

Kronik kanser ağrısı tedavisinde kullanılan transdermal fentanilin geriatrik ve erişkin yaş grubunda karşılaştırılması

Comparison of transdermal fentanