



Kronik kanser ağrısı tedavisinde güçlü ve zayıf opioidlerin birlikte kullanımı

Concomitant use of strong and weak opioids in the management of chronic cancer pain

Ayşegül BİLEN, Achmet ALİ,[†] Fulya BATURAY, Beysim ÖZCAN,[#] Aysel ALTAN



Özet

Amaç: Çalışmamızda, transdermal fentanil (TDF) kullanılan kronik kanser hastalarında doz artımı gerektiğinde TDF dozunda artım yapmadan önce tedaviye tramadol eklenmesinin kanser ağrısı kontrolünde avantaj sağlayıp sağlamayacağını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Hastalar; Grup Kontrol (Grup K) ve Grup Tramadol (Grup T) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar ağrı polikliniğimize ilk başvurdıklarında demografik özellikleri, kanser türü, ağrı çekme süresi ve ilk VAS değerleri kaydedildi. Hastalara muayene sonrası ilk tedavi olarak 25 µg/saat fentanil içeren TDF verildi. Çalışma esnasında, Grup K'de hastaların kullandığı TDF dozu; doz yükseltilmesine gerek duyulan her muayenede 25 µg/saat yükseltildi. Tramadol grubunda ise ilk doz yükseltilmesi gerektiğinde TDF dozu arttırılmadan tedaviye 200 mg tramadol eklendi. Grup T'de daha sonra doz arttırımı gerektiğinde tramadol kesilmeden TDF dozu ardışık olarak ihtiyaç halinde 25 µg/saat arttırıldı. Hastaların her poliklinik muayenesinde VAS skorları, yan etkiler kaydedildi. Ayda bir hastaların uyguladığımız ağrı tedavisini tedavi değerlendirme skalası (TDS) ile değerlendirmeleri istendi. Çalışma sonunda hastaların çalışmaya katılım süreleri ve ulaşılan en üst TDF dozu kaydedildi. Ayrıca hastaların 50 µg/saat, 75 µg/saat, 100 µg/saat, 125 µg/saat ve 150 µg/saat TDF dozlarına kaç gün içerisinde ulaştıkları saptandı.

Bulgular: Çalışma başlangıcından 1 ay ve 2 ay sonra ölçülen TDS skoru gruplar arasında benzer bulundu. Fakat 3. ay ve 4. ay sonunda ölçülen TDS skoru Grup T'de anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Çalışma sonunda ulaşılan ortalama TDF dozu Grup K'de Grup T'ye göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Çalışmaya katılan hastalarda kaşıntı Grup K'de anlamlı ölçüde daha sık görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda TDF ile tramadolün birlikte kullanıldığında, TDF ihtiyacını azalttığını buna bağlı olarak kronik ağrı tedavisi protokolümüzün hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini saptadık. Çalışmamız verileri ışığında, kanser ağrısı tedavisinde güçlü ve zayıf opioid analjeziklerin birlikte kullanılmasını önermekteyiz.

Anahtar sözcükler: Kronik kanser ağrısı; tramadol HCL; transdermal fentanil.

Summary

Objectives: Our aim was to search whether the addition of Tramadol affected treatment when a dose increase was needed before increasing the transdermal fentanyl (TDF) dose in cancer patients using TDF would have any advantages.

Methods: Patients were divided into two groups: a Control Group (Group K) and a Tramadol Group (Group T). When patients were first admitted to the polyclinic, demographic data, duration of pain and the first VAS values were recorded. Following the first examination, all patients were given TDF containing 25 µg/h of fentanyl as an initial treatment. During the study period, the TDF dose of patients in Group K was increased in a stepwise fashion of 25 µg/h whenever needed. In Group T, 200 mg of tramadol was added to the treatment without increasing the TDF dose when a dose increase was needed. In subsequent dose increase requirements in Group T, the TDF dose was sequentially increased to 25 µg/h when needed without stopping tramadol. Patients VAS score and adverse effects were recorded in each polyclinic examination. Patients were asked to assess pain treatment with the Treatment Assessment Scale (TAS). Each patient's participation in the study and highest TDF dose reached were recorded.

