



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

BÜLTEN 2015-1

Opioidlerin kullanım ilkeleri, yan etki yönetimi ve yeni opioidler

Can EYİGÖR*

Opioid analjezikler, günümüzde ağrı patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve çok sayıda farklı analjezik ilaçların bulunmasına rağmen, özellikle şiddetli ağrılı hastalarda hala en önemli tedavi ajanı olmayı sürdürmektedir. Ağrı mekanizmasından bağımsız olarak orta şiddette ya da şiddetli ağrısı olan tüm hastalarda sistemik opioid tedavisi başlanmalıdır.

Analjezik etkileri beyin, spinal kord ve periferik sinir sistemindeki spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak oluşur. Şiddetli kanser ağrılarında genellikle seçilen ilaçlar μ -reseptör agonistleridir. μ -reseptörlerinin farklı varyantlara sahip birçok subtipi ve opioid reseptör μ -1 (OPRM-1) gen allelleri mevcuttur. Bu genetik varyasyon farklı μ -opioid agonistlerine karşı

Editörden...

Merhabalar,

Çağımızın en önemli sorunlarından biri kanser ağrısı. Bültenimizin bu sayısını kanser ağrı tedavisinin vazgeçilmez parçası opioidlere ayırmak istedik. Vazgeçilmez parçası derken opioidlerin hala hem hastaların hem de hekimlerin fobisi olduğunu unutmamamız, hastaların ağrısız yaşayabilmelerine yardımcı olmak için ağrı tedavi sanatında opioidlere hak ettikleri yeri verebilmemiz gerekiyor.

Bu sayı için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalından Doç. Dr. Can Eyiğör 'Opioid kullanım ilkeleri, yan etki yönetimi ve yeni opioidler' başlıklı ve Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Algoloji Kliniğinden Doç. Dr. Suna Akın Takmaz ise 'Breakthrough kanser ağrısı ve tedavide opioid kullanım ilkeleri' başlıklı güncel bilgiler ile donatılmış yazılarını hazırladılar.

Hastalarına, ağrılarında meydan okuma ve yaşamdan tekrar zevk alma fırsatını vermek isteyen meslektaşlarımıza yararlı olması umudu ile...

Prof. Dr. Gül Köknel Talu
Ağrı Dergisi Editörü

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

verilen büyük bireysel ve bireyler arası farklı cevapları açıklamaktadır.^[1]

Klinik uygulamalarda opioidler mümkün olduğu sürece ağrısız yoldan, düşük başlangıç dozunda, düzenli saat aralıklarında ve bireyselleştirilmiş olarak verilmelidir. Tam agonist opioidlerin tavan etkisi yoktur ve yüksek dozları oral olarak uygulanabilmektedir. Eğer mümkünse analjezikler ilk olarak ağız yolundan alınmalıdır. Hastaların yarısından fazlasında hayatlarının son ayına kadar ek ya da alternatif yollara gereksinim duyulmaz. Gerek duyulduğunda öncelikle non-invaziv diğer (transmukozal ya da transdermal) yollar tercih edilmelidir. Alternatif yollar disfaji, gastrointestinal obstrüksiyon, kontrol edilemeyen kusma ve benzeri şikayetleri olan hastalarda kullanılabilir. Sadece yeterli yanıt alınamayan hastalarda invaziv yolların (intravenöz, subkütanöz, intramuskuler, epidural, intratekal, vb) kullanılması zaten ağrısı olan hastalarda gereksiz ağırlı işlemlerin önüne geçilmesini sağlayacaktır. İntravenöz ve subkutan infüzyonlar özellikle ileri evre hastalarda yararlıdır. Subkutan yerleştirilen küçük bir branülden haftalarda süren ilaç uygulaması yapılabilir.^[2]

Hastaların ağrı şiddeti ve kullandığı diğer ilaçlar göz önünde tutularak başlangıç tedavisi düzenlenir. Daha öncesinde hiç opioid kullanmamış hastalarda öncelikle zayıf opioid ilaçların tedavi başlangıcında kullanılması önerilmektedir. Opioid başlama dozu, analjezik merdivenin ikinci basamağında yer alan bir opioidi belirli bir süre kullanmış hastada, şiddetli ağrıda kullanılan opioidlerden birini 3–4 saatte bir 5–15 mg oral morfine eşdeğer dozudur. Gereğinde doz %33–%50 oranında arttırılarak hızlı doz titrasyonu yapılır. Şiddetli ağrısı olan bir hastada tedaviye kısa etkili ilaçlarla başlanır ve hızlı analjezik etkinlik sağlandıktan sonra uzun etkili bir preparatla idame tedavisi düzenlenir. İdame tedavisinde analjezinin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için sıklıkla uzun etkili opioid preparatları kullanılmaktadır. İdame tedavisi düzenlenirken, kısa etkili ajanlarla analjezisi sağlanan hastada günlük toplam doz gereksinimi hesaplanır ve bu doz hastaya verilir. Hastanın daha öncesinde kullanmadığı veya yetersiz yanıt aldığı analjezikler tercih edilmemelidir. Uzun etkili preparatlar, kısa etkili ilaçlara göre daha düzenli plazma opioid konsantrasyonları sağlar, opioidlere tolerans gelişmesini ve suistimal olasılığını azaltır. Uzun etkili ilaçlar

sürekli ağrının yönetimi için çok yararlıdır ancak belirli hastalarda tedavi gerektiren akut artmış ağrı epizotları olabilir. Uzun etkili opioid dozunun arttırılması, ağrı azaldığında sadece yan etkilere yol açar. Bu kısa süreli artmış ağrı epizotları için breakthrough ilacı olarak kısa etkili opioidler kullanılabilir. Bu kısa etkili opioidler, toplam dozun %10–15'i arasında olacak şekilde dozlanır. Breakthrough uygulama idealde günde 3–4 dozu geçmemelidir.

Tüm hastalarda uygun analjezik kan düzeyini sağlayacak "Saati geldiğinde" kullanımı sağlanmalıdır. Hastalara ağrısı olmadığı halde ilacı alması gerektiğinin önemi vurgulanmalı, tedavideki temel amacın ağrıyı kesmekten ziyade ağrının ortaya çıkmasını engellemek olduğu anlatılmalıdır. Düzenli saat aralıklarıyla opioid kullanımına rağmen ortaya çıkan düzen dışı ağrılarda hastalara 'gereğinde' şeklinde destek dozu verilmesi gerekebilir. 'Gereğinde' opioid uygulaması, opioid tedavisi başlangıcında özellikle hızlı doz arttırımı gerekli olduğunda ya da yarı ömrü uzun opioidler kullanıldığında ek güvenlik sunan bir uygulamadır.^[3] Her iki uygulamayla tekrarlayan ağrılar önlenir ve hastalarda sürekli analjezi sağlanır.

