

Kronik non-malign ağrılı hastalarda transdermal fentanilin yeri

Taylan Akkaya*, Murat Sayın**, Haluk Gümüş***

SUMMARY

The use of transdermal fentanyl in chronic non-malignant pain

Twelve non-malignant pain patients were followed-up for pain, improvement in the quality of life, satisfaction for pain therapy and side effects for a mean of 95.25 days with the use of transdermal fentanyl (TDF). During this period a mean of 32.04 mg/gr TDF was used. While the score of pain at rest was decreased by 52.6%, mean pain score on movement was decreased by 45.2% ($p= 0.002$). Quality of sleep improved and impairment of daily living by pain was decreased significantly ($p= 0.002$). Satisfaction by the pain therapy was 83.3% and the most common side effect was nausea (16.8%). TDF may be a good alternative in the therapy of chronic non-malignant pain if patients were selected carefully.

Key words: Chronic non-malignant pain, transdermal fentanyl, analgesia

ÖZET

Oniki kronik non-malign kökenli ağrı hastası; transdermal fentanil (TDF) kullanımı ile ağrı, yaşam kalitesinde düzelme, tedavi memnuniyeti ve olası yan etkiler açısından ortalama 95.25 gün boyunca izlenmiştir. Bu dönem boyunca ortalama 32.04 mgr/saat TDF kullanılmıştır. Hastaların dinlenme ağrıları başlangıca göre % 52.6 azalırken bu oran hareket sonrası ağrıda % 45.2 olarak bulunmuştur ($p= 0.002$). Hastaların yaşam kalitelerinde; özellikle tedavi sonrası uyku kalitelerinde ($p= 0.002$) ve günlük iş ve aktivitelerde ağrının etkisinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p= 0.002$). Tedavi sonunda % 83.3 hastada (10 hasta) iyi-çok iyi bir memnuniyet gözlenmiştir. Tedavi izlem süresince en çok karşılaşılan yan etki bulantıdır (% 16.8). Kronik non-malign ağrı tedavisinde uygun olgular seçilip dikkatli bir izlem yapılırsa TDF'nin iyi bir seçenek olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Non-malign ağrı, transdermal fentanil, analjezi

(*) SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzm. Dr.

(**) SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzm. Dr.

(***) SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzm. Dr.

Başvuru adresi:

Dr. Taylan Akkaya, Güteryüz Sok. 10/19, Y. Ayrancı, 06550 Ankara

Tel: (312) 426 90 72 Faks: (312) 240 85 98 e-posta: taylanakkaya@hotmail.com

(*) SSK Ankara Training Hospital, Department of Anesthesiology and Intensive Care, M. D.

(**) SSK Ankara Training Hospital, Department of Anesthesiology and Intensive Care, M. D.

(***) SSK Ankara Training Hospital, Department of Anesthesiology and Intensive Care, M. D.

Correspondence to:

Taylan Akkaya, M. D., Güteryüz Sok. 10/19 Y. Ayrancı, 06550 Ankara, TURKEY

Tel: (+90 312) 426 90 72 Fax: (+90 312) 240 85 98 e-mail: taylanakkaya@hotmail.com

Giriş

Kronik ağrı gelişmiş toplumlarda sık karşılaşılan bir sorundur. Kronik ağrı sorununun toplumdaki insidansı, bir İskoçya çalışmasında % 46.5 olarak bulunmuştur (Elliott ve ark. 1999). Bu oran Danimarka toplumunda % 19 olarak bulunmuş ve bu % 19'luk oranın % 12'sinin çeşitli opioid analjezikler kullandığı belirlenmiştir (Eriksen ve ark. 2003). Kronik ağrılı hastalar, ağrısı olmayan hastalara göre sağlık servislerine beş kez daha sık başvururlar (Becker ve ark. 1997). Bu hastalarda % 58 oranında depresyon ve anksiyetenin de bulunduğu gözönüne alınırsa kronik ağrı sorununun nasıl karmaşık, sosyal bir sorun olduğu daha kolay anlaşılabilir.