Results: The TDS scores measured at 1 month and 2 months after the start of the study were found to be similar. However, TAS scores measured at the end of the 3rd and 4th months were found to be significantly higher in Group T. The mean TDF dose reached at end of the study was found to be significantly higher in Group K compared to Group T. Itching was observed significantly more frequently among patients of Group K.

Conclusion: We found in our study that when TDF and tramadol are used together, TDF need is reduced and the pain management protocol is better tolerated by patients. Based on the results of our study, we suggest concomitant use of strong and weak opioids.

Key words: Chronic cancer pain; Tramadol HCL; transdermal fentanyl.

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

Department of Anesthesiology and Reanimation, Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Şimdiki kurumu (Current affiliation): [†]İ.Ü., İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; [#]İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

Başvuru tarihi (Submitted) 14.02.2011 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 01.11.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Achmet Ali, Deniz Abdal Mah., Gaspıralı İsmail Sok., No: 13/2, Şehremini, Fatih 34104 İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 314 55 55 e-posta (e-mail): a_achmet@hotmail.com

Giriş

Kronik kanser ağrısı tedavisinde çeşitli opioid analjezikler Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği basamak tedavisi esas alınarak kullanılmaktadır.^[1] Kronik kanser ağrısı tedavisine tramadol HCL, kodein gibi zayıf opioidler ile başlanmakta ve ağrı şiddeti artıka oral morfin veya transdermal fentanil (TDF) gibi güçlü opioid analjeziklere geçilmektedir.^[2,3] Tramadol HCL monoaminerjik ve opioid mekanizmalar üzerinden etki eden bir opioiddir ve orta dereceli kanser ağrılarında sıklıkla kullanılmaktadır.^[4,5] Uzun yıllardır ağrı tedavisinde güvenle kullanılan TDF ise bir μ opioid agonist olan fentanil içermektedir.^[6-8] TDF geçmişte daha sık kullanılan oral morfin gibi güçlü opioidlere göre daha az yan etkiye sahiptir.^[3,8] Fakat TDF kullanan hastalarda da kullanılan doz miktarı ile doğru orantılı olarak yan etki sıklığında artış olabileceği ve buna bağlı olarak hasta memnuniyetinin, uyumunun azalabileceği unutulmamalıdır. Kronik kanser hastalarında ağrının yeteri kadar kontrol altına alınabilmesi kadar hastaya gereğinden fazla opioid verilmemesi de önemlidir.

Çalışmamızda, TDF kullanılan kronik kanser hastalarında doz artımı gerektiğinde TDF dozunda artım yapmadan önce tedaviye tramadol HCL eklenmesinin kronik kanser ağrısı kontrolünde avantaj sağlayıp sağlamayacağını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

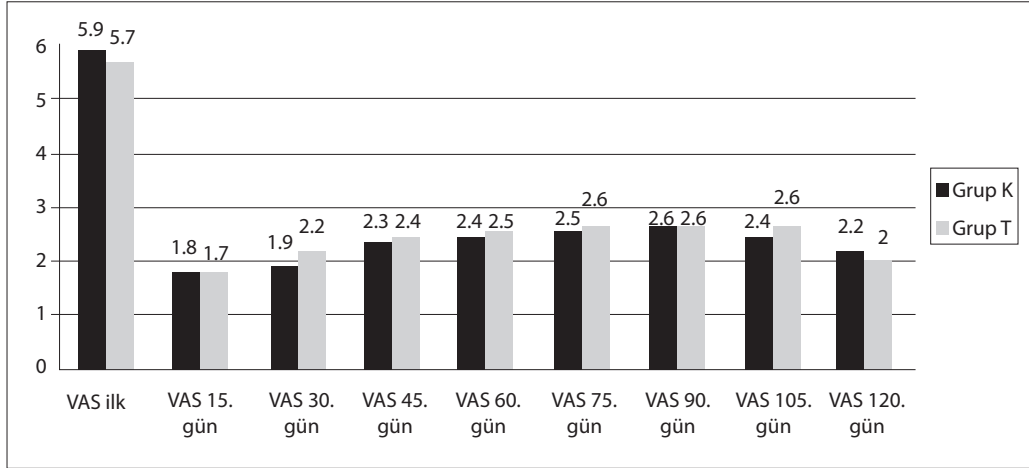
Hastanemiz etik kurul onayı ve çalışmaya katılan hastaların yazılı onamları alınarak ağrı polikliniğimize başvuran kanser hastalığı patoloji raporu ile doğrulanmış Vizüel Analog Skala (VAS; 0=ağrı yok, 10=dayanılmaz ağrı) ile ölçülen ağrı şiddeti 4'ün üstünde olan toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Nöropatik ağrı tarifleyen, daha önceden opioid analjezik

kullanmış olan, 6 aydan daha kısa süre içerisinde cerrahi operasyon geçirmiş olan, merkezi sinir sistemi tutulumu olan, girişimsel ağrı tedavisi uygulanmış olan, oral ilaç alımında sorun olan ve ciddi sistemik rahatsızlığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda çift kör randomizasyon yöntemi kullanılarak hastalar Grup Kontrol (Grup K, n=25) ve Grup Tramadol (Grup T, n=25) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların ağrı polikliniğimize ilk başvurduklarında demografik (cinsiyet, yaş, boy, kilo) özellikleri, ağrıya neden olan kanser türü, ağrı çekme süresi ve ilk VAS değerleri kaydedildi. Hastalar TDF kullanımı ile ilgili ağrı hemşiresi tarafından bilgilendirildiler. Her iki gruptaki tüm hastalara ilk muayene sonrası ilk tedavi olarak 25 μ g/saat fentanil içeren TDF flasteri verildi. Hastalar 7 gün ara ile 4 ay boyunca düzenli olarak poliklinik muayenesine çağrıldı ve gözlem altına alındı. Ağrı şiddetlerinde ciddi artma olması halinde muayene tarihini beklemeden polikliniğimize başvurmaları gerektiği hastalara belirtildi. İlk poliklinik muayenesinden sonra yapılan her muayenede hastaların ağrı şiddetleri VAS ile ölçülerek VAS skoru ≥ 4 olan olgularda kullanılan analjezik dozu yükseltildi. Kontrol grubuna alınan hastalarda kullandıkları TDF dozu doz yükseltilmesine gerek duyulan her muayenede 25 μ g/saat yükseltildi. Tramadol grubuna alınan hastalarda ise ilk doz yükseltilmesi gerektiğinde TDF dozu arttırılmadan tedaviye 200 mg tramadol eklendi (günde iki kez 100 mg, oral). Grup T'de daha sonra doz artırımını gerektiğinde tramadol kesilmeden TDF dozu ardışık olarak her ihtiyaç halinde 25 μ g/saat arttırıldı. Hastaların her poliklinik muayenesinde VAS skorları, olası yan etkiler (bulantı-kusma, konstipasyon, diyare, sedasyon, somnolans, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, solunum depresyonu vs.) kaydedildi. Ayda bir hastaların uyguladığımız ağrı tedavisini Tedavi Değerlendirme Skalasına (TDS; 1=kötü,

Tablo 1. Demografik veriler

	Grup K	Grup T	p
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	15/10	13/12	0.569
Yaş (yıl)	63.7 \pm 10.3	61.7 \pm 8.5	0.392
Boy (cm)	168.5 \pm 5.4	167.5 \pm 6.2	0.448
Kilo (kg)	68.8 \pm 9.3	70.9 \pm 9.0	0.387
Kanser ağrısı süresi (ay)	1.13 \pm 0.76	1.08 \pm 0.56	0.934

Değerler; ortalama \pm standart sapma veya hasta sayısı olarak verilmiştir. k=kadın, e=erkek



Şekil 1. Vizüel Analog Skala (VAS) verileri.

2=orta, 3=iyi, 4=mükemmel) göre değerlendirme-ri istendi. Çalışma sonunda her hastanın çalışmaya katılım süreleri ve ulaşılan en üst TDF dozu kaydedildi. Ayrıca hastaların 50 µg/saat, 75 µg/saat, 100 µg/saat, 125 µg/saat ve 150 µg/saat TDF dozlarına kaç gün içerisinde ulaştıkları saptandı.

İstatiksel analiz yöntemi

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi “SPSS 15.0 for Windows” programı kullanılarak yapıldı. Niceliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi ve t-test, niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlere ait değerler ortalama±SS (standart sapma) olarak ifade edildi. Yapılan değerlendirmelerin sonunda $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Grup K’de 5 (%20) hasta akciğer kanseri, 3 (%12) hasta meme kanseri, 10 (%40) hasta gastrointestinal sistem kanseri, 3 (%12) hasta prostat kanseri, 2 (%8) hasta jinekolojik kanser ve 2 (%8) hasta cilt

kanseri idi. Grup T’de ise 6 (%24) hasta akciğer kanseri, 2 (%8) hasta meme kanseri, 9 (%36) hasta gastrointestinal sistem kanseri, 2 (%8) hasta prostat kanseri, 3 (%12) hasta jinekolojik kanser ve 3 (%12) hasta larinks kanseri idi. Demografik özellikler ve kanser ağrısı çekme süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 1). Grup K’de ve Grup T’de hastaların çalışmaya katılım süreleri sırası ile 79.8 ± 7.3 gün ve 81.0 ± 6.2 gün olarak saptandı ($p = 0.599$).

Visüel analog skala ve tedavi değerlendirme skalası verileri

Tüm zaman aralıklarında ölçülen VAS skorları gruplar arasında benzer bulundu (Şekil 1). Kontrol grubunda tedavi öncesi ölçülen VAS skoru 5.9 ± 0.9 bulundu, çalışma sonunda ölçülen VAS skoru ise 2.2 ± 1.0 bulundu ve iki ölçüm arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Tramadol grubunda da benzer olarak ilk ölçülen VAS skoru 5.7 ± 1.1 bulundu, çalışma sonunda ölçülen VAS skoru ise 2.0 ± 0.9 bulundu ve iki ölçüm arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Çalışma başlangıcından 1 ay ve 2 ay

Tablo 2. Tedavi değerlendirme skalası verileri

	Grup K	Grup T	p
TDS skoru 1. ay	3.4 ± 0.7	3.6 ± 0.5	0.634
TDS skoru 2. ay	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.7	0.506
TDS skoru 3. ay	2.9 ± 0.8	3.4 ± 0.7	0.033*
TDS skoru 4. ay	2.8 ± 0.8	3.2 ± 0.6	0.045*

Değerler; ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. TDS: Tedavi değerlendirme skalası.

* $p < 0.05$.

Tablo 3. Hastaların artan TDF dozlarına ulaşma süreleri (gün).#

	Grup K	Grup T	p
50 µg/saat TDF	31.0±15.1	43.9±22.4	0.015*
75 µg/saat TDF	54.4±19.4	69.3±20.1	0.014*
100 µg/saat TDF	75.6±17.2	89.2±16.0	0.031*

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. TDF: Transdermal fentanil.

*p<0.05; #Süreler çalışma başlangıcından beri hesaplanmıştır.

sonra ölçülen TDS skoru gruplar arasında benzer bulundu, fakat 3. ay ve 4. ay sonunda ölçülen TDS skoru tramadol grubunda anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Kullanılan transdermal fentanil dozu verileri

Çalışma sonunda ulaşılan ortalama TDF dozu Grup K'de (108±25.7 µg/saat) Grup T'ye (90.0±27.0 µg/saat) göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (p=0.021). Grup K'de ki hastalar çalışma süresi içerisinde 50 µg/saat, 75 µg/saat ve 100 µg/saat TDF dozuna daha kısa süre içerisinde ulaştı (Tablo 3). Çalışma süresi içerisinde 100 µg/saat ve üstü dozlarda TDF kullanan hasta sayısı Grup K'de anlamlı ölçüde daha fazla saptandı (p=0.037), (Tablo 4).