Opioid tedavisinde bireyselleştirme önemlidir. Çünkü literatürde önerilen tüm ilaç ve dozlar tedavi edilecek hasta için gereğinden yüksek ya da düşük olabilir. Önerilmiş dozlar genelde, nispeten sağlıklı hastalara ilişkin çalışmalardan elde edilmiştir. Ancak birçok hastada günlük opioid ihtiyacı 300 mg oral morfin veya eş değerinden fazla değildir. Eğer hastada yüksek doz opioid ihtiyacı varsa ağrıyı açıklayacak diğer patolojiler, komorbid psikiyatrik hastalık, ilaç kötüye kullanımı ve diğer stres durumları dikkatle değerlendirilmeli ve ağrı raporu hazırlanmalıdır. Gereğinde girişimsel ağrı tedavileri uygulamaları değerlendirilmelidir. Tedavi edilen her hastada eşlik eden başka bir hastalık, organ yetmezliği ve çoklu ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Ağrı şiddeti, önceki opioid kullanımı ve bunun yaratacağı çapraz tolerans, yaş, uygulama yolu, bilinç düzeyi, genel durumu ve beklenen yaşam süresi göz önünde bulundurulmalıdır. Düzenli aralıklarla hastanın tedaviye uyumu, ilaçların etkinliği ve yan etkiler kontrol edilmelidir. Yan etkiler önceden öngörülmesi ve bazı durumlarda preemtiv tedavi uygulanmalıdır.^[4]

Opioid ilaçlar arasında tam olmayan bir çapraz-to-

Tablo 1. Ülkemizde bulunan opioid analjezikler

İlaç	10 mg İM morfine eşanaljezik doz (mg)		Yarılanma Süresi (saat)	Etki Süresi (saat)
	İM	PO		
A. Zayıf Opioidler				
Kodein	200		2-4	4-6
Tramadol	50	100	2-4	6-2
B. Güçlü Opioidler				
Morfin	10	30	2-3	3-4
Sürekli salınımlı morfin		30	2-3	12-24
Hidromorfon	1.5	7.5	2-3	3-6
Oksikodon		20	2-3	3-6
Fentanil	50-100 µg		7-12	1-2
Fentanil TTS	100µg/s fentanilTTS ≈ 2-4 mg/s İ.V.			48-72

lerans söz konusudur. Ayrıca bazı hastalarda opioidlerin belirli yan etkilerine karşı özellikle duyarlılık mevcuttur. Bu nedenle etkisiz hale gelen veya yan etki oluşturan bir opioidin başka bir opioidle değiştirilmesiyle tedavi tekrar düzenlenmelidir. İlk yapılması gereken, hastanın tedaviye yanıtını iyileştirebilen opioid rotasyonudur.^[5] Opioidlerin analjezik güçleri nispeten korele edilebilir. İki opioidin aynı analjezik etkinliği göstermesi için gerekli olan dozlarının oranına 'eşanaljezik doz oranı' denir (Tablo 1). Geleneksel olarak, yaygın kullanılan opioidlerin her birinin nispi güçleri 10 mg parenteral morfin ile yapılan karşılaştırmaya göre belirlenir. Eşanaljezik tabloları yeni bir analjezik ajana geçerken yaklaşık olarak dozun hesaplanmasında yararlıdır. Eşanaljezik doz tabloları mevcut olmakla birlikte sadece rehber olarak kullanılmalıdır. Çünkü genel popülasyonda opioid duyarlılığı açısından büyük bir varyasyon mevcuttur.

Opioid Kullanımına Bağlı Yan Etki Yönetimi

Opioid tedavisinde yan etkilerin önceden öngörülmesi, değerlendirilmesi, önlenmesi ve tedavi edilmesi yaşam kalitesini arttırmak için analjezinin sağlanması kadar önemlidir. Opioid kullanan hastalarda, tedavinin faydaları opioid yan etkilerine oranla çok daha fazla olmalıdır. Yan etkilerin oluşmasında opioid reseptörlerinin farmakodinamikleri ve oluşan toksik metabolitler sorumludur. Yan etkiler opioid tedavinin başlangıcında birçok hasta tarafından sıklıkla rapor edilmektedir ve bu yan etkiler doz titrasyon oranlarını ve doz limitlerini sınırlamaktadır.^[6,7] Opioid

tedavisini sınırlayan yan etkilerin başında konstipasyon, bulantı ve bilinç bozukluğu veya somnolans gelmektedir. Hastalarda yan etkilerin ortaya çıkmasında belirgin bireysel değişkenlikler mevcuttur. Yüksek dozlarda veya hızlı titrasyon uygulanan hastalarda yan etkilerin insidansı ve ciddiyeti artmaktadır. Eğer yan etkiler ciddi değilse 3 ila 7 gün süreyle hastanın yan etkilere tolerans geliştirmesine izin vermelidir.

Sık gözlenen birçok yan etki kullanılan opioid dozu ile ilişkilidir. Doz yanıt ilişkisi en belirgin olarak sedasyon, bilişsel bozukluk, halüsinasyonlar, miyoklonus ve solunum depresyonu gibi santral sinir sistemine ait yan etkilerde gözlenir. Uzun süreli kullanımda bazı etkilere karşı tolerans geliştikçe istenmeyen etkilerde azalır veya değişkenlik gösterir. Uzun süreli opioid kullanımında sedasyon ya da solunum depresyonu daha az gözlenirken, santral sinir sistemi yan etkileri ise deliryum ve miyoklonus gibi nöroeksituar özellikte değişir. Doz yanıt ilişkisi gastrointestinal yan etkilerde daha düşük düzeydedir. Bulantı ve kusma tedavi başlangıcında yaygın oluşur ve tedavi süresince ön görülemez şekilde bazı hastalarda artarak devam ederken bazı hastalarda azalarak yok olur. Konstipasyon ise tüm hastalarda az ya da çok oluşur ve dozdan bağımsızdır.

