllerinin tercih edilmesini yansıtmaktadır. Bilgilerimize göre literatürde enjektabl IR oksikodon için özel olarak kötüye kullanım potansiyeli olduğu bildirilmemiştir.

Doğru Opioidin Seçilmesi: IR Oksikodon Ne Zaman İyi Bir Seçim Olabilir?

Oksikodon ortadan ağıra değişen ağrı tedavisi için endikedir ve cerrahi sonrası ağrı, akut ağrı sendromları ve kanser ağrısı için uygundur.^[22] Etki ve tolerabilite açısından diğer opioidlerle benzer olsa da, oksikodonun belli bir hasta için daha uygun olup olmadığını belirleyen özgün özellikleri vardır (diğer opioidler gibi). Bu kullanım yapısı diğer ülkelerde gözlenirse de^[46] oksikodon Birleşik Devletler'de en çok reçetelenen opioiddir.^[20]

Hem monoterapi olarak hem de kombinasyon halinde olmak üzere oksikodonun cerrahi sonrası ağrı,^[47] kanser ağrısı,^[15,48] nöropatik ağrı^[49-51] ve akut ağrı sendromlarında^[52] etkili olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar herhangi bir opioidin kronik ağrı sendromunun tedavisinde uzun süreli kullanılması tartışmalı olmaya devam etse de, literatür kanser-dışı kronik ağrı tedavisinde oksikodon kullanımını bildirmektedir.^[53-55] Şiddetli başağrısının tedavisinde opioidlerin (oksikodonu içeren ancak bununla sınırlı olmayan) reçetelenmesi sırasında klinik dikkat istense de, bu kullanıma yönelik olarak acil odasında yaygın olarak reçetelenmektedir.^[56]

Oksikodon reçetelenirken, klinisyen diğer ilaçlar ve katkıları dikkate almalıdır çünkü farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi oluşabilir.^[57,58] Oksikodon tarafından kullanılan metabolik yollar (CYP3A4 ve CYP2D6), rifampisin gibi CYP3A4 uyarıcıları, rofekoksib, St. John otu ve diğerleri oksikodon metabolizmasını arttırabilir, sonuçta analjezik etkinliğinde bir azalma olabilir.^[59,60] Diğer yandan greyfurt suyu, eritromisin, kodein, omeprazol, kinidin gibi CYP3A4 inhibitörleri ve diğerleri oksikodonun etkilerini güçlendirebilir. Taşıyıcı proteinler bu tür oksikodon ilaç-ilaç etkileşimlerinde bir rol oynuyor gibi görünmektedir,^[59] ancak mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Literatürde spesifik opioid analjezik ürünlerin birebir karşılaştırmaları mevcuttur ancak her zaman bilgilendirici değildir, çünkü birçok faktör bulguları karıştırılabilmektedir: opioid dozu ve opioid yanıtı açısından hastalar arasındaki belirgin değişkenlik ve ağrı ve ağrının giderilmesinin subjektif yapısına göre opioidin gücü. Bazı yakın zamanlı klinik çalışmalar ve incelemeler/meta-analizler oksikodonun morfin^[61-64] ve hidromorfon^[65] benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Diğer güçlü opioidlere karşı oksikodon ile yapılan yakın zamanlı bir meta-analiz (n=37 çalışma ve 7 randomize klinik çalışma, ortadan şiddetliye değişen şiddette ağrı bulunan 613 kanser hastası), 4 çalışmada oksikodonun kanser hastalarında ağrı şiddetinin azaltılmasında diğer güçlü opioidlerden anlamlı biçimde daha iyi olduğunu ve yedi çalışmada kanser ağrısında etkili bir azalma sağlanması açısından oksikodon lehine anlamlı bir fark bulunduğunu saptamıştır.^[16] Kemik kırığı ile ilişkili akut ağrı için yapılan bir çalışmada asetaminofen ile kombinelenen oksikodon, ağrının giderilmesinde morfin monoterapisi kadar etkili bulunmuştur.^[52] Oral oksikodon Sezaryen ameliyatının ardından ağrı tedavisinde etkili bulunmuş^[66] ve intravenöz oksikodonun histerektomi sonrasında ağrı tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır.^[67] Ayrıca oksikodonun, postoperatif ağrı kontrolü için opioidlerin kullanıldığı hasta-kontrollü analjezi (PCA) sistemlerine, güvenli, etkili ve maliyet-etkin bir alternatif olduğu bildirilmiştir.^[68]

Oksikodon, intravenöz, subkutan ve oral formüller halinde mevcuttur. Reçeteleme sırasında uygulama yolu dikkate alınması gereken önemli bir konu olabilir: intravenöz ilaçlar daha pahalı ve hastane yatışı gerektirirken, oral ajanlar genellikle daha ucuz ve

kullanılıdır. Oral IR formülleri, hasta tarafından hızlı ve uygun biçimde kullanılabilen bir ürün ile hızlı bir pik konsantrasyona ulaşımlasını sağlar. Oral ajanlar uygun seçenektir ancak eğer hastada disfaji varsa^[69] ya da önemli bir hap yüküne yol açıyorsa bunlar dışlanabilir.