Yan etki verileri

Her iki grupta da en sık görülen yan etki bulantı-kusma olarak saptandı ve gruplar arasında fark saptanmadı. Diğer yan etkiler olan konstipasyon, sedasyon ve diyare de gruplar arasında benzer bulundu. Çalışmaya katılan hastalarda kaşıntı Grup K'de anlamlı ölçüde daha sık görüldü (p<0.05). Kaşıntı bulgusu Grup K TDF dozu 125 µg/saat ve üstüne çıktığında görülmeye başlandı. Her iki grupta da aşırı sedasyon ve/veya somnolans görülen hastalar 100 µg/saat üzerine TDF kullanmaktaydı. Ayrıca

Grup K'de 150 µg/saat dozunda TDF kullanan bir hastada somnolans ve mental konfüzyon gelişmesi üzerine TDF dozu azaltıldı ve girişimsel ağrı tedavisi uygulandı.

Tartışma

Kronik kanser ağrısı çeken hastaların çoğunda tedavi süreci içerisinde, klinisyenler güçlü opioid analjezikler kullanmak zorunda kalmaktadır. Tedavide seçilen güçlü opioid analjezik türü değişkenlik gösterebilmektedir. Biz çalışmamızda güçlü opioid olarak kronik kanser ağrısı tedavisinde sıklıkla kullanılan ve etkinliği birçok kez kanıtlanmış TDF'yi kullandık.^[7-10] İlk güçlü opioid analjeziğe geçiş esnasında TDF kullanılmasının, hastalar tarafından iyi tolere edildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[8] Fakat tedavi süreci içerisinde kullanılan, TDF dozu arttırıldıkça yan etki görülme sıklığı artmaktadır.^[11] Genellikle yan etkiler, hasta tarafından tolere edilemez düzeye ulaşırsa, kullanılan güçlü opioid diğer bir güçlü opioid analjezik ile değiştirilmektedir.^[12] Literatürde TDF'nin tramadol veya diğer bir zayıf opioid ile birlikte kullanıldığı çok az çalışma bulunmaktadır. Biz çalışmamızda, tedaviye zayıf bir opioid olan tramadol ekleyerek, kullanılan TDF dozunu azaltmayı ve buna bağlı olarak yan etki insidansını dü-

Tablo 4. Çalışma sonunda hastaların kullanmakta oldukları TDF dozu

	Grup K	Grup T	p
50 µg/saat TDF	1 (%4)	4 (%16)	
75 µg/saat TDF	4 (%16)	8 (%32)	
100 µg/saat TDF	9 (%36)	8 (%32)	
125 µg/saat TDF	8 (%32)	4 (%16)	
150 µg/saat TDF	3 (%12)	1 (%4)	
100 µg/saat ve üstü dozda TDF	20 (%80)	13 (%52)	0.037*

Değerler; hasta sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir. TDF: Transdermal fentanil. *p<0.05.

Tablo 5. Yan etki verileri

	Grup K	Grup T	p
Bulantı – Kusma	6 (24%)	8 (32%)	0.529
Konstipasyon	5 (20%)	6 (24%)	0.733
Sedasyon ve/veya Somnolans	3 (12%)	1 (4%)	0.297
Diare	5 (20%)	2 (8%)	0.221
Kaşıntı	4 (16%)	0 (0%)	0.037*

Değerler; hasta sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir. *p<0.05.

şürmeyi, hasta memnuniyetini arttırmayı, hedefledik. Her iki grupta da çalışma süresi içerisinde yeterli ağrı kontrolünü sağladık. Hastaların saptanan VAS skorlarında tedavi başlangıcından sonra anlamlı ölçüde azalma oldu ve kaydedilen VAS skorları gruplar arasında benzer bulundu. Bu bakımdan her iki tedavi protokolünün analjezik etkinliğinin benzer ve yeterli olduğunu söyleyebiliriz.

Marinangeli ve ark.^[13] kanser hastalarında TDF ile tramadolu birlikte kullanmışlar ve tramadol kullanılan grupta; TDF dozu artımına daha geç ihtiyaç duyulduğunu, çalışma sonunda hastaların kullandıkları TDF dozunun daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bizde çalışmamızda benzer olarak TDF ile tramadolu birlikte kullandığımız hastalarda TDF doz artırımını için geçen sürenin diğer gruba göre anlamlı ölçüde daha uzun olduğunu ve çalışma sonunda hastaların kullandığı TDF dozunun daha düşük olduğunu saptadık. Opid reseptörlerinin çok sayıda alt tipi bulunmaktadır, çalışmamızda kullandığımız fentanil ve tramadol farklı alt tip opioid reseptörleri üzerinden etkilerini göstermekte ve bu sayede birilikte kullanıldıklarında analjezik etkinlik artmaktadır.^[14]