Opioid yan etkilerinin azaltılması ve yönetiminde dört temel yaklaşım mevcuttur. Sistemik opioidin dozunun azaltılması, yan etkiyi ortadan kaldırmaya ilişkin özgün tedaviler, opioid rotasyonu ve uygulama yolunun değiştirilmesi en sık kullanılan yöntem-

lerdir. Sistemik opioid dozunun azaltılması, dozla ilişkili yan etkilerin de azalmasına neden olur. Tedavide nonopioid koanaljeziklerin ilave edilmesi, uygun adjuvan analjeziklerin kullanılması, radyoterapi, kemo-terapi veya ameliyat gibi ağrının nedenine yönelen özgün tedaviler ve gereğinde girişimsel ağrı tedavi uygulamaları opioid dozunu ve yan etkilerini önemli ölçüde azaltabilir. Yan etkileri kaldıran özgün tedavilerle opioidlere bağlı yan etkiler önlenabilir. Kronik opioid tedavisinin en yaygın yan etkisi olan konstipasyon daha tedavinin başlangıcında profilaktik olarak laksatif kullanılmasıyla azaltılabilir. Hastaların diyetlerinin düzenlenmesi ve konstipasyon oluşmasını önlemeye yönelik stratejiler hazırlanmalıdır. Yine opioid kullanımına bağlı bulantı ve kusmanın oluşabileceği ve kontrol edilebilir olduğu hastaya ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Tedavi başlangıcında profilaktik bir antiemetik tedavinin rutin uygulanması gerekli olmasa da gerektiğinde kullanılmak üzere her hastada antiemetik tedavi düzenlenmelidir. Opioid kullanımına bağlı sedasyon, konfüzyon ve deliryum, solunum depresyonu ve myoklonusa yönelik spesifik tedaviler mevcuttur ve gereğinde her hastada tedaviye eklenmelidir.^[8]

Sıklıkla karıştırılan tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık korkusu opioid tedavisinde sorunlara neden olmaktadır. Tolerans, devamlı kullanıldığında bir opioidin etkinliğinde azalma ve aynı analjezi düzeyini sağlamak için daha yüksek dozlara gereksinim duyulması halidir. Tolerans normal fizyolojik bir etkidir. Farmakodinamik tolerans olarak opioid reseptör seviyesinde ve opioid metabolizmasındaki değişikliklerle açıklanmaktadır. Genellikle tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmaktadır. Çoğu yan etkiye karşı oluşan tolerans, analjezik etkiye karşı gelişen toleranstan daha hızlıdır. Ancak sık karşılaşılan yan etkilerden olan konstipasyona tedavi süresince tolerans gelişmemektedir. Tolerans gelişen hastalarda opioid dozu arttırılabilir, başka bir opioid ajana geçilebilir veya adjuvand ajanlardan yararlanılabilir. Fiziksel bağımlılık, bir opioidin kullanılmasının ani olarak bırakılması sonucunda yoksunluk semptomlarının ortaya çıkması ile karakterize olan bir durumdur. Yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmaması için opioidlerin kullanımını azaltırken doz ilk olarak %50–75 oranında, daha sonraki günlerde dozlar %20–25 oranında azaltılmalıdır. Psikolojik bağımlılık ise saplantı haline gelmiş olan ilaç-zaman davranışıyla

karakterize psikolojik ve davranışsal bir sendromdur. Hastalarda ilaç kullanımıyla kontrol kaybı ve zarara uğramasına karşılık sürekli kullanım dürtüsü vardır. Ancak kronik ağrılı hastalarda psikolojik bağımlılık riski çok düşüktür. Psikolojik bağımlılık olarak değerlendirilen çoğu hastada esas sorun yetersiz ve yanlış analjezik tedaviye bağlı ilaç arayışıdır. Bu hastalarda ağrı tedavisi çok iyi değerlendirilmeli analjezik ihtiyacı olan hastada yanlışlıkla ilaçların azaltılmasının önüne geçilmelidir.

Opioid yan etkileri arasında hiperaljezi görece yeni tanınmış bir yan etkidir ve genellikle artmış bir ağrı şiddeti olarak tanımlanmaktadır. Bu sensitizasyon, artan opioid dozlarına rağmen artan ağrıyı yansıtmaktadır. Ağrılarını kontrol altına almak için opioid kullanan hastalar, opioid tedavisinin doğrudan bir sonucu olarak paradoks bir şekilde ağrıya daha hassas hale gelebilirler. Hiperaleji iyi tanımlanamazsa, artan ağrı-artan opioid kullanımı-artan ağrı kısır döngüsüne girilebilmektedir. Opiodin indüklediği hiperalejinin toleranstan ayırt edilmesine yardımcı olan en önemli gösterge, yeni ağrının tipik olarak anatomik açıdan izole olması ve tedaviyi başlatan başlangıçtaki ağrı şikayetinden nitelik yönünden farklı olmasıdır.^[9]

Opioid tedavisinde en büyük sorunlardan biri de opioid suistimalidir. Yeni formülasyonlara rağmen kötüye kullanma ve suistimal potansiyeli bulunmayan hiçbir opioid ve formülasyon bulunmamaktadır. Geliştirilmekte olan yeni preparatlar nalokson gibi bir opioid antagonistinin eklenmesiyle suistimal potansiyelinin azaltılması açısından umut vaat etmektedir. Yavaş salımlı ve uzun etkili preparatların kırılarak içindeki mevcut dozun kullanılması ve transdermal fentanil patch'lerin suistimal amaçlı kullanıldığı saptanmıştır. Suistimali önlemede en etkin yöntem yakın hasta takibidir.

Son yıllarda opioidlerin kanser dışı kronik ağrılarda da yaygın olarak kullanılmasıyla ortaya çıkan, uzun süreli kullanımına bağlı yan etkilerde vurgulanmaya başlanmıştır. Opioidlerin kısa süreli kullanımında bilinen ve öngörülen yan etkileri hakkındaki bilgilerimiz, uzun süreli kullanımında oluşan yan etkilere oranla çok daha fazladır. Oysa kronik ağrı tedavisinde uzun süreli kullanımlara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle nöroendokrin yan etkiler yakından izlenmelidir. Opiode bağlı hipogonadizm sık oluşan bir

problemdir ve cinsel işlev bozukluğu, hızlanmış kemik kaybı, mood bozukluğu ve halsizliğe neden olmaktadır. Uzun süre kullanımında seçilmiş hastalarda hormonal tedavilerin düzenlenmesi uygundur.^[10]