Opioidler uzun yıllar boyunca akut ağrıda ve kanser ağrısının tedavisinde başarı ile kullanılmışlardır. Son yıllarda çeşitli opioidlerin (morfin, oksikodon, levarfanol, fentanil) non-opioid analjeziklere dirençli olgularda başarı ile kullanıldığını bildiren klinik çalışmalar yayımlanmıştır (Rowbotham ve ark. 2003, Watson ve ark. 1998, Dellemin ve ark. 1997, Moulin ve ark. 1996). Ancak bu ilaçların kronik non-malign ağrıda kullanıldığında gözlenebilen olası yan etkileri (bulantı-kusma, kabızlık, sedasyon, tolerans, fiziksel ve psikik bağımlılık, vb.) özellikle ülkemizdeki hekimlerin opioid tedavisi uygulamasını kısıtlı kılmaktadır.

Transdermal fentanil (TDF) gerek malign gerekse non-malign ağrıda başarı ile kullanılan güçlü ve etkili bir opioiddir.

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Ağrı Ünitesi'ne başvuran, çeşitli non-opioidlere dirençli oniki hastada kullandığımız TDF ile ilgili izlem sonuçları prospektif olarak incelendi.

Materyal ve Metot

Çalışma için etik kurul onayı ve hastaların yazılı izni alındı. Çalışma çeşitli kronik non-malign ağrı tanısı almış (6 aydan uzun süredir ağrı çeken) ve klasik tedavi yöntemlerinden fayda görmemiş olan hastalarda yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların altısı invazif bir analjezik yöntemi reddetmişti, ikisinin de lokal anestezi ilaç reaksiyon öyküsü bulunuyordu. Hastaların tedavi süreçlerinde daha önce opioid ilaçlar kullanılmamıştı. İleri derecede kalp-solunum hastalığı olanlar, psikiyatrik sorunları olanlar, ilaç bağımlılığı olanlar, opioid allerjisi olanlar, gebeler ve emziren hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Ağrı Ünitesi'ne başvuran hastaların ayrıntılı öyküleri alındı ve muayeneleri yapıldı. Hastalarda ilk

doz olarak 25 mg/saat TDF başlandı ve bandın üç günde bir değiştirilmesi önerildi. Hastalar ilk doz uygulamasını takiben haftalık kontrollere çağırıldı. İzlem dönemi boyunca hastalarda analjezi düzeyi VAS (Vizüel Analog Skala) kullanılarak 0-10 arası değerlerde izlendi. Ağrı, dinlenmede ve hareket sonrası dönemlerde olmak üzere değerlendirildi. Başlangıç VAS'ında ardarda iki kontrolde de % 25'ten az gerileme olan hastalarda üçüncü kontrolde TDF doz artışına gidildi. Çalışma süresince hastalardaki yaşam kalitesi de 5 basamaklı iki farklı sayısal skala ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi ve tedavi memnuniyeti ile ilgili değerlendirme skalalarında Ringe ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlendirme kıstasları kullanıldı (Ringe ve ark. 2002). Yaşam kalitesi; gece uyku kalitesi (1 = çok iyi, 2 = iyi, 3 = orta, 4 = kötü, 5 = çok kötü) ve günlük iş/sosyal aktivitelerde ağrının etkisi (1 = yok, 2 = hafif, 3 = orta, 4 = şiddetli, 5 = çok şiddetli) değerlendirilerek yapıldı.

Hastalarda ve doktorlardaki tedavi memnuniyeti de değerlendirildi (1= çok iyi, 2= iyi, 3= orta, 4= kötü, 5= çok kötü).

Daha önceden farklı ilaçlar (antidepresanlar, anti-epileptikler, vb.) kullanan hastaların ilaçlarını kullanmalarına izin verildi ancak tedavi boyunca analjezik kullanımı protokol dahilindeki ilaçlarla yapıldı.

Hastalarda dönem dönem olabilen ağrı artışları (breakthrough pain) için tramadol damla (15-20 damla/kriz) kullanıldı. Hastalarda görülebilen yan etkiler (bulantı, kusma, baş dönmesi, kabızlık, sedasyon, tolerans, fiziksel-psikolojik bağımlılık) her kontrolde kayıt edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 9.01® programı ile yapıldı ve "Wilcoxon Signed Ranks Test" kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma boyunca 12 hasta ortalama 95.25 gün boyunca birer haftalık kontrollerle izlendi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'dedir. Hastaların izlem süreleri, kontrol sayıları, tanıları, ek analjezik kullanımları Tablo 2'dedir. Buna göre hastalar ortalama 12.8 kez kontrol edilmiş ve 6 hasta ek analjezik gereksinimi duymuştur. Hastaların tümünde 25 mg/saat TDF ile tedaviye başlanmıştır. Toplam 4 hastada tedavilerinin belirli aşamalarında doz artışı (50 mg/saat) yapılmıştır.

