



# Kanser ağrısında transdermal fentanil kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi

## *The cognitive effects of using transdermal fentanyl in cancer pain*

Nurdan ÜNLÜ,<sup>1</sup> Ayşegül BİLEN,<sup>1</sup> Achmet ALİ,<sup>2</sup> Namigar TURGUT,<sup>1</sup> Aygen TÜRKMEN<sup>1</sup>



### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, kanser ağrısında transdermal fentanil (TDF) kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Etik kurul ve hasta onamı alınarak daha öncesinde opioid tedavisi almamış 50 kanser ağrılı hasta çalışma kapsamına alındı. Ağrı değerlendirilmesi Vizüel Analog Skala (Visual Analogue Scale-VAS), kognitif fonksiyon muayenesi Addenbrook Kognitif Muayenesi gözden geçirilmiş versiyonu (Addenbrooke's Cognitive Examination final revised version -ACE-R) ve günlük aktivite düzeyi Doğu Onkoloji Grubu Performans Ölçütü (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status -ECOG) ile değerlendirildi, yan etkiler kaydedildi. Hastaların ilk başvurularında algolojik değerlendirmeleri yapıldı ve ACE-R uygulanarak normal kognitif fonksiyon düzeyleri tespit edildi. Olgularda 25 µg/saat TDF ile tedaviye başlandı, VAS ≤ 2 olacak şekilde tedavilerinin belirli aşamalarında doz artışı yapıldı, 30. günde yeterli analjezik etkinlik sağlandıktan sonra ACE-R yeniden uygulandı. Tüm hastalar kendi aralarında, TDF tedavisi öncesi ve sonrası olmak üzere ACE-R toplam skoru ve alt grupları (dikkat-oryantasyon, bellek, akıcılık, dil, görsel-mekansal yetenekler) açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma sonunda tedavi sonrası, öncesi ile karşılaştırıldığında dikkat, oryantasyon, bellek, akıcılık, dil ve ACE-R toplam skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Görsel ve mekansal yeteneklerde ise anlamlı bir değişim görülemedi. Olguların günlük aktivite düzeyi başlangıca göre değişmedi.

**Sonuç:** Kanser ağrısında TDF kullanımının kognitif fonksiyonlarda bozulma yapmadığı görüldü, hatta bazı kognitif test skorlarında anlamlı düzelme olduğu saptandı. Ağrının olmaması da hastaların yaşam kalitesini artırdı.

Anahtar sözcükler: Kanser ağrısı; kognitif fonksiyonlar; transdermal fentanil.

### Summary

**Objectives:** In this study, we aimed to investigate the effects of using transdermal fentanyl (TDF) on cognitive functions in cancer pain.

**Methods:** After approval and informed consent of patients by the Ethical Committee, fifty patients with cancer pain who had no previous opioid treatments were included in the study. Pain was evaluated with Visual Analogue Scale (VAS) while, cognitive functions were assessed using by Addenbrooke's Cognitive Examination final revised version (ACE-R). In addition, performance was evaluated with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) and adverse reactions were noted. Patient algological evaluation was done in the first application and the normal cognitive functions were established using ACE-R. In most cases the treatment began with 25µg/h TDF and, at certain stages of the treatment, the dose was increased so that VAS ≤2. ACE-R was applied again on day 30 under sufficient analgesia. All patients were compared using ACE-R total scores and subgroups (attention-orientation, memory, fluency, language, visuospatial abilities) at before and after TDF treatment.

**Results:** At the end of the study, attention-orientation, memory, fluency, language, and ACER total scores showed a statistically significant improvement after TDF treatment than before. No significant change was obtained for the visuospatial abilities. No difference was detected in performance status.

**Conclusion:** The use of TDF for the treatment of cancer pain is not associated with impairment in cognitive performance. Even some cognitive test scores demonstrated significant improvement. Our data shows that the absence of pain increased the quality of life.

Key words: Cancer pain; cognitive functions; transdermal fentanyl.