Oral IR oksikodon bireyselleştirilmiş, hastaya özel ağrı tedavisine olanak sağlamak için tasarlanmıştır. IR oksikodonun etki başlangıcı süresi 15 ila 30 dakikadır.^[70] Eşit analjezik günlük dozlara dönüşüm için, hidrokodon ve metadonun dönüşüm oranı 1.0 olurken (10 mg hidrokodon 10 mg oral oksikodona eşit analjezik etkiye sahiptir), morfinin dönüşüm oranı 0.5'dir (20 mg oral morfin 10 mg oral oksikodona eşit analjezik etkiye sahiptir).

Oksikodon da dahil olmak üzere tüm opioidler, hastanın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyebilecek, hatta tedaviyi sınırlayabilecek düzeyde şiddete sahip yan etkilerle ilişkilidirler.^[71] Yan etkiler bazı olgularda tedavi edilebilir, örneğin konstipasyon için bir bağırsak rejimi ya da bulantı için antiemetik tedavi verilir. Hastalara opioidlerle ilgili tolerabilite konusunda bilgi verilmeli ve ideal tedavi için yan etkileri bildirmeleri ya da gerektiğinde opioidi değiştirmeleri ya da bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir. IR oksikodon ile ortaya çıkan olumsuz reaksiyonlar diğer güçlü opioidlerle ortaya çıkanlara benzerdir.

IR Oksikodonun Rolü

Bir saat civarında analjezi gereken hastalarda doz titrasyonu için sıklıkla tercihli olarak IR formülleri kullanılsa da iki çalışmada oral oksikodon ile doz titrasyonunun kontrollü salımlı (CR) gibi IR formüllerle yapılabildiği saptanmıştır.^[72] Kanser ağrısı bulunan hastalar arasında, IR formülü kullanılarak hastaların %79'unda kabul edilebilir yan etki düzeyleriyle birlikte stabil ağrı rahatlmasına ulaşımlırken (CR oksikodon ile %92'ye karşı), kanserli olmayan hastalar arasından %96'sı IR oksikodon ile %87'si CR oksikodon ile titre edilebilmiştir.^[72]

IR oksikodon, bir analjezik rejim ile yeterince kontrol altına alınamayan altta yatan bir ağrı temelinde alevlenen geçici ve klinik açıdan anlamlı bir ağrı olarak tanımlanan kaçak ağrının (BTP) kontrolünde önemli bir ajan olabilir.^[73] BTP, kanser ağrısı ile daha yakın ilişkili olsa da, aynı zamanda kanser-dışı ağrı sendromlarında

da ortaya çıkmaktadır.^[74,75] 134 kanser hastasının katıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, %30.5 oranında BTP atakları bildirilmiştir.^[76] Tek bir merkezde ardışık ağrı hastalarıyla yapılan bir geriye dönük çalışmada, toplamda hastaların %56.4'ü ağır BTP bildirmiştir; kanser hastalarından %70.3'ü ağır BTP bildirmiştir.^[77] Bu sayılar günümüzde fenomeni olduğundan az bildirmiş olabilir, çünkü yakın zamanlarda BTP tanımı opioidlerle kontrol altına alınan kronik altta yatan ağrısı bulunmayan hastalardaki "BTP-benzeri alevlenmeler"i içerecek şekilde değiştirilmiştir.^[78] Bu genişletilmiş tanım muhtemelen sayıları %10 kadar arttıracaktır.^[78]