Yeni Opioidler

Opioidlerin mevcut yan etkileri ve bazı hastalarda yetersizlikleri yeni opioid analjezik ve formülasyon arayışlarının devam etmesindeki en büyük etkindir. Yeni analjezikler alternatif ve daha etkili tedaviler sağlayabilir. Son on yılda, yeni ilaç taşıyıcı sistemlerini geliştirilmesi geleneksel ilaç dağıtım yollarının ötesinde analjezik kullanımını arttırmıştır. Yenilikçi ilaç taşıyıcı sistemlerinin birçok avantajı mevcuttur. Hızlı etki başlangıcı sağlar, uzun etkiyle günde bir veya iki doz alımı yeterli kılar ve ilaçların suistimal edilmesine engel olmaktadır.^[11,12]

Hidrokodeon

Kısa etkili preparatları asetaminofen ile kombine mevcuttur ve bu nedenle günlük alımı potansiye karaciğer hasarına yol açabileceğinden sınırlıdır. Uzun etkili yeni formülasyonunda asetaminofen yoktur. Geçirgen bir amonyo-metakrilat kopolimer kaplı granüllere sahip aşındırılabilir matriks yapısındadır. Bu yapı gastrointestinal sıvının belirlenen oranda granüllere girmesine olanak vererek ilacın salınımına neden olur ve ayrıca ilacın suistimal edilmesinin önüne geçer. Uzatılmış salınımla hidrokodeonun günde 45–50 mg salınımına neden olur ki bu doz günlük 90–100 mg morfine eş analjezik dozdur. Günde tek doz alımı yeterlidir. İştah kaybı nadir fakat ciddi yan etkisidir.

Oksimorfon

Yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle kan-beyin bariyerini hızla geçer. İlk geçiş etkisine bağlı olarak oral biyoyararlanımı %10'dur. Kontrollü-salınımlı hidrofilik matriks formülasyonu oniki saatlik doz aralıklarıyla terapötik plazma konsantrasyonu sağlar. Bu formülasyonun en önemli özelliği kırılmaya dayanıklıdır ve ilaç suistimaline engel olur. Kanser hastalarında uzatılmış salınımlı morfine göre daha hızlı ve güvenilir analjezi sağladığı gösterilmiştir. Morfinden yaklaşık 1.5 kat daha potenttir. Bulantı ve sedasyon gibi ılımlı opioid yan etkileri mevcuttur.

Tapentadol

Norepinefrin geri alım inhibisyonuyla birlikte

μ -opioid reseptör aktivasyonuna sahip kombine etki mekanizmalı santral etkili analjeziktir. Bu ikili etki mekanizması potansiyel bağımlılığı sınırlar. Çeşitli akut ve kronik ağrılı durumlarda etkinliği gösterilmiştir ve oksikodona göre gastrointestinal yan etkileri daha iyi tolere edilir. Ani salınımlı ve uzamış salınımlı formülasyonu mevcuttur ve özellikle nöropatik ağrılı durumlarda etkili bulunmuştur. Tapentadolün antihiperalezik etkinliği birden fazla başarısız opioid tedavisi alan ajite hastalarda potansiyel yarar sağlayabilir.^[13]

Oksikodan ve Naloksan Kombinasyonu

Son on yıl içinde gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörlerinin antagonizasyonu üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Parenteral naloksan uygulaması istenilen santral analjezik etkinlik dahil olmak üzere tüm opioid reseptörlerini antagonize eder. Ancak oral uygulanan naloksanın sistemik etkinliği, hepatic ilk geçiş eliminasyonuna bağlı olarak ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla oral naloksanın etkisi yararlı santral analjezik etkilerini bloke etmeden sadece gastrointestinal opioid reseptörleriyle sınırlı kalır. Yavaş salınımlı oksikodon ve naloksan kombinasyonu etkin analjezi sağlarken aynı zamanda opioide bağlı barsak disfonksiyonunu da düzeltir. Karaciğer şant operasyonu geçiren veya karaciğer hastalığı olan hastalarda naloksanın biyoyararlanımı artacağından yoksunluk semptomlarının olabileceği belirtilmiştir.

Buprenorfin ve Naloksan Kombinasyonu

Buprenorfin parsiyel μ -opioid reseptör agonistidir ve naloksanla 4:1 oranında kombine edilir. Sublingual kullanılan bu kombinasyon etkin analjezi sağlar. Kombinasyona naloksan eklenmesinin amacı bu ilacın parenteral kullanıma suistimalini önlemek amaçlıdır. Eğer kombinasyon parenteral kullanılacak olursa naloksana bağlı yoksunluk semptomları oluşacaktır. Bu preparat diğer opioidleri kötüye kullanan hastalarda uygun bir tedavi seçeneği sunar.

Fentanil Bukkal Tablet

Gelişmiş bir efervesan absorpsiyon teknolojisinin kullanır ve fentanilin ağız mukozasından hızlı bir şekilde emilmesini kolaylaştırır. Emilim, yanak mukozası ile çözünen tablet arasındaki mikroçevrenin pH değişimleri ile optimize edilir. Hızlı etkinliğe sahip bu formülasyon özellikle ara ağrılı hastalarda etkin olarak kullanılmaktadır.^[14]

Sunlingual Fentanil

Bu formülasyon aktif madde parçacıklarıyla mukozaya yapışan maddeyle kaplanmış suda çözünen taşıyıcı parçacıkların karışımından oluşan küçük bir tableti içerir. İlaç alındığında bukkal çözünür bir film tabakası oluşur. Bu tabaka bukkal kaviteye yapışarak fentanilin yutulmasına engel olur ve mukozadan emilimini sağlar. Fentanil bukkal tabletle benzer olarak dakikalar içinde analjezik etki başlangıcı sağlar.^[15]