<sup>1</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul;

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology and Reanimation, Okmeydanı Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey;

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 26.03.2013 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 12.11.2013

**İletişim (Correspondence):** Dr. Ayşegül Bilen. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Turkey.

**Tel:** +90 - 212 - 221 77 77 **e-posta (e-mail):** a\_achmet@hotmail.com

## Giriş

Kronik kanser ağrısı tedavisinde genellikle Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği basamak tedavisi esas alınmaktadır.<sup>[1]</sup> Hastaların çoğu hastalık süreci içerisinde üçüncü basamak ağrı tedavisi olan güçlü opioid analjeziklere ihtiyaç duymaktadırlar.<sup>[2]</sup> Transdermal fentanil (TDF) günümüzde kronik ağrı tedavisinde sıklıkla tercih edilen, ihtiva ettiği fentanili sabit dozda salgılayan ve deriye yapıştırılarak kullanılan ağrı bantlarıdır. Hastanın sürekli ilaç alma bağımlılığını azatlığı için hastalar tarafından çok iyi tolere edilmektedir. Kanser hastalarında hastalık seyri esnasında sıklıkla psikomotor ve kognitif fonksiyon bozukluklarına rastlanmaktadır. Psikomotor ve kognitif fonksiyon bozukluğunun etiyo-lojisi, hastalık kaynaklı faktörler (beyin metastazı, ağrı, metabolik bozukluklar gibi) ve tedavi kaynaklı faktörler (antineoplastik tedavi, opioid ilaç kullanımı gibi) olarak iki ana grupta toplanabilir. Opioid kullanımı doza ve kullanım süresine bağlı olarak psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır.

Bu çalışmada kronik kanser ağrısı için TDF kullandığımız hastalarda, TDF kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ekim 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Algoloji Polikliniği tarafından yürütüldü. Çalışma için hastanemiz etik kurulu onayı ve çalışmaya alınan hastaların onamları alındı. Çalışma DSÖ'nün önerdiği analjezik basamak tedavisi protokolüne göre üçüncü basamak tedavide olup etik kurul ve hasta izni alınarak, yeni tanı almış, Doğu Onkoloji Grubu Performans Ölçütüne göre  $\leq 3$  puan alan ve daha öncesinde opioid analjezikler ile ağrı palyasyonu uygulanmamış 62 erişkin, kanser ağrılı olgu üzerinde gerçekleştirildi.

Malignensiye bağlı kronik ağrı nedeniyle opioid analjezik kullanımı, çalışmaya başlamadan önceki 24 saat içinde radyoterapi ve/veya kemoterapi yapılması, antikonvülzan, antipsikotik, trisiklik antidepresan, lityum kullanımı, kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik ve biyokimyasal bulguların varlığı, kreatinin değerinin  $>2$  mg/dl olması, çalışma ilacına

karşı bilinen hipersensivite veya intoleransının bulunması, alkol ve/veya madde bağımlılığının varlığı, bilinen beyin metastazı ve psikiyatrik hastalık varlığı, ayrıca çalışma süresince çalışma ilacı ile tolere edilemeyen yan etkilerin görülmesi çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 62 hastanın ilk başvurularında algolojik değerlendirilmeleri yapıldı ve çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Tüm olgulara uygulanacak analjezi yöntemi, gelişebilecek yan etkiler, kullanılacak ağrı skalası hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan 62 olgunun 50'si çalışmayı tamamladı. Dört olgu TDF flasterinin uygun kullanılamaması, beş olgu kemoterapi başlanması, üç olgu çalışma bitmeden önce hayatını kaybetmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Olgular ağrı skalası (Vizüel Analog Skala, VAS), performans değerlendirme skalası (Doğu Onkoloji Grubu Performans Ölçütü, ECOG), kognitif fonksiyon muayenesi (Addenbrook Kognitif Muayenesi gözden geçirilmiş versiyonu, ACE-R) yanı sıra konstipasyon, bulantı-kusma, hipoventilasyon, idrar retansiyonu ve ürtiker gibi yan etkiler açısından da TDF kullanımı öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez değerlendirildi. Çalışma süresince olgulara hiç bir invaziv girişimde bulunulmadı. Olguların bulantı-kusma yakınmaları varlığında antiemetik olarak ondansetron ile tedaviye başlandı ve çalışma süresince devam edildi. Haftada üçten daha az sıklıkta katı feçes çıkarılması konstipasyon olarak değerlendirildi ve bu olgulara laksatif ajanlardan biri başlanarak çalışma bitimine kadar sürdürüldü.