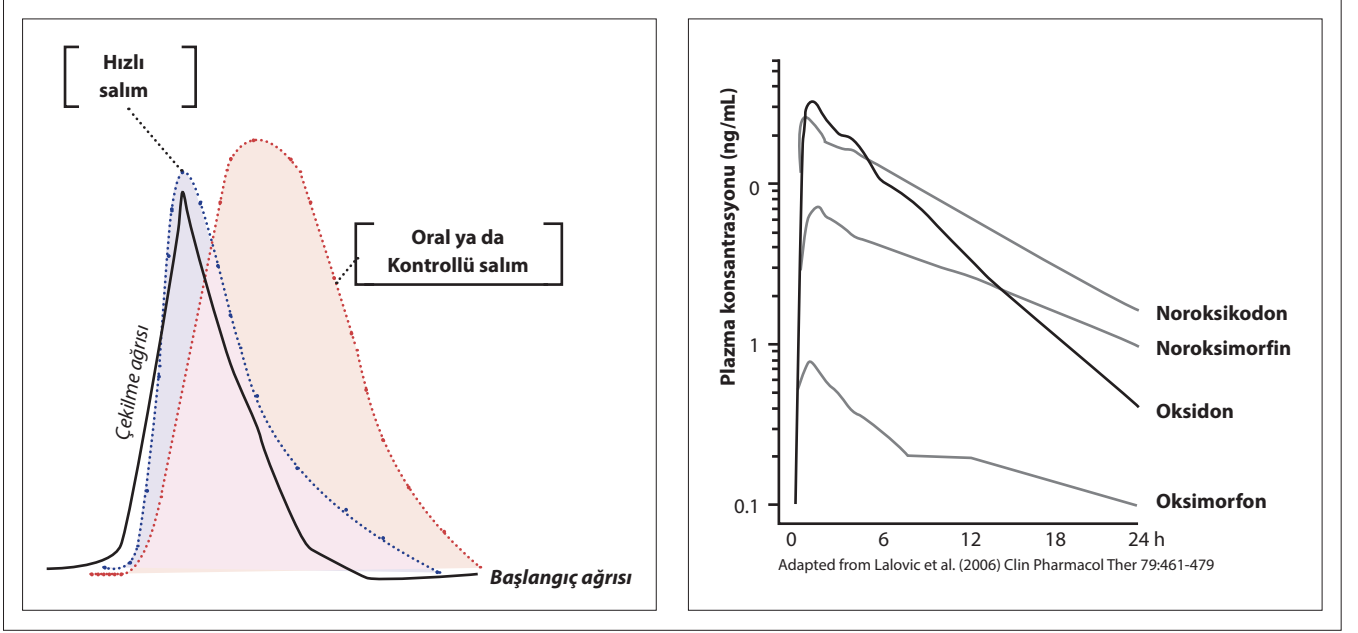
BTP günde birçok kez ortaya çıkabilir ve oluşumu öngörülemez; ağrı başlangıcı tipik olarak hızlıdır ve beş dakika gibi kısa bir sürede maksimum şiddete ulaşır. BTP atakları tipik olarak 30 dakika ve daha az şeklinde kısa olsa da, saatlerce de sürebilir.^[79] BTP tedavisi genellikle zordur ve genellikle kurtarma ilacı olarak opioidler reçetelenir.^[80,81] BTP yaşam kalitesini azaltabilir, hastaya acı verir ve ailesini sıkıntıya sokar, üretkenliği azaltır, sosyal izolasyonu artırır ve sağlık bakımı kaynaklarını kullanır.^[82,83] Ağrılı hastalar değerlendirilirken klinisyenler BTP prevalansından haberdar olmalıdır. Belirgin bir anksiyeteye neden olabildiği için hastaların BTP'nin yapısı ve nasıl tedavi edilebileceği konusunda eğitilmesi gerekir. Oral ya da kontrollü-salım gibi yavaş bir uygulamaya kıyasla i.v. uygulama yoluyla daha iyi bir şekilde hızlı ağrı azalması sağlanır (Şekil 1).

BTP için oral IR oksikodon kullanıldığında, önerilen pratik yöntem 24 saatlik oral oksikodon dozunun kullanılması ve bu dozun %10 ila %20'si olan bir BTP dozunun reçetelenmesidir.^[84] Örneğin eğer hasta günde 80 mg oral oksikodon alıyorsa, oral IR oksikodonun BTP dozu 10 ya da 15 mg şeklinde yuvarlanan yaklaşık 8 ila 16 mg olacaktır. Hastalık ilerledikçe BTP kötüleşebilir, dolayısıyla gittikçe artan BTP ataklarını tedavi etmek için BTP dozlarının yukarı doğru titrasyonu gerekli olabilir.

IR oksikodon diğer ağrı sendromlarında kullanılmak için de uygun bir opioiddir. Formülü kolay titrasyona olanak sağlar ve böylece 5 mg'lık adımlarla uygun stabil doza daha kolay ve pratik bir şekilde ulaşımlabilir.