Intranazal Fentanil

Özellikle ağız mukozası hasarlı ve tükrük fonksiyonları yetersiz hastalarda kullanılır. Pektin bazlı jel formülasyonu, burun mukozasına uygulanarak ilaç emilimini optimize eder. Beş ila 15 dakikada en hızlı etkinliğe sahip formülasyondur. Kullanımı sırasında beyin ilaç düzeyindeki hızlı artışa bağlı olarak akut bilişsel değişikliklere neden olabilir. Hastalar beceri gerektiren faaliyetlerde problem yaşayabilecekleri konusunda ve düşme riskine karşı bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Pasternak GW. Opiate pharmacology and relief of pain. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1655–61.
2. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1662–70.
3. 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 7:139–54.
4. Auret K, Schug SA. Pain management for the cancer patient - current practice and future developments. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27(4):545–61.
5. 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(2):212–20.
6. Argoff CE, Viscusi ER. The Use of Opioid Analgesics for Chronic Pain: Minimizing the Risk for Harm. *Am J Gastroenterol* 2014;2(1):3-8.
7. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):105–20.
8. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 2011;25(5):431–41.
9. Bekhit MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *Am J Ther* 2010;17(5):498–510.
10. 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(5):374–80.
11. Schug SA, Goddard C. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. *Ann Palliat Med* 2014;3(4):263–75.
12. Mercadante S, Porzio G, Gebbia V. New opioids. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1671–6.
13. Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain* 2013;14(10):1227–41.
14. Darwish M, Xie F. Pharmacokinetics of fentanyl buccal tablet: a pooled analysis and review. *Pain Pract* 2012;12(4):307–14.
15. Guitart J, Vargas I, De Sanctis V, Ferreras J, Fuentes J, Salazar R, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablets in patients with breakthrough pain: multicentre prospective study. *Clin Drug Investig* 2013;33(9):675–83.

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

Breakthrough kanser ağrısı ve tedavide opioid kullanım ilkeleri

Suna AKIN TAKMAZ*

Breakthrough kanser ağrısı (BTKA), kanserde ağrı tedavisi yönetimini zorlayan önemli bir ağrı tipidir. Kronik arka plan-bazal kanser ağrısından farklı bir profili vardır. BTKA, rutin analjezik tedaviye cevabı azaltırken, oluşturduğu psikolojik distres ve günlük fiziksel aktivitede belirgin azalma ile yaşam kalitesini büyük oranda bozar. Bu konuda son yıllarda artan farkındalığa rağmen hala yeterince tanınmamakta ve uygun tedavi edilmemektedir.

Tanımı

BTKA için bu güne kadar çeşitli tanımlamalar yapılmış olmakla beraber hala üzerinde uzlaşılmış bir terminoloji ve evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Literatürde genel olarak kabul görmüş ve çoğunlukla site edilen tanımlamaya göre BTKA; Süregelen arka-plandaki bazal kanser ağrısının, uygun opioid tedavi ile kontrol altında olmasına rağmen, spontan olarak veya tahmin edilebilen yada edilemeyen bir tetikleyiciye bağlı olarak ortaya çıkan, ağrıda geçici alevlenme ve artış olması durumudur.^[1] Çoğu dilde tam bir karşılığı olmaması nedeniyle "BTKA" yerine terminolojide "Epizodik" veya "Geçici" ağrı tanımlamaları da kullanılmıştır. Ancak, arka-plan bazal kanser ağrısı için opioid tedavisi başlangıcında veya doz titrasyonu sırasında görülen ağrı epizodları "Arka-plan, bazal ağrı epizodları" olup, BTKA olarak kabul edilmez.^[1] Yine, saatlik opioid uygulaması sırasında, analjezik konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olarak, bir önceki dozun sonunda görülen ağrı epizodları "doz sonu yetmezlik" olarak adlandırılır ve genel olarak BTKA olarak kabul edilmez.^[2,3] Ülkemizde de BTKA için, "arada gelen ağrı", "kaçak ağrı", "alevlenme ağrısı" gibi çeşitli tanımlamalar yapılmıştır.

Prevalansı ve Klinik Prezantasyonu

Literatürde BTKA prevalansına dair %19 ile %95 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.^[4] Bu konuda oldukça yeni yayınlanan bir derlemede, kanser ağrılı her iki hastadan birinin, BTKA çektiği tespit edilmiştir.^[5] Arka-plan ağrısının şiddetli olduğu durumlarda ve son dönem kanser hastalarında, prevalansın arttığı belirtilmektedir.

BTKA, kanserin kendisinden, uygulanan tedaviden veya eşlik eden komorbiditelerden kaynaklanabilir, patofizyolojik olarak nosiseptif, nöropatik veya mikst bir karakter sergileyebilir. Ağrı heterojendir, kişiden kişiye değişir ancak tipik olarak akut ve ani başlangıçlı, kısa süreli ve şiddetli bir ağrıdır. Maksimum yoğunluğa genellikle 5 dk içerisinde ulaşır, 30 ile 60 dk arasında sürer ve gün içerisinde sıklığı değişmekle birlikte ortalama 3-4 kez görülür.^[6,7] BTKA, klinikte genellikle 2 şekilde prezente olur;^[1]

1. Spontan-idiyopatik Ağrı: Tanımlanabilen, bilinen bir nedeni yoktur, ne zaman olacağı tahmin edilemez,
2. İnsidental Ağrı: Tanımlanabilen nedenler vardır, 3 farklı kategoride değerlendirilir
 - Kontrol edilebilen ve istemli hareketler sırasında oluşan ağrı: Yürümek..
 - Kontrol edilemeyen ve istemsiz hareketler sırasında oluşan ağrı: mesane spazmı, öksürük..
 - Prosedürel ağrılar: yara yeri pansumanı gibi müdahaleler sırasında olan ağrılar