## Ağrı tedavisi yöntemi ve değerlendirilmesi

Onkoloji hastalarında ağrı tedavisi değerlendirilirken VAS kullanıldı (0= ağrı yok, 10= dayanılmaz ağrı). Transdermal fentanil flasteri (Durogesic® 25-50-75-100 µg/saat, Janssen-Cilag, Belçika) olguların göğüs, omuz ya da kolundaki kılsız bir bölgeye yapıştırıldı ve 30 gün süresince, her üç günde bir değiştirilmesi söylendi. Flasterin yenilenmesi sırasında, klinik yanıtı uygun olarak, fentanil dozu ya artırıldı ya da aynı doz devam edildi ve VAS  $>3$  olması doz artırılması endikasyonu olarak kabul edildi. Hastaların ağrı değerlendirmeleri VAS kullanılarak tedavi öncesi ve TDF kullanımı altında yedinci gün, 14. gün, 30. gün yapıldı. Her değerlendirmede opioid kullanımına bağlı olası yan etkiler soruldu ve kaydedildi.

### Performans değerlendirilmesi

Olguların günlük aktivite durumu; DSÖ'nün kabul ettiği performans değerlendirme skalası olan Doğu Onkoloji Grubu Performans Ölçütü ile değerlendirildi.<sup>[3]</sup> Çalışmaya başlamadan önceki performans ölçütü  $\leq 3$  olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların performans değerlendirilmeleri TDF kullanımına başlamadan önce birinci gün ve TDF kullanımı altında 30. gün olmak üzere iki kez değerlendirildi (Tablo 1).

### Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi:

Kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tüm olgulara ACE-R uygulandı. Adı geçen test sessiz bir odada, tüm hastalara aynı sırayla, 15 dakika ile 40 dakika arasında değişen sürelerde ve tek oturumda yapıldı. ACE-R; TDF kullanımı öncesi birinci gün ve TDF kullanımı altında, VAS  $\leq 3$  olduğunda 30. gün

olmak üzere iki kez uygulandı. ACE-R altı sayfadan oluşmakta ve uygulaması yaklaşık 15-30 dakika sürmektedir. Test beş bölümde toplanan 26 maddeden oluşmaktadır. Maksimum toplam puan 100'dür. Testin alt bölümleri ve içeriği Tablo 2'de belirtilmiştir.

### Bulgular

Olguların demografik özellikleri Tablo 3'de belirtilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 22'si (%44) akciğer kanseri, 6'sı (%12) meme kanseri, 6'sı (%12) gastrointestinal sistem kanseri, 5'i (%10) pankreas kanseri, 3'ü (%4) prostat kanseri, 2'si (%4) malin melanom ve 6'sı (%12) diğer tip kanser tanılarına sahipti.

### Ağrı şiddeti, TDF kullanımı ve Kognitif fonksiyon verileri

Hastaların başlangıç, yedinci gün, 14. gün ve 30.

**Tablo 1.** Doğu Onkoloji Grubu Performans Ölçütü

Grade 0	Tam aktif, hiçbir sınırlama olmadan hastalık öncesi performansı mevcut.
Grade 1	Yorucu aktivite sınırlanmış ancak sedanter hayat tarzı yaşayabiliyor ve hafif iş yapabiliyor (hafif ev işi, hafif ofis işi).
Grade 2	Sadece kendi ihtiyacını görüyor, başka bir iş yapamıyor, uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında hareketli.
Grade 3	Kendi ihtiyacını sınırlı görebiliyor, uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında yatar veya oturur halde.
Grade 4	İş göremiyor, tamamen yatar veya oturur halde.
Grade 5	Ölü.