Tolerans ve Kötüye Kullanım

Tolerans eşdeğer analjezi düzeyleri sağlamak için



Şekil 1. Kaçak ağrı tipik olarak bir altta yatan ağrı kontrolüne karşı spontan olarak oluşur, hızlı bir başlangıca sahiptir ve geçicidir. Analjeziklerin oral ya da kontrollü-salimli formülleri ağrı düzeyi dışında (örn. başlangıçta çok yavaş ve gerekenden daha uzun) bir fazla ağrıyı dindirme profilleri (gölgeli alan) ortaya koyabilirler. İntravenöz formüllerle doz, ağrı düzeyi ile daha iyi çakışabilir ve opioid yükü azalır.

dozların arttırılması anlamına gelir. Tolerans doğal fizyolojik bir fenomen değildir ve hastanın bağımlılık ya da kötüye kullanım riskini arttırmaz.^[85] Bununla birlikte, opioid toleransına doğru tanı konmalıdır ve daha sonra ihtiyatlı bir şekilde analjezik dozlarının arttırılması ya da bazı olgularda opioid rotasyonu ile tedavi edilmelidir. Klinisyenler tolerans tedavisi için endişe duyabilirler, çünkü hasta bağımlı bir hastanın davranış özelliklerini gösterebilir ve gittikçe daha fazla opioid gerekebilir ve dayanılmaz ağrılar ortaya çıkabilir. Bu nedenle, tolerans bazen “yalancı bağımlılık” şeklinde adlandırılır.^[86] Toleran bir hasta, ağrı kontrolü için gerçekten daha yüksek analjezi dozu gereksinimi duyar ancak bağımlı bir hasta ilacı istek dışında da arar. Uygun bir şekilde tedavi edilen ağrılı hastalarda opioid ağrı kesicilere bağımlılık gelişmesi nadiren bildirilmiştir,^[87] ancak ortaya çıkabilir. Toleransın uygun tedavisi ideal analjeziye ulaşmak için ilaç dozunun mantıklı bir şekilde arttırılmasıdır: bağımlılığın uygun tedavisi hastada ilacın kademeli olarak azaltılarak bırakılması ve ağrının başka bir şekilde tedavi edilmesidir.

Kötüye kullanım riskini azaltmak için, opioidleri reçeteleyen klinisyenler bunu doğrudan hastanın öyküsünü aldıktan sonra yapmalıdır. İlaç ya da alkol kötüye kullanımı öyküsü olan hastalar ve hatta ailesinde (ancak kişide yok) madde kötüye kullanımı bulunan hastalarda yüksek ilaç kötüye kullanım riski vardır.^[88]

Hastada zamanla opioid kötüye kullanımı açısından risk faktörleri gelişebilir, bu nedenle opioid reçetelenen hastalar yakından takip edilmelidir. İdrarda ilaç taraması, hastanın reçetelenen ilacı (ilaçları) alıp almadığının belirlenmesi ve hastanın herhangi bir yasak ilacı alıp almadığının belirlenmesinde yararlı bir araç olabilir.^[89] Anormal ilaç kullanma davranışları hastanın ilaçları uygun olmayan bir biçimde aldığına işareti olabilir.^[90] Kadınların, erkeklerden farklı bir anormal ilaç-arama davranışlarına bulunabileceğine dair bazı kanıtlar vardır.^[91]

Hastanın Özgün Kişisel Gereksinimlerine Yönelik Planlanmış Ağrı Tedavisi

Planlanmış tedavi, tanım olarak hasta-merkezlidir, dolayısıyla öncelikle hastanın kişisel ağrı sendromu anlaşılmalıdır. Bu, ağrının akut ya da kronik olduğunun ve bir malignite ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesini içerir. Bazı kronik ağrı olgularında etiolojinin saptanması zor olsa da ağrının altında yatan neden araştırılmalıdır. Hasta sorgulanmalı ve tüm ağrılı bölgeler belirlenmelidir. Birçok hastada çok sayıda ağrı bölgesi saptanacaktır ve ağrı bölgelerinin birbiriyle ilişkisi olmayabileceğinin bilinmesi klinisyen açısından önemlidir; örneğin bir kanser hastasında kanser ağrısıyla ilişkili bölgeler ve osteoartrit ile ilişkili başka ağrı bölgeleri bulunabilir. Kronik ağrılı hastalarda diffüz ağrı (ağrının gerçek yerinin sap-

tanması zordur) ya da bölgeden bölgeye gezen ağrı bulunması alışılmadık değildir.

Hasta ayrıntılı olarak sorgulanmalı ancak her bir ağrı bölgesi nazikçe sorulmalı ve ağrıyı tanımlaması istenmelidir. Çoğu hastanın ağrıları tanımlama kapasiteleri sınırlıdır, bu nedenle klinisyen hastaya öncelikle ağrıyı ani başlayıp sonlamadığını, herhangi bir koşulda (bir hareket gibi) ortaya çıktığını ya da kaybolduğunu, hafif ya da şiddetli olup olmadığını ve ağrının künt, zonklayıcı, keskin, elektrik çarpması gibi, bıçaklanma gibi veya karıncalanma şeklinde olup olmadığını sormayı tercih edebilir. Klinisyenler ayrıca hastaya vücudun herhangi bir ağrı yeri ya da bölgesinde uyuşma, his kaybı ya da "iğne batması" hissini olup olmadığını sormalıdır. Ağrının özellikleri klinisyene bu ağrının ne olduğunu belirlemesine yardımcı olacaktır, örneğin nosiseptif, nöropatik ya da viseral; çoğu ağrılı durumlar karışık mekanizmaları içermektedir. Hastalara ayrıca ağrı için hangi reçeteli ya da reçete dışı ilaçları almakta oldukları ya da almış oldukları ve bu tedavilerin ne kadar etkili oldukları ve hangilerinin ağrıyı arttırdığı ya da azalttığı sorulmalıdır.

Opiod tedavisi düşünölen hastalar için, riski belirlemeye yardımcı olacak tarama cihazları vardır.^[92,93] Daha önce belirtildiği gibi, eğer kişisel olarak ya da ailede madde kötüye kullanımı öyküsü varsa yanlışı opioid kullanımı ya da kötüye kullanımı riski yüksektir; akıl sağlığında bozukluk varsa risk daha da artmaktadır.^[94,95] Hekimler, bir hastadaki hem ağrılı durumun hem de opioid kötüye kullanımının belirgin risk faktörlerinin tedavisi gibi karmaşık bir durumla gittikçe daha fazla karşılaşmaktadır. Bu reçeteleme koşulları bu makalenin kapsamı dışında kalmaktadır ancak literatür yüksek riskli ağrı hastalarının tedavisi şeklindeki zorlu ve gittikçe anlamlı hale gelen konuya daha fazla eğilmeye başlamıştır.^[96-100]

Ağrı, dinamik bir koşul olma eğilimindedir ve ağrı tedavisi düzenli olarak gözden geçirilmeli ve gerektiğinde ayarlama yapılmalıdır. Sonuçta hekim ağrı sendromunun beklenen gidişatını (özellikle ameliyat sonrası ağrı kanser ağrısından farklı bir doğal öyküye sahiptir), altta yatan hastalık ve muhtemel eşzamanlı durumların ve devam eden tedavilerin ağrıdaki öngörölen rolünü anlamalıdır. Örneğin kanser hastaları bazı kemoterapi biçimleriyle ilişkili olarak kalıcı ya da geçici nöropatik ağrı yaşayabilirler.^[101]

Her bir hasta için nihai ajan seçimi birçok faktöre bağlıdır ve bu faktörler şunları içerir: ağrı sendromunun tipi, ağrı şiddeti ve ciddiyeti, hastanın kendi kendine ağrı tedavisi uygulayabilme kapasitesi (bazı hastalar yoğun ve etkili farmakoloji dışı seçenekler kullanabilir), verilen ilacın mevcut olması, geri ödeme, yasal ve ruhsat konuları, maliyet-etkinliği, reçeteyi yazan kişinin tercihi ve hasta tatmini. Ağrı zaman içinde değiştiği için ilaç tedavisi sık sık gözden geçirilmeli ve ideal analjeziyi korumak için ayarlamalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak, hasta eğitimi ve iletişim kanallarının açık tutulması etkin ağrı kontrolü açısından temel öneme sahiptir. Hastaya ağrının yapısı ve ağrı tedavisinden ne bekleyebileceği (neyin beklenmemesi gerektiği) hakkında bilgi verilmelidir. Hekimler hastaları farklı ağrı tedavileriyle ilgili potansiyel riskler ve yararlar konusunda bilgilendirmelidir. Hızlı bildirilmeleri durumunda bir çoğu kontrol altına alınabildiği için hastalara olası olumsuz olay ihtimali ve bunların yapısı konusunda önerilerde bulunulmalıdır. Yazarlar bazı ağrılı hastaların ağrı hakkında iki aşırı görüşten birine sahip olduklarını görmüşlerdir: ağrının tamamen kontrol altına alınması (ideal olarak tek bir hap ile) ya da bunun hakkında hiçbir şey yapılamaması. Hasta beklentilerinin yönetilmesi, hastanın ağrı kontrolünün güvenli ve mümkün olduğuna ancak ağrının tamamen geçmeyebileceğine hazırlanmasını içermektedir.

Reçeteyi yazan kişi ilaç ve formöl için elverişli uygulama yolunu da ayrıca belirlemelidir. Oksikodon IR, bazı ağrı hastaları için önemli faktörler olan hızlı etki başlangıcı ve hızlı doz titrasyonu gibi önemli bir seçenek sunmaktadır.