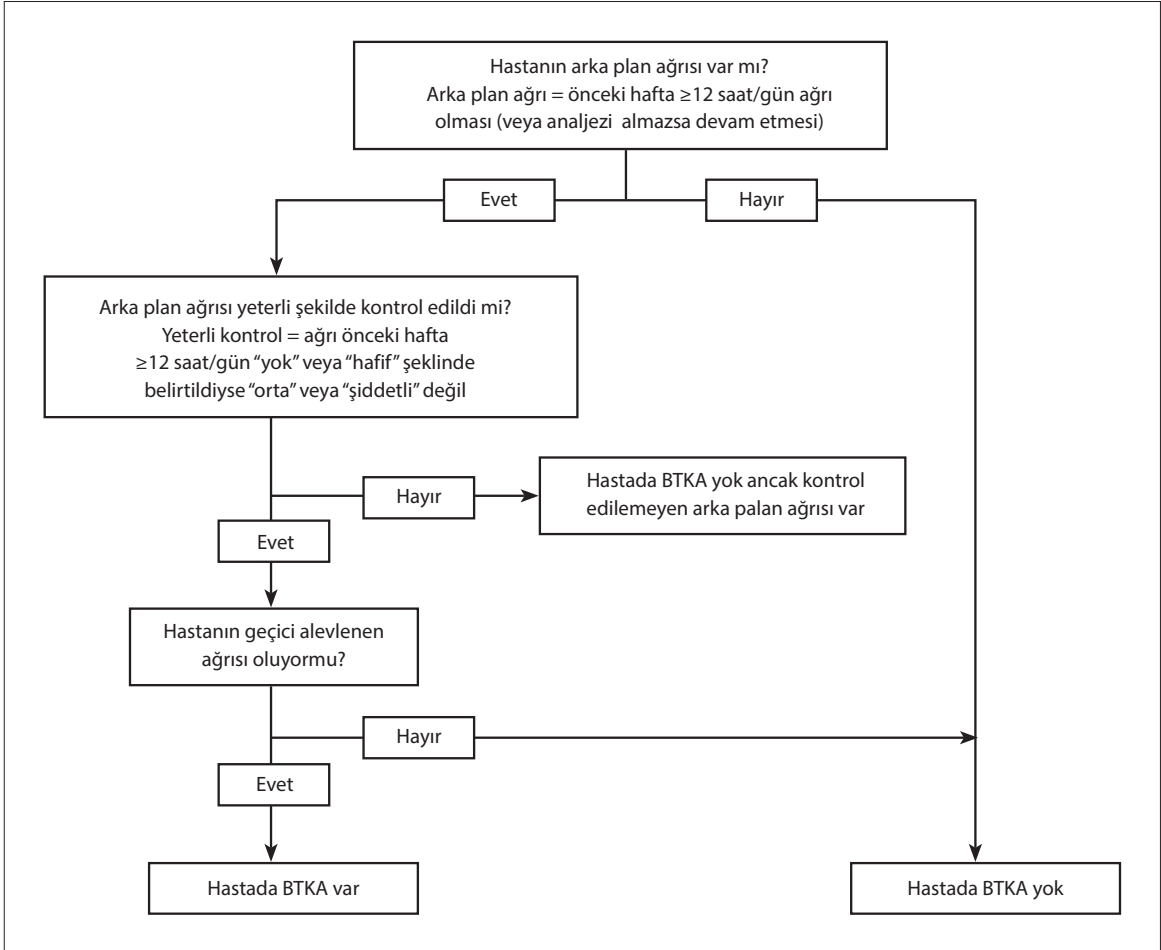
Tanısı ve Değerlendirilmesi

1999 yılında Portenoy ve ark.'larınınca^[8] geliştirilen ve "Büyük Britanya ve İrlanda Palyatif Bakım Derneği"

adına Davies ve ark.'ları^[7] tarafından yeniden oluşturulan "BTKA için tanı algoritması" Şekil 1'de gösterilmiştir. Arka-plan, bazal kanser ağrısının kontrol altında olduğunun gösterilmesinden sonra, BTKA hastadan alınan ağrı öyküsü ve fizik muayene ile ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli, etiyolojik ve patofizyolojik nedenler araştırılmalıdır. BTKA'nın değerlendirilmesinde, çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir.^[9-12] Ancak yaygın olarak kullanıma girmiş spesifik bir ölçüm yöntemi olmaması nedeniyle, klinik pratikte standart ağrı soruları ile ağrı öyküsünün alınması ve bu sırada BTKA için karakteristik unsurların tesbit edilmesi yaklaşımı benimsenmiştir. Bu sorular şunları içermelidir: Ağrının başlangıcı, sıklığı, yeri? Ağrının karakteri, şiddeti, süresi? Ağrıyı artıran, azaltan veya geçiren faktörler? Analjizlere cevap? Diğer farklı yöntemlere cevap? eşlik eden semptomlar? Günlük yaşam aktivitelerini engelliyor mu? Yakın bir zaman önce Weber ve ark.'ları^[13] tarafından geliştirilen ve validasyonu tamamlanmış olan "Breakthrough ağrı değerlendirme yöntemi" ne www.cfp.ca adresinden (CFPlus menüsünden) ulaşılabilir.

Tedavi Yönetimi

Başarılı bir BTKA yönetimi için tedavi, her hastada kişisel bazda değerlendirilmelidir.^[14] Tedavinin optimize edilmesinde, hastayla (hastalık evresi, fonksiyonel durum, komorbid durumlar..) veya ağrıyla (etiyojisi, patofizyolojisi, klinik özellikleri..) ilişkili çok sayıda faktör dikkate alınmalıdır.^[1] Bu nedenle ağrı kapsamlı ve multidisipliner bir yaklaşım ile değerlendirilmelidir. Tedavide farmakolojik modaliteler, non-farmakolojik tedavi stratejileri (yaşam stilinde değişiklik, relaksasyon teknikleri, kognitif davranış terapileri, masaj, sıcak veya soğuk uygulama..) ve girişimsel yöntemler, birlikte düşünülmelidir.^[7,14] Altta yatan nedenler tesbit edilmeli ve buna yönelik önlem ve tedaviler planlanmalıdır. Tedavi stratejisi, bu konuda yayınlanmış güncel kanıta dayalı rehberlerin de önerileri dikkate alınarak oluşturulmalıdır.^[15] BTKA, diğer ağrı tiplerinde olduğu gibi dinamik bir semptomdur. Zaman içinde artıp, azalabilir veya klinik karakteri değişebilir. Minimal yan etkiyle, yeterli ve etkili bir ağrı palyasyonu sağlanabilmesi için



Şekil 1. Breakthrough kanser ağrısının değerlendirilmesinde "Büyük Britanya ve İrlanda Palyatif Bakım Derneği" tanı algoritması. (7 Numaralı referansdan adapte edilmiştir).

BTKA tedavisi, sık aralıklarla değerlendirilerek güncellenmelidir.^[14]