**Tablo 2.** Addenbrook Kognitif Muayenesi gözden geçirilmiş versiyonu alt grupları ve açıklaması

Dikkat ve oryantasyon (18 puan)	Zaman ve mekanda oryantasyon, 3 kelimenin kayıt edilmesi ve seri çıkarma/geriye doğru heceleme
Bellek (26 puan)	İlave materyal içermesinin yanı sıra, kodlanmış bilgi daha uzun bir süre sonra hatırlanmalıdır (10 dk, arası başka materyalle doldurulur)- ki bu da testi hafif kognitif bozukluk için daha hassas hale getirir. Hastadan hayali bir kişinin isim ve adresini öğrenmesi ve sonra testlerin sonunda hatırlaması beklenir. Eğer kişi bir veya daha fazla maddeyi hatırlayamazsa tanıma kısmında kişiye içlerinden birinin doğru olduğu üç seçenek verilir. Bellek bölümü ayrıca 4 genel bilgi sorusu içermektedir (Şuanki Cumhurbaşkanı gibi).
Sözel akıcılık (14 puan)	Her ne kadar başka faktörlerden etkilenebileceği için spesifik olmasa da sözel akıcılık, 60 sn. içinde tamamlanabilecek hassas bir kognitif tarama testidir. Hastadan 1 dakika içinde sayabildiği kadar çok sayıda kelimeyi, belirtilen kurallara uygun biçimde (örn: özel isim veya yer ismi olmayacak) sayması istenir. Bu bölümün iki aşaması vardır: Harf akıcılığı ve kategori akıcılığı.
Dil (26 puan)	Tek kelime ve ifadelerin tekrarlanmasını, düşük frekanslı 10 adet resmin adlandırılmasını, bu maddelerle ilgili 4 sorunun cevaplanmasını ve 5 tane düzensiz kelimenin okunmasını içerir.
Görsel ve mekansal yetenekler (16 puan)	Bu bölüm iki aşamadan oluşur. İlkinde, üst üste gelmiş beşgenlerin, küpün ve saatin çizimi. İkinci kısım, noktaların sayılması ve kesintili 4 harfin adlandırılmasını içerir.

**Tablo 3.** Demografik veriler

	Ort.±SS
Cinsiyet (Erkek/Kadın)*	40/10
Yaş (yıl)*	55.46±14.1
Boy (cm)	164±30
Kilo (kg)	66.13±12.79

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma. \*: Veriler olgu sayısı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.** Vizüel Analog Skala skoru

	Ort.±SS
Başlangıç Vizüel Analog Skala	8.1±1.5
7. gün Vizüel Analog Skala	4.2±0.8
14. gün Vizüel Analog Skala	2.6±1.1
30. gün Vizüel Analog Skala	0.6±0.7

**Tablo 5.** ACE-R testi verileri

	1. gün	30. gün	P
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Dikkat	15.5±2.3	16.0±2.3	<0.05
Bellek	11.3±3.2	12.6±3.3	<0.001
Akıcılık	8.5±2.6	9.7±2.7	<0.001
Dil	21.6±3.9	22.2±3.5	<0.001
Görsel	15.0±1.8	15.1±1.7	0.11
Toplam	72.1±11.1	75.7±10.3	<0.001

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

**Tablo 6.** Yan etki verileri

	Bulanti	Kusma	Kontipasyon
Başlangıç	4	-	-
7. gün	8	2	7
14. gün	3	-	5
30. gün	1	-	2

Veriler olgu sayısı olarak verilmiştir.