Sonuç

Oksikodon, kronik malign-olmayan ağrı da dahil olmak üzere çeşitli ağrılarda etkinliği ortaya konmuş bilinen bir analjezik ajandır. Ortadan şiddetliye değişen düzeyde ağrısı olan birçok hastada hızlı etki başlangıcı ve hızlı doz titrasyonu gereksinimi doğrultusunda oral oksikodon IR formülü geliştirilmiştir. Oksikodon genellikle çok etkili bir analjezik olarak bilinmektedir ve morfin ve hidrokodon ile karşılaştırıldığında olumlu bulunmuştur. Oksikodon, diğer güçlü opioidlerle benzer yan etkilerle ilişkilidir, bunların çoğu tedavi edilebilir, ancak bazıları tedaviyi sınırlayıcı olabilir. Her hasta için tek bir analjezik ya da tek bir opioid uygun değildir. Analjezik ilaç grubuna

oral IR oksikodonun eklenmesi, her bir hastaya daha uygun analjezik tedavinin belirlenmesi açısından yararlı bir katkıdır.

Kaynaklar

- World Health Organization. WHO's pain ladder for adults. 1988; <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed 7 May, 2013.
- Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):47-56.
- Smith H. *Introduction to Opioids*. New York: Oxford University Press; 2013.
- Stamer UM, Zhang L, Book M, Lehmann LE, Stuber F, Musshoff F. CYP2D6 genotype dependent oxycodone metabolism in postoperative patients. *PLoS One* 2013;8(3):60239.
- Smith H, Bruckenthal P. Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging* 2010;27(5):417-33.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8(4):287-313.
- Chan S, Edwards SR, Wyse BD, Smith MT. Sex differences in the pharmacokinetics, oxidative metabolism and oral bioavailability of oxycodone in the Sprague-Dawley rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(3):295-302.
- Han H, Kass PH, Wilsey BL, Li CS. Age, gender, and earlier opioid requirement associations with the rate of dose escalation in long-term opioid therapy. *J Opioid Manag* 2013;9(2):129-38.
- Zacny JP. Morphine responses in humans: a retrospective analysis of sex differences. *Drug Alcohol Depend* 2001;63(1):23-8.
- Christo PJ, Grabow TS, Raja SN. Opioid effectiveness, addiction, and depression in chronic pain. *Adv Psychosom Med* 2004;25:123-37.
- Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: what are the key messages for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(7-8):469-77.
- 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(2):58-68.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):137-62.
- Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009179.
- King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011;25(5):454-70.
- Wang YM, Liu ZW, Liu JL, Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2012;4(2):249-54.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112(3):372-80.
- Mercadante S. Prospects and challenges in opioid analgesia for pain management. *Curr Med Res Opin* 2011;27(9):1741-3.
- Abramowitz L, Béziaud N, Labreze L, Giardina V, Caussé C, Chuberre B, et al. Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study. *J Med Econ* 2013;16(12):1423-33.
- Kokki H, Kokki M, Sjövall S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(7):1045-58.
- Klimas R, Witticke D, El Fallah S, Mikus G. Contribution of oxycodone and its metabolites to the overall analgesic effect after oxycodone administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(5):517-28.
- Medline Plus. Oxycodone. 2013; <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a682132.html>. Accessed 3 July, 2014.
- Duthey B, Scholten W. Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(2):283-97.
- Group PPS. Opioid Consumption Data, Countries. 2013; <http://www.painpolicy.wisc.edu/countryprofiles>. Accessed Feb 8, 2014.
- Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(6):1145-59.
- Treat the Pain. *Treat the Pain*. 2014; <http://www.treatthepain.org/>. Accessed 23 June, 2014.
- Treat the Pain. *Data*. 2014; <http://www.treatthepain.org/data.html>. Accessed 23 June, 2014.
- Treat the Pain. *Turkey. Country Snapshot 2014*; <http://www.treatthepain.org/Assets/CountryReports/Turkey.pdf>. Accessed 23 June, 2014.
- Fisch MJ, Lee JW, Weiss M, Wagner LI, Chang VT, Cella D, et al. Prospective, observational study of pain and analgesic prescribing in medical oncology outpatients with breast, colorectal, lung, or prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1980-8.
- Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical re-