Çalışma boyunca kullanılan ortalama TDF dozu 32.04 mg/saat idi. 6 hasta ek analjezik ihtiyacı

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

Yaş (yıl)	48 ± 3
Ağırlık (kg)	68 ± 9
Boy (cm)	163 ± 8
Erkek	5
Kadın	7

duymuş ve toplam 30 kez tramadol damla kullanmışlardır.

Dinlenme VAS ortalaması başlangıçta 8.38 ± 0.47 iken, çalışma sonunda bu değer 3.97 ± 0.72 olmuştur (% 52.6 azalma). Benzer şekilde, hareket sonrası ağrı başlangıçta 8.46 ± 0.59 iken, çalışma sonunda 4.64 ± 0.81 olmuştur (% 45.2 azalma).

Dinlenme ağrısında daha belirgin olmak üzere, her iki ağrı tipinde de başlangıça göre anlamlı azalmalar olmuştur ($p=0.002$) (Şekil 1a,b).

Hastalardaki yaşam kalite değişiklikleri incelendiğinde; geceleri uyku kalitesi ortalama skoru tedavi başlangıcında 4.58 ± 0.51 iken tedavi sonrası 1.58 ± 0.79 'a kadar düzelmıştır ($p=0.002$), günlük iş/sosyal aktivitelere ağrının etkisi tedavi başlangıcında ortalama 4.50 ± 0.52 iken tedavi sonrasında 2.00 ± 0.74 olmuştur ($p=0.002$) (Tablo 3). Tedavi sonrasında, gece uyku kalitesi skoru ve günlük aktivitelere ağrının etkisi skoru arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0.096$).

Başlangıçta tedavi memnuniyeti hastaların ve doktorların %100'ünde kötü veya çok kötü idi.

Tablo 2: Hastaların izlem süreleri, tanıları, kontrol sayıları, ek analjezik kullanımı.

Olgu	İzlem süresi (gün)	Tanı	Kontrol sayısı	Ek analjezik kullanımı
1	92	Post-Herpetik Nevralji	12	-
2	85	Post-Herpetik Nevralji	11	-
3	106	İnterstisyel Sistit	15	+
4	103	Perine ağrısı	14	+
5	89	Başarısız Bel Cerrahisi S.	11	-
6	97	2 kez opere servikal disk hernisi	13	-
7	100	L2-3 Fraktürü	15	-
8	92	Kompleks Bölgesel Ağrı S.	12	+
9	90	Vasküler ağrı	12	+
10	105	Fantom ağrısı	15	+
11	93	Başarısız Bel Cerrahisi S.	12	-
12	91	Başarısız Bel Cerrahisi S.	12	+

Tablo 3: Yaşam kalitesinde olan değişiklikler.

Olgu	Gece uyku kalitesi		Günlük iş/sosyal aktiviteye ağrının etkisi	
	Tedavi başlangıcı	Tedavi sonu	Tedavi başlangıcı	Tedavi sonu
1	5	2	5	3
2	4	1	4	2
3	5	1	5	1
4	5	3	5	3
5	5	1	4	1
6	4	1	5	2
7	4	1	5	2
8	4	1	4	2
9	5	2	4	3
10	5	3	5	2
11	4	1	4	2
12	5	2	4	1
Ort±SD	4.58±0.51*	1.58±0.79*†	4.50±0.52**	2.00±0.74**†

* $p=0.002$ Gece uyku kalitesi tedavi başlangıcı ve sonu karşılaştırıldığında

** $p=0.002$ Günlük iş/sosyal aktiviteye ağrının etkisi karşılaştırıldığında

† $p=0.096$ Gece uyku kalitesi ve günlük iş/sosyal aktiviteye ağrının etkisi tedavi sonu değerleri karşılaştırıldığında

Gece uyku kalitesi (1= çok iyi, 2= iyi, 3= orta, 4= kötü, 5= çok kötü)

Günlük iş / sosyal aktivitelere ağrının etkisi (1= yok, 2=hafif, 3= orta, 4= şiddetli, 5= çok şiddetli)

Tablo 4: Yan etkiler

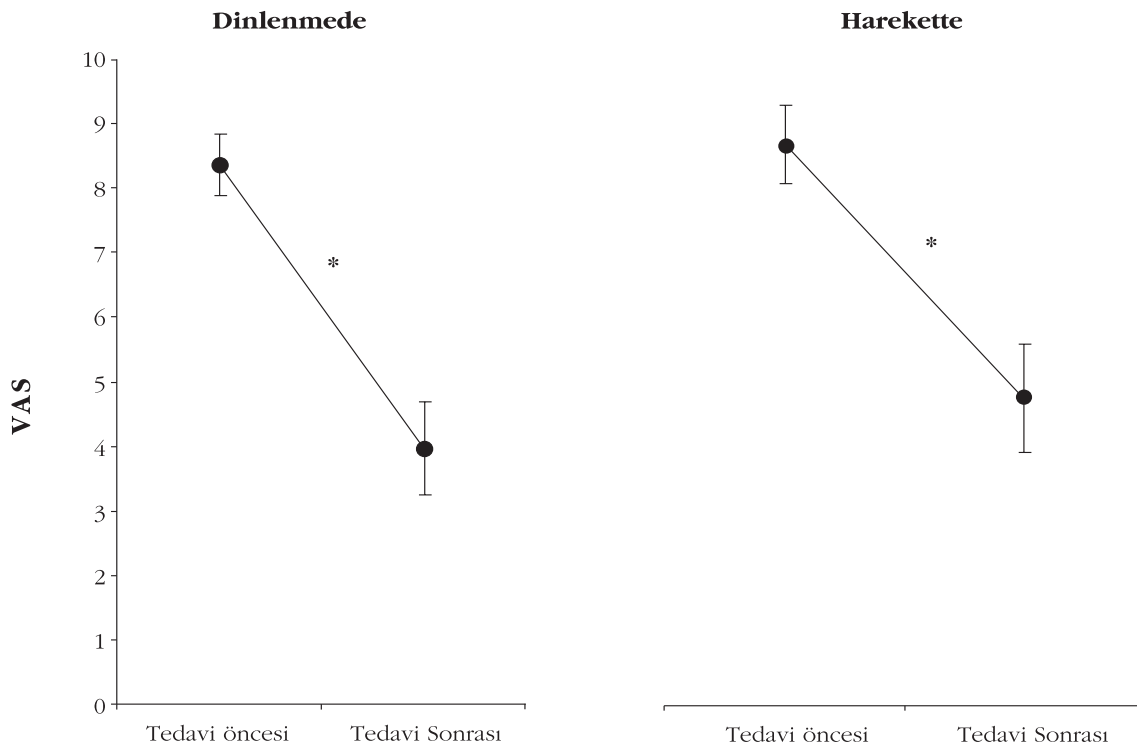
Olgular	Bulantı	Kusma	Baş dönmesi	Kabızlık	Sedasyon
1	3	-	-	-	-
2	2	1	-	2	-
3	-	-	2	1	1
4	4	2	-	1	-
5	-	-	3	2	1
6	4	-	1	1	2
7	-	-	1	3	-
8	-	-	1	2	-
9	5	2	-	2	1
10	4	1	1	1	1
11	-	-	2	-	-
12	4	1	2	4	-
Toplam	26	7	13	19	7
%	16.8	4.5	8.4	12.3	4.5

Tedavinin sonunda bu oran, hastalarda % 83.3 (10 hasta); doktorlarda ise % 91.6 (11 hasta) oranında iyi veya çok iyi olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi süresince gözlenen yan etkiler Tablo 4'te belirtilmiştir. Buna göre en sık görülen yan etki bulantıdır (% 16.8). Her görüşme dönemindeki yan etkiler 1 kabul edilip, genel toplam alındıktan sonra toplam görüşme sayısına (154) bölünmüştür. Hastalardaki bulantı/kusma sorunu ise metoklopramid i.m. ile kolayca çözülebilmektedir. Hiçbir hastada tolerans, fiziksel-psikolojik bağımlılık gelişmemiştir.