gün VAS skorları Tablo 4'de belirtilmiştir. Özellikle tedavinin yedinci gününden sonra hastaların ağrı şikayeti önemli ölçüde kontrol altına alınmıştır. Otuzuncu gün ve tedavi başlangıcı öncesi ölçülen VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bir aylık izlem esnasında ortalama  $56.5\pm 15.8$  µg/saat dozunda TDF kullanılmıştır. Has-

aların tedavi başlangıcında ve tedavinin 30. gününde bakılan ACE-R skorları Tablo 5'de belirtilmiştir. Tedavi sonrası toplam ACE-R skorunda ve alt grup skorlarının çoğunda (dikkat, bellek, sözel akıcılık, dil) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış saptandı.

### Yan etki ve performans ölçütü verileri

Hiçbir hastada ciddi bir yan etki görülmedi. İzlem esnasında görülen yan etkiler Tablo 6'da belirtilmiştir. Hastaların başlangıç ve tedavinin 30. gününde ölçülen ECOG değerleri benzer bulundu.

### Tartışma

İlerlemiş kanser hastaların çoğunda kognitif fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde ciddi bozulma görülmektedir.<sup>[4]</sup> Kognitif fonksiyonlarda ki bu bozulma kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği gibi hastalığın neden olduğu birçok komplikasyon sonucu da oluşabilmektedir. Hastaların maruz kaldıkları şiddetli ağrı şikayeti bile tek başına kognitif fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir.<sup>[5]</sup> Veldhuijzen ve ark.<sup>[6]</sup> kronik kanser dışı ağrısı olan hastaların otoyolda araba kullanma performanslarını değerlendirdikleri çalışmada, ağrısı olan olguların performanslarını kontrol grubuna göre kötü bulmuşlardır. Aynı şekilde Kuhajda ve ark.<sup>[7]</sup> da yaptıkları çalışmada baş ağrısı olan hastalarda dikkat ve hafıza performansının bozulduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızın ilk döneminde de kronik ağrıları kontrol altına alınmamış olan olgularda kognitif fonksiyonlar uygun ağrı tedavisi öncesine göre daha kötü bulundu. Birçok çalışmada belirtildiği gibi kronik ağrı kişinin zihinsel aktivitelerini olumsuz etkilemektedir. İleri evre kanser hastalarının %80'inde kanser ağrısı vardır ve opioid analjezik kullanılmaktadır. Transdermal fentanil; kansere bağlı ağrı tedavisinde kullanımı artan bir ajandır. Hastalar TDF kullanımına hastalar çok iyi uyum göstermekte ve ağrı tedavisinde başarılı olunmaktadır. Bununla birlikte psikomotor fonksiyonlarda bozulma, sedasyon, baş dönmesi gibi yan etkiler opioid tedavisinde gösterilen klinik problemlerdir.<sup>[8]</sup> Opioid tedavisi esnasında oluşan bu yan etkiler opioid dozu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Opioid kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sabatowski ve ark.<sup>[9]</sup> yaptıkları çalışmada, stabil doz transdermal fentanil kullanımının araba kullanma gibi günlük