Opioid Tedavi Yaklaşımı

Günümüzde BTKA tedavisinde “altın standart” bir opioid ve opioid uygulama yöntemi yoktur. Ani başlayıp, kısa sürmesi, şiddetli olup, yaşam kalitesini ciddi derecede bozması nedeniyle, güçlü, hızlı etkili ve kısa süreli ilaçlarla palyasyon gerekir. Bu nedenle tedavi, düzenli ilaç uygulaması yerine, ihtiyaç oldukça “Rescue-doz” yani rahatlatıcı-ek doz yapılması temelinde gerçekleştirilir. Geleneksel standart yaklaşımda tedavi, kısa etki süreli ve hızlı salınımlı opioidler (immediate release:IRO) ile yapılır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan opioidler; Hızlı salınımlı morfin, hidromorfon ve oksikodon’dur. Mümkün oldukça bazal ağrı için kullanılan aynı opioidin tercih edilmesi önerilir. Rahatlatıcı-ek doz, bazal kanser ağrısı tedavisinde kullanılan günlük opioid dozunun %15–20’si olarak belirlenir. Hesaplanan doz gerekçe oral veya 30 dk’dan az olmayan aralıklarla subkütan yada intravenöz olarak verilir. Hospitalize olmayan hastalarda öncelikli olarak oral yol tercih edilmelidir. Transdermal fentanil kullanmakta olan hastalarda ise morfin, hidromorfin veya oksikodon arasından uygun görülen bir IRO’ye geçilmelidir. Bu durumda IRO dozu Tablo 1’de gösterildiği şekilde hesaplanabilir. Zeppetella ve ark’ları^[16] tarafından yayınlanan cochrane derlemede, bazal kanser ağrısında kullanılan aynı ilaçla, günlük saatlik doz uygulamasından elde edilen fiks oranda bir ek-rahatlatıcı doz uygulamasının, bilimsel bir desteğinin olmadığı bildirilmiştir. Rahatlatıcı-ek ilaç dozunun da, tıpkı bazal ağrıda olduğu gibi, titre edilerek belirlenmesi önerilmiştir. IRO’lerin etkileri yaklaşık 30–45 dk’da başlar ve 4 saat kadar sürer. Bu nedenle özellikle, istemli hareketlerle, insidental olarak ortaya çıkan ve nisbeten uzun (>60 dk) süren BTKA ataklarında, yada ağrı atağını tetiklediği bilinen prosedürlerin öncesinde (yara pansumanı gibi), preemptif olarak kullanılmaları önerilmektedir.^[1,17]

Diğer taraftan ne zaman olacağı tahmin edilemeyen, istemsiz, spontan bir şekilde gelişen ve kısa süren (<60 dk) veya IRO kullanımına cevap vermeyen şiddetli BTKA ataklarında, daha hızlı sürede etki eden ve daha kısa etki süreli, güçlü bir tedaviye ihtiyaç vardır. Bu tipteki BTKA’lar için özellikle son yıllarda kullanıma giren hızlı etki başlangıçlı opioidler (rapid-onset opioid:ROO) tercih edilebilir. ROO’lerin etkisi 5–15 dk’da başlar ve yaklaşık 30–45 dk sürer. ROO’lerin yüksek lipofiliteyi sayesinde mukozal membranlardan hızla absorbe olarak sistemik dolaşıma geçmeleri, alternatif formülasyon ve uygulama yollarının geliştirilmesini sağlamıştır. Bu süreçte çok sayıda oral veya nazal transmukozal fentanil formülasyonu klinik kullanıma sunulmuştur. BTKA tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen hızlı etki başlangıçlı transmukozal fentanil formülasyonları ve spesifik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Tüm ROO’ler için rahatlatıcı-ek dozlar, bazal opioid rejiminden bağımsız olarak, her hasta için titre edilerek belirlenmelidir.^[18] Genel olarak, ROO dozu, IRO kullanan hastada, son dozun üzerinden 4 saat geçmeden tekrar edilmemelidir. 24 saat içerisinde 4’den fazla sayıda ROO kullanımı gerekiyorsa, arka plan bazal kanser ağrısı tedavisi gözden geçirilmelidir. Bazal ağrı için yüksek dozda opioid kullanılmakta ise titrasyona devam edilebilir. Genellikle 24–48 saat süren titrasyon döneminde hasta, düzenli ve sık aralıklarla değerlendirilmelidir.^[19] ROO’lerin birbirleri arasında eşdeğer dozları yoktur, diğer bir formüle geçildiğinde doz tekrar titre edilmelidir. Tedavi seçeneklerinin fazla olması seçilecek opioide karar verilmesini de zorlaştırmaktadır. ROO’lerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar büyük oranda plasebo kontrollü çalışmalardır. Plasebo kontrollü çalışmalar ile ROO’lerin etkinlikleri arasında direkt bir karşılaştırma yapılması oldukça güç olduğundan, önce Vissers ve ark’ları,^[20] daha sonra da Zeppetella ve ark’ları^[21] tarafından ROO’ların etkinlikleri “mixed treatment comparison” yönteminin kullanıldığı bir

Tablo 1. Transdermal fentanil Patch (TDFP) kullanan hastada, ek-rahatlatıcı doz önerileri

TDFP Dozum (mcg/h)	IR-Morfin (mg)	IR-Hidromorfon (mg)	IR- Oksikodon (mg)
12	5	1	2.5–5
25	10	2	5–7.5
50	20	4	10–15
75	30	6	16–25
100	40	8	20–30

Tablo 2. Breakthrough kanser ağrısı tedavisinde hızlı etki başlangıçlı transmukozal fentanil formülasyonları

İlaç (Ticari isim)	Formül	Doz	Biyoyararlanım (%)	Tmax ortalama (Dk)
Oral Transmukozal Fentanil Sitrat (Actiq)	Pastil (lolipop) şeklinde, hastanın ilacı ağız içinde yaklaşık 15 dakika hareket ettirmesi gerekir	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg	50	20-40
Fentanil Bukkal Tablet (Fentora)	Efervesan bukkal tablet ağız içinde çözülene kadar 14-25 dakika tutulur	100, 200, 400, 600, 800 µg	65	35-45
Fentanil Bukkal Eriyen Film (Onsolis)	Film yanak içine yerleştirilir ve 15-30 dk da erir	200, 400, 600, 800, 1200 µg	71	23-131
Fentanil Sublingual Tablet (Abstral)	Tablet hastanın dili altına yerleştirilir, burada hızla erir	100, 200, 400, 600, 800 µg	54	30-60 (medyan değerleri)
Fentanil Sublingual Sprey (Subsys)	Doz ayarlı sprej hastanın dil altında kullanılmalıdır	100, 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg her sprayde	76	90
Fentanil Pektin Nazal Sprey (Pecfent Lazanda)	Doz ayarlı sprej bir burun deliğinde kullanılmalıdır ve eğer gerekirse, ikinci sprej diğer burun deliğinde (2 spray=1 doz)	50, 100 veya 200 µg her sprayde	89	15-20

T Max: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süre; DA: Dikkate alınmalı.

network meta-analiz ile indirekt olarak karşılaştırılmıştır. Her iki meta analizde de plasebo ile karşılaştırıldığında IRO ve transmukozal fentanil formülleriyle 60 dk içerisinde yeterli palyasyon sağlandığı, ancak IRO'ler ile karşılaştırıldığında transmukozal fentanil formülasyonları ile daha kısa sürede daha etkin bir analjezi sağlandığı bildirilmiştir. Transmukozal fentanil formülasyonları arasında intranasal fentanil sitrat daha etkili bulunmuş ve ani hızlı gelişen ataklar için düşünülebileceği belirtilmiştir.