Tartışma

Kronik non-malign ağrının tedavisinde opioidlerin daha rasyonel kullanımı ile ilgili, çok merkezli bir çalışma olan 8 maddelik "Amsterdam önerileri" yayımlanmıştır (Kalso ve ark. 2003). Bunlar içinde en önemlileri; diğer tedavilerle yanıt alınamayan nöropatik, nosiseptif ağrılarda opioidlerin seçilebileceği, yavaş salımlı opioidlerin kullanılabilmesi ve mutlaka bu hastaların yakın izlem altında tutulmasının gerekliliğini belirten maddelerdir. Burada da önerilen yavaş salımlı opioidler içerisinde oral morfinle ilgili birçok çalışma yapılmıştır

**Şekil 1:** Dinlenme ve hareketle ağrının değerlendirilmesi * $p=0.002$

(Portenoy ve ark. 1996, Zenz ve ark. 1992). Yavaş salınımlı iki ilaç olan oral morfin ve TDF arasında, ikincisinin non-malign hasta popülasyonu tarafından daha çok (% 28 - % 65) tercih edildiği bildirilmiştir (Allan ve ark. 2001). Allan ve ark.'nın bel ağrısı olan hastalarda yaptıkları oral morfinle ile TDF'nin kıyaslandığı başka bir randomize çalışmada, TDF'nin dinlenme ve gece ağrılarını daha iyi tedavi ettiği ayrıca bu grupta daha az kabızlık görüldüğü bildirilmiştir (Allan ve ark. 2003).

Çeşitli çalışmalarda, bizim örneklerimizden daha farklı non-malign etiyojili ağrı olgularında da (romatoid artrit, osteoporoz, bel ağrısı, ankilozan spondilit, trigeminal nevralji, vb.) TDF ile başarılı sonuçlar alınmıştır (Libretto ve ark. 2002). Bizim çalışmamızdaki ortalama 95.25 gün içinde kullanılan ortalama TDF dozu 32.04 mg/saat olmuştur. Literatürde rastlanılan en uzun TDF kullanımı 24 ay ile bir ankilozan spondilit + opere bel cerrahisi hastasına aittir (Dellelijn ve ark. 2001). Bu hastada 25 mg/saat doz ile tedaviye başlanmış, tedricen artırılarak 6. ayda 75 mg/saat'e çıkılmıştır. Ancak tedavinin son dönemlerinde bağımlılık belirtileri ortaya çıkmıştır.

Hastaların en temel şikayetleri olan ağrı, çalışmamızda dinlenme ve hareket sonrası dönem olmak üzere iki farklı dönemde izlendi. Bu dönemlerdeki azalma Ringe ve ark.'nın vertebral osteoporozla bağlı bel ağrısı olan hastalardaki TDF kullanım dönemlerindeki analjezik kalite ile benzerlik göstermektedir (Ringe ve ark. 2002). Bu çalışmada her iki dönem sonrası ağrı azalması % 48 ve % 41 iken bizim çalışmamızda bu oranlar % 52.6 ve % 45.2 olarak bulunmuştur.

Kronik non-malign hastalardaki ağrı nedeniyle yaşam kalitesindeki bozulma diğer çok önemli bir şikayettir. Opioidler, özellikle de TDF bu şikayetin düzeltilmesinde hastalara yardımcı olabilecek ajanlardır (Collett ve ark. 2001). TDF ile yavaş salınımlı oral morfinin kıyaslandığı bir çalışmada % 65.1 hastanın TDF'yi, % 27.8 hastanın ise morfin tableti tercih ettiği gözlenmiştir (Allen ve ark. 2001). Yapılan uluslararası ve çok merkezli diğer bir çalışmada ise kronik non-malign ağrılı hastaların % 86'sı uygulanan TDF tedavisini daha önceki analjeziklere tercih etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda ağrı kontrolü ile beraber yaşam kalitesinin de arttığı gözlenmiştir (Milligan ve ark. 2001). Yaşlı, karaciğer ve böbrek patolojisi olan hastalarda da morfin, sahip olduğu aktif metabolitler nedeniyle bilişsel fonksiyonda azalma, anksiyete artışı, allodini ve klonusa neden olmasından dolayı

TDF'ye göre daha az tercih edilmektedir (McNamara ve ark. 2002).