TDF'nin yapılan çalışmalarda diğer güçlü opioid analjezikler ile karşılaştırıldığında hasta uyumunun ve yan etki insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[11,15,16] Ahmedzai ve ark.^[17] 202 hasta ile yaptıkları çalışmalarında oral morfin ile TDF'yi karşılaştırmışlar ve TDF grubunda hasta uyumunun daha yüksek ve yan etki sıklığının daha az olduğunu saptamışlardır. Bizde çalışmamızda 1 hasta hariç TDF kullanımını sonlandırmak zorunda kaldığımız bir yan etki ile karşılaşmadık. Çalışma başlangıcında TDS skoru her iki grupta da 3'ün (iyi) üstünde ve gruplar arasında benzer saptandı. Fakat zaman içeri-

sinde kullanılan TDF dozu artışına bağlı olarak her iki grupta da hasta memnuniyetinde azalma oldu. Çalışmamız süreci içerisinde, Grup T'de TDF dozu artışı daha yavaş olduğu ve daha düşük doz TDF'ye ihtiyaç duyulduğu için 3. ve 4. aylar da Grup T'de saptanan TDS skorunun daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda kaşıntı haricinde ki yan etki oranları gruplar arasında benzer bulduk ve TDF dozu artımına paralel olarak yan etki insidansının arttığını saptadık. Tramadol kullanılan hasta grubunda kaşıntı ile anlamlı ölçüde daha az karşılaştık.

Sonuç olarak, kronik kanser hastalarında TDF kullanımının güvenli ve etkin bir tedavi biçimi olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz çalışmamızda farklı olarak TDF ile tramadol'un birlikte kullanıldığında, TDF ihtiyacını azalttığını buna bağlı olarak kronik ağrı tedavisi protokolümüzün hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini saptadık. Çalışmamız verileri ışığında, kronik kanser ağrısı tedavisinde güçlü opioid analjeziklerin zayıf opioidler ile birlikte kullanılmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care:report of a WHO expert committee. 2nd ed. Geneva: World Health Organization Technical Report Series; 1996.
2. Leppert W, Łuczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment--a review. Support Care Cancer 2005;13(1):5-17.
3. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C, De Conno F. Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. Support Care Cancer 2006;14(5):400-7.
4. Gobbi M, Mennini T. Release studies with rat brain cortical synaptosomes indicate that tramadol is a 5-hydroxytryptamine uptake blocker and not a 5-hydroxytryptamine releaser. Eur J Pharmacol 1999;370(1):23-6.
5. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999;83(3):389-400.

6. Sloan PA, Moulin DE, Hays H. A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(2):102-11.
7. Mystakidou K, Befon S, Tsilika E, Dardoufas K, Georgaki S, Vlahos L. Use of TTS fentanyl as a single opioid for cancer pain relief: a safety and efficacy clinical trial in patients naive to mild or strong opioids. *Oncology* 2002;62(1):9-16.
8. van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 2003;19(6):457-69.
9. Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, Gerolymatos K, Georgaki S, Tsilika E, et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res* 2001;21(3C):2225-30.
10. Miyazaki T, Hanaoka K, Namiki A, Ogawa S, Kitajima T, Hosokawa T, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetic study of a novel fentanyl-containing matrix transdermal patch system in Japanese patients with cancer pain. *Clin Drug Investig* 2008;28(5):313-25.
11. Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001;61(15):2289-307.
12. Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer* 2000;8(6):479-86.
13. Marinangeli F, Ciccozzi A, Aloisio L, Colangeli A, Paladini A, Bajocco C, et al. Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-TTS and tramadol. *Pain Pract* 2007;7(4):307-12.
14. Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24(4):198-205.
15. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53(1):109-38.
16. Oztürk T, Karadibak K, Catal D, Cakan A, Tugsavul F, Cirak K. Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer. *Agri* 2008;20(3):20-5.
17. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(5):254-61.