- view. *Eur J Pain* 2007;11(8):823-30.
31. Gilson AM, Maurer MA, Joranson DE. State medical board members' beliefs about pain, addiction, and diversion and abuse: a changing regulatory environment. *J Pain* 2007;8(9):682-91.
 32. Primm BJ, Perez L, Dennis GC, Benjamin L, Clark W, Keough K, et al. Managing pain: The Challenge in Underserved Populations: Appropriate Use Versus Abuse and Diversion. *J Natl Med Assoc* 2004;96(9):1152-61.
 33. Glajchen M. Chronic pain: treatment barriers and strategies for clinical practice. *J Am Board Fam Pract* 2001;14(3):211-8.
 34. Manchikanti L. Prescription drug abuse: what is being done to address this new drug epidemic? Testimony before the Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy and Human Resources. *Pain Physician* 2006;9(4):287-321.
 35. McCracken LM, Hoskins J, Eccleston C. Concerns about medication and medication use in chronic pain. *J Pain* 2006;7(10):726-34.
 36. Rhodin A. The rise of opiophobia: is history a barrier to prescribing? *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006;20(3):31-2.
 37. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2004;43(4):494-503.
 38. Brennan MJ, Stanos S. Strategies to optimize pain management with opioids while minimizing risk of abuse. *PM R* 2010;2(6):544-58.
 39. Manchikanti L, Giordano J, Boswell MV, Fellows B, Manchukonda R, Pampati V. Psychological factors as predictors of opioid abuse and illicit drug use in chronic pain patients. *J Opioid Manag* 2007;3(2):89-100.
 40. Sullivan MD, Von Korff M, Banta-Green C, Merrill JO, Saunders K. Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain* 2010;149(2):345-53.
 41. Compton WM, Volkow ND. Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend* 2006;83 Suppl 1:4-7.
 42. Passik SD. Issues in long-term opioid therapy: unmet needs, risks, and solutions. *Mayo Clin Proc* 2009;84(7):593-601.
 43. Del Fabbro E. Assessment and management of chemical coping in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1734-8.
 44. Passik SD, Lowery A. Psychological variables potentially implicated in opioid-related mortality as observed in clinical practice. *Pain Med* 2011;12 Suppl 2:36-42.
 45. Butler SF, Black RA, Cassidy TA, Dailey TM, Budman SH. Abuse risks and routes of administration of different prescription opioid compounds and formulations. *Harm Reduct J* 2011;8:29.
 46. Freud T, Sherf M, Battat E, Vardy D, Shvartzman P. Patterns of opioid consumption in cancer patients. *Isr Med Assoc J* 2013;15(2):89-93.
 47. Gimbel J, Ahdieh H. The efficacy and safety of oral immediate-release oxymorphone for postsurgical pain. *Anesth Analg* 2004;99(5):1472-7.
 48. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012;26(1):50-60.
 49. Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, Mammucari M, Sabato AF. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig* 2010;30 Suppl 2:3-14.
 50. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini Baldeschi G, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009;61(3):129-37.
 51. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12(6):804-13.
 52. Zare MA, Ghalyaie AH, Fathi M, Farsi D, Abbasi S, Hafez-moghadam P. Oral oxycodone plus intravenous acetaminophen versus intravenous morphine sulfate in acute bone fracture pain control: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24(7):1305-9.
 53. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(1):161-6.
 54. Scharnagel R, Kaiser U, Schütze A, Heineck R, Gossrau G, Sabatowski R. Chronic non-cancer-related pain. Long-term treatment with rapid-release and short-acting opioids in the context of misuse and dependency. [Article in German] *Schmerz* 2013;27(1):7-19. [Abstract]
 55. Taylor R Jr, Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Controlled release formulation of oxycodone in patients with moderate to severe chronic osteoarthritis: a critical review of the literature. *J Pain Res* 2012;5:77-87.
 56. Friedman BW, West J, Vinson DR, Minen MT, Restivo A, Gallagher EJ. Current management of migraine in US emergency departments: An analysis of the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. *Cephalalgia* 2014 Jun 19.
 57. Pergolizzi JV. Quantifying the impact of drug-drug interactions associated with opioids. *Am J Manag Care* 2011;17 Suppl 11:288-92.
 58. Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, Ben-Joseph RH, Summers KH. Prevalence of exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among patients with chronic low back pain taking opioids. *Pain Pract* 2011;11(3):230-9.
 59. Heiskanen T, Kalso E. Non-analgesic effects of opioids: interactions between opioids and other drugs. *Curr Pharm Des* 2012;18(37):6079-89.
 60. Söderberg Löfdal KC, Andersson ML, Gustafsson LL. Cytochrome P450-mediated changes in oxycodone pharma-