Opioidlerin non-malign ağrıdaki kullanımını kısıtlayan en önemli etken bu ilaçları kullanacak olan hekimlerin kimi zaman opiofobiye dek ulaşan çekingenlikleridir. Oysa ki sözü edilen bu grup ağrı hastalarında opioid kullanımına bağlı tolerans gelişme oranı % 0-6'dır (Winkelmuller ve ark. 1996). Nöropatik ağrılı hastalarda TDF kullanımının incelendiği bir çalışmada 48 hastada ilk 12 haftada hiç tolerans gelişmezken, sadece 1 hastada iki yıllık izlemde tolerans gözlenmiştir (Dellelijn ve ark. 1998). Daha önceden opioidlere fiziksel-psikolojik bağımlılık öyküsü olmayanlarda bu klinik tablonun gelişme olasılığı çok zayıftır (Moulin ve ark. 1996). Bizim çalışmamızdaki hiçbir hastada bu şekilde bir yan etki gözlenmemiştir ancak daha uzun süreli, çok sayıda olgulu serilerin bu konuda daha iyi bir kanaat oluşturabileceği düşüncesindeyiz.

Kronik ağrı hastalarında TDF kullanılan bir diğer çalışmada, bu ilacın hastaların araba sürebilme yeteneklerini değiştirmeyerek, psikolojik ve bilişsel faktörleri etkilemediği ortaya çıkmıştır (Sabatowski ve ark. 2003).

Çalışmamız süresince en sık karşılaşılan yan etki bulantı-kusmadır (% 16.8). Ancak bu ve diğer yan etkilerin hiçbirisi hastaların tedaviyi kesmelerine neden olmamıştır.

Çalışmamızın kısmen az sayıda olguda yapılmış olması ve kontrol grubunun bulunmaması eksikliklerimizi oluşturmaktadır. Ayrıca tolerans, bağımlılık gibi korkulan yan etkilerin izlem döneminde görülmemesi bizi dikkatli bir cesarete yönlendirebilir.

Sonuç olarak, bir sosyal sorun olarak da görülebilecek olan kronik non-malign hastalardaki ağrı tedavisinde TDF'nin dikkatli bir hasta seçimi ve disiplinli bir izlem dönemiyle iyi bir analjezik tedavisi sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Allan L., Hays H., Jensen N. H., de Waroux B. L., Bolt M., Donald R., Kalso E.: Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1154-1158.
- Allan L., Kalso E.: Randomized trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine in chronic low back pain. 4th Congress of EFIC, Pain in Europe IV, Prague, 2003; A 362: pp. 260.

- Allan L., Kalso E.: Comparative safety and efficacy of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with chronic non-cancer pain. Annual European Congress of Rheumatology, Prague, June 2001.
- Becker N., Bondegaard T. A., Olsen A. K.: Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997; 73: 393- 400.
- Collett B. J.: Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 133- 143.
- DelleMijn P. L., Vanneste J. A. L.: Randomised double-blind active-placebo controlled crossover trial of iv fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753 –758.
- DelleMijn P. L.: Opioids in non-cancer pain: a life-time sentence? *Eur J Pain* 2001; 5: 333-339.
- DelleMijn P. L., van Duijn H., Vanneste J. A. L.: Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 220-229.
- Elliott A. M., Smith B. H., Penny K. I., Smith W. C., Chambers W. A.: The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248-1252.
- Eriksen J.: Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003; 106: 221-228.
- Kalso E., Allan L., DelleMijn P. L., Faura C. C., Ilias W. K., Jensen T. S., Perrot S., Plaghki L. H., Zenz M.: 2002 European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain: Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *European J Pain* 2003; 7: 381-386.
- Libretto S. E.: Use of transdermal fentanyl in patients with continuous non-malignant pain. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 473-483.
- Mc Namara P.: Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med* 2002; 16: 425-434.
- Milligan K., Lanteri-Minet M., Borchert K., Helmers H., Donald R., Kress H. G., Adriaensen H., Moulin D., Jarvimaki V., Haazen L.: Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain* 2001; 2: 197- 204.
- Moulin D. E., Iezzi A., Amirch R.: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147.
- Portenoy R. K.: Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 199; 11: 203-17.
- Ringe J. D., Faber H., Bock O., Valentine S., Felsenberg D., Pfeifer M., Minne H. W., Schwalen S.: Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 2002; 22: 199-203.
- Rowbotham M. C., Twilling L.: Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232.
- Sabatowski R., Schwalen S., Retting K.: Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 38-47.
- Watson C. P., Babul N.: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomised controlled trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
- Winkelmuller M., Winkelmuller W.: Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85: 458-467.
- Zenz M., Strumpf M., Tryba M.: Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 69-77.