aktiviteleri kısıtlamadığını, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir bozulma yapmadığını göstermişlerdir. Haythornthwaite ve ark.<sup>[10]</sup> bizim çalışmamıza benzer olarak, kanser dışı kronik ağrısı olan hastalarda uzun süreli opioid kullanımının kognitif fonksiyonları bozmadığını saptanmış, hatta opioid tedavisi sonrası ağrı şikayetleri kontrol altına alınan hastalarda psikomotor hız ve dikkat artışı olduğunu göstermişlerdir. Hangi ağrı kesici grubu kullanılırsa kullanılsın kanser hastalarında ağrının etkin bir şekilde kontrol altına alınması kognitif fonksiyonları önemli ölçüde artırmaktadır. Fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak opioid kullanımının kognitif fonksiyonları olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Kamboj ve ark.<sup>[11]</sup> palyatif bakım ünitesinde kronik opioid tedavisi gören kanser hastalarında yapmış oldukları çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak opioid kullanımının dozla doğru orantılı olarak kognitif fonksiyonları bozduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda kognitif fonksiyonlarda bozulma görmememizin en önemli nedeni ortalama TDF dozumuzun yüksek olmaması ve doz artışlarının kontrollü yapılması olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde kanser hastalarında opioid kullanımının genellikle kognitif fonksiyonları çok fazla etkilemediğini belirten çalışmalar ağırlıktadır.<sup>[12,13]</sup> Tabii opioid dozu artırıldıkça kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin artacağı unutulmamalıdır. Hastalarda çok yüksek opioid dozlarına çıkılması gerektiğinde yüksek doza bağlı oluşacak olan opioid yan etkilerinden sakınmak için alternatif invaziv yöntemler düşünülmelidir. Özellikle yapılan çalışmalarda opioidlerin kognitif fonksiyonlara üzerine olan olumsuz etkisinin mental durumu kısıtlı geriatric hastalarda daha belirgin olduğu ve geriatric hastalarda yan etki sıklığının arttığı gösterilmiştir.<sup>[14,15]</sup> Bu nedenle geriatric hastalarda opioid dozu çok daha kontrollü artırılmalıdır.

Sonuç olarak, kanser ağrısında TDF kullanımı kognitif fonksiyonlarda bozulma yapmamakta ve ciddi yan etkiler oluşturmamaktadır. Hatta ağrı şikayeti-nin etkin bir şekilde kontrol altına alınması hastaların kognitif fonksiyonlarında ciddi oranda düzelmeye sağlamaktadır. Fakat doz artırımları kontrollü yapılmalı ve yüksek dozlarda dikkatli olunmalıdır. Ancak kesin yargı için daha fazla sayıda hastayı kapsayan,

daha uzun süreli ve doz bağımlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

***Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.***

## **Kaynaklar**

1. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care:report of a WHO expert committee. 2nd ed. Geneva: World Health Organization Tecnical 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. Cherny N. Cancer pain syndromes. In: Melzack R, Wall PD, editors. Handbook of pain management. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003. p. 603-39. [CrossRef](#)
4. Bruera E, Chadwick S, Weinlick A, MacDonald N. Delirium and severe sedation in patients with terminal cancer. Cancer Treat Rep 1987;71(7-8):787-8.
5. Massie MJ, Holland JC. The cancer patient with pain: psychiatric complications and their management. Med Clin North Am 1987;71(2):243-58.
6. Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Wille F, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, et al. Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. Pain 2006;122(1-2):28-35.
7. Kuhajda MC, Thorn BE, Klinger MR, Rubin NJ. The effect of headache pain on attention (encoding) and memory (recognition). Pain 2002;97(3):213-21. [CrossRef](#)
8. Hanks GW, O'Neill WM, Simpson P, Wesnes K. The cognitive and psychomotor effects of opioid analgesics. II. A randomized controlled trial of single doses of morphine, lorazepam and placebo in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1995;48(6):455-60.
9. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage 2003;25(1):38-47. [CrossRef](#)
10. Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. J Pain Symptom Manage 1998;15(3):185-94.
11. Kamboj SK, Tookman A, Jones L, Curran HV. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. Pain 2005;117(3):388-95. [CrossRef](#)
12. Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. J Pain Symptom Manage 2003;26(4):913-21. [CrossRef](#)
13. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. Lancet 1995;346(8976):667-70. [CrossRef](#)
14. Larsen B, Otto H, Dorscheid E, Larsen R. Effects of long-term opioid therapy on psychomotor function in patients with cancer pain or non-malignant pain. [Article in German] Anaesthesist 1999;48(9):613-24. [Abstract] [CrossRef](#)
15. Bilen A, Ali A, Alkan I, Altan A. Comparison of transdermal fentanyl for the management of cancer pain in adults and elders. Agri 2012;24(3):111-6. [CrossRef](#)