BTKA'nın optimal palyasyonu için opioid tedavi seçiminde, analjezik etki profili (ağrının klinik prezentasyonuna uygun), yan etkiler, opioidlere yanıt durumu (tolerans var mı?), maliyet, kullanım kolaylığı, hastanın uyumu veya tercihi gibi faktörlerin yanı sıra güncel kanıta dayalı rehberlerin önerileri de dikkate alınmalıdır. Güncel rehberlerin tümü, BTKA tedavisinde IRO'lerin kullanılması gerektiği konusunda hem fikirdir. ROO kullanımı açısından ise henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Avrupa palyatif bakım derneği (EAPC)^[3] ve Avrupa medikal onkoloji derneği (ESMO)^[22] BTKA tedavisinde ROO'leri, bir tedavi seçeneği olarak önermiştir. Ulusal sağlık ve klinik enstitüsü (NICE)^[23] ise, ROO'lerin IRO tedavisi denenmeden kullanılmamaları gerektiği önerisinde bulunmuştur. ROO'lerin oldukça

pahalı ilaçlar oldukları da dikkate alınır, güncel veriler eşliğinde BTKA'nın yönetiminde en akılcı yaklaşım, tedaviye IRO'ler ile başlanması, gerekirse ROO'lere geçilmesi gibi durmaktadır. Ancak bazı özel durumlarda; 5 dk içerisinde pik yapıp kısa süren, ne zaman olacağı ön görülemeyen, şiddetli BTKA ataklarında veya opioid toleransı gelişmiş yüksek doz opioid tedavi kullanmakta olan hastalarda, klinisyenin de öngörüsü ile ROO'ler öncelikli olarak düşünülebilir.

Ülkemizde BTKA tedavisinde kullanılmak üzere mevcut olan opioid seçeneklerimiz; IRO'ler içerisinde oksikodon (Oxopane 5, 10, 20 mg cap), ROO'ler içerisinde ise Sublingual fentanil sitrat tablet'dir (Abstral 100, 200, 400, 800 mcg dilaltı tab). Oxopane geri ödeme kapsamındadır, sublingual fentanil'in satış izni mevcuttur ancak henüz geri ödeme kapsamına alınmamıştır. Yakın bir zaman önce ülkemizde Sağlık Bakanlığı önderliğinde, İlko ilaç ve Hacettepe eczacılık Fakültesi işbirliği ile yerli kontrollü salınımlı morfin yanı sıra IR-morfin üretimine de başlanmıştır. Ruhsat aşaması tamamlanmış olan ve morfin sülfat içeren "MORFIA 15 mg, 30 mg tab", henüz geri ödeme kapsamına alınmamış olmakla birlikte, yaklaşık olarak 2 ay kadar önce satışa sunulmuştur.

Başlangıç Dozu, Sıklık	Hasta Seçiminde DA
200 µg; tek BTKA epizodu tedavisinde 2 dozdan fazla alınmaz; diğer bir epizodun tedavisi için en az 4 saat beklenmeli	Hastanın aktif katılımı gerekir; pastil yutulmadan yanakta tutulduğunda daha hızlı etki gösterir
100 µg; tek BTKA epizodu tedavisinde 2 dozdan fazla alınmaz; diğer bir epizodun tedavisi için en az 4 saat beklenmeli	Hastanın tabletin çözülmesine izin vermesi gerekir (yutmak etkinin gecikmesine yol açar)
200 µg; her epizodda sadece 1 doz kullanın ve diğer bir epizodu 2 saat geçmeden tedavi etmeyin	Hastanın ilacın erimesine izin vermesi gerektiğini anlaması gerekir
100 µg; herhangi bir BTKA epizodu tedavisinde 2 dozdan fazla kullanılmamalıdır diğer bir epizodu tedavi etmek için en az 4 saat bekleyin	Hastanın tableti dil altında tutması gerektiğini anlaması ve çiğnememesi gerekir
100 µg; herhangi bir BTP epizodunu tedavide 2 dozdan fazla kullanılmamalıdır; diğer bir epizodu tedavi etmek için en az 4 saat bekleyin	Hızlı etki gösterir, disfajisi olan veya ilaç alma zorluğu yaşayan hastalarda özellikle uygundur
Bir burun deliğinde 50 µg, 10 dakika içinde diğer burun deliğinde 50 µg kullanılır, her epizodda 1 dozdan fazla kullanmayın (2 spray) ve diğer bir epizodu en az 2 saat tedavi etmeyin, günde maksimum 4 dozla sınırlı	Hızlı etki gösterir, disfajisi olan veya ilaç alma zorluğu yaşayan hastalarda özellikle uygundur, nazal patolojisi olanlarda uygun değildir

Kaynaklar

- Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13(4):331–8.
- Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010;149(3):476–82.
- 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.
- Margarit C, Juliá J, López R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain - still a challenge. *J Pain Res* 2012;5:559–66.
- Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apollone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(1):57–76.
- Zeppetella G. Breakthrough pain in cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(6):393–8.
- Davies AN. The management of breakthrough cancer pain. *Br J Nurs* 2011;20(13):803–4, 806–7.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1-2):129–34.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41(3):273–81.
- Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C, Biondo P, Carlson LE, Fisher K, et al. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: a validation study using a delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(2):136–52.
- Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, Maltoni M, Mercadante S, Varrassi G, et al. Episodic (breakthrough) pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the QUDEI-Italian questionnaire for intense episodic pain. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(5):833–41.
- Zeppetella G, Ribeiro MD. Episodic pain in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19(4):267–76.
- Webber K, Davies AN, Zeppetella G, Cowie MR. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(4):619–31.
- Wengström Y, Geerling J, Rustøen T. European Oncology Nursing Society breakthrough cancer pain guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 2014;18(2):127,31.
- Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortés-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11 Suppl 1:29–36.
- Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD004311.
- Twycross R, Wilcock A, Dean M, Kennedy B. Palliative care formulary. Canadian ed. Nottingham, UK: Palliatedrugs.com; 2014.
- Mercadante S. Managing breakthrough pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(4):244–9.
- Doulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. *Can Fam Physician* 2014;60(12):1111–4, e585–9.
- Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* 2010;26(5):1037–45.
- Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(4):772–85.
- 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 7:139-54.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2012.