- cokinetics/pharmacodynamics and their clinical implications. *Drugs* 2013;73(6):533-43.
61. Pedersen KV, Olesen AE, Drewes AM, Osther PJ. Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery: a randomised double blinded study. *Urolithiasis* 2013;41(5):423-30.
 62. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(8):837-43.
 63. Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, Nouri KH, Burton AW, Toro MP, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician* 2012;15(3 Suppl):ES39-58.
 64. Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Graham-Woollard T, Goodwin L, et al. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-centre, non-blinded, non-inferiority study. *Br J Anaesth* 2011;106(6):865-72.
 65. Yu S, Yu L, Hou Y, Han JH, Richards H. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone HCl controlled release in cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multi-center study in Chinese patients. Singapore: 5th Association of South-East Asian Pain Societies Conference; 2013;2-5.
 66. Dieterich M, Müller-Jordan K, Stubert J, Kundt G, Wagner K, Gerber B. Pain management after cesarean: a randomized controlled trial of oxycodone versus intravenous piritramide. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(4):859-65.
 67. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109(4):1279-83.
 68. Ho HS. Patient-controlled analgesia versus oral controlled-release oxycodone - are they interchangeable for acute postoperative pain after laparoscopic colorectal surgeries? *Oncology* 2008;74 Suppl 1:61-5.
 69. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Nalamachu S, Raffa RB, Carlson DR, Varanasi RK, et al. Challenges of treating patients with chronic pain with dysphagia (CPD): physician and patient perspectives. *Curr Med Res Opin* 2014;30(2):191-202.
 70. Lugo RA, Kern SE. The pharmacokinetics of oxycodone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2004;18(4):17-30.
 71. Anastassopoulos KP, Chow W, Ackerman SJ, Tapia C, Benson C, Kim MS. Oxycodone-related side effects: impact on degree of bother, adherence, pain relief, satisfaction, and quality of life. *J Opioid Manag* 2011;7(3):203-15.
 72. Salzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage* 1999;18(4):271-9.
 73. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1-2):129-34.
 74. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic non-cancer pain. *J Pain* 2006;7(8):583-91.
 75. Højsted J, Nielsen PR, Eriksen J, Hansen OB, Sjøgren P. Breakthrough pain in opioid-treated chronic non-malignant pain patients referred to a multidisciplinary pain centre: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(10):1290-6.
 76. Kurita GP, Tange UB, Farholt H, Sonne NM, Strömgen AS, Ankersen L, et al. Pain characteristics and management of inpatients admitted to a comprehensive cancer centre: a cross-sectional study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(4):518-25.
 77. Gatti A, Mediati RD, Reale C, Cuomo A, Vellucci R, Russo G, et al. Breakthrough pain in patients referred to pain clinics: the Italian pain network retrospective study. *Adv Ther* 2012;29(5):464-72.
 78. Gatti A, Gentili M, Iorno V, Mammucari M, Tufaro G, Lazzari M, et al. Beyond the traditional definition of breakthrough pain: an observational study. *Adv Ther* 2013;30(3):298-305.
 79. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgard T, Nauck F, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;15(7):756-63.
 80. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Breakthrough pain: a qualitative study involving patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2011;19(12):2041-6.
 81. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 21;10:CD004311.
 82. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 2: impact on function, mood, and quality of life. *J Opioid Manag* 2010;6(2):109-16.
 83. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag* 2010;6(2):97-108.
 84. NCCN. Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2014; Version 2.2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf. Accessed 4 July, 2014.
 85. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *AAPS J* 2008;10(4):537-51.
 86. Bell K, Salmon A. Pain, physical dependence and pseudo-addiction: redefining addiction for 'nice' people? *Int J Drug Policy* 2009;20(2):170-8.
 87. Portenoy RK, Savage SR. Clinical realities and economic considerations: special therapeutic issues in intrathecal therapy--tolerance and addiction. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(3 Suppl):27-35.

88. Pergolizzi JV Jr, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor R Jr, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res* 2012;72(6):443-51.
89. Pergolizzi J, Pappagallo M, Stauffer J, Gharibo C, Fortner N, De Jesus MN, et al. The role of urine drug testing for patients on opioid therapy. *Pain Pract* 2010;10(6):497-507.
90. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C, Passik SD, Portenoy RK. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 2009;10(2):131-46.
91. Back SE, Payne RA, Waldrop AE, Smith A, Reeves S, Brady KT. Prescription opioid aberrant behaviors: a pilot study of sex differences. *Clin J Pain* 2009;25(6):477-84.
92. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008;9(4):360-72.
93. Koyyalagunta D, Bruera E, Aigner C, Nusrat H, Driver L, Novy D. Risk stratification of opioid misuse among patients with cancer pain using the SOAPP-SF. *Pain Med* 2013;14(5):667-75.
94. Angheliescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG. Opioid misuse and abuse: risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(8):1023-31.
95. Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction* 2010;105(10):1776-82.
96. Baldacchino A, Gilchrist G, Fleming R, Bannister J. Guilty until proven innocent: a qualitative study of the management of chronic non-cancer pain among patients with a history of substance abuse. *Addict Behav* 2010;35(3):270-2.
97. Compton P. Should opioid abusers be discharged from opioid-analgesic therapy? *Pain Med* 2008;9(4):383-90.
98. Compton P. Managing a drug abuser's pain. *Nursing* 1999;29(5):26-8.
99. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy KB, Portenoy RK. Pain and aberrant drug-related behaviors in medically ill patients with and without histories of substance abuse. *Clin J Pain* 2006;22(2):173-81.
100. Passik SD, Portenoy RK, Ricketts PL. Substance abuse issues in cancer patients. Part 1: Prevalence and diagnosis. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(4):517-24.
101. LeQuang J, Pergolizzi J. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review of clinical studies*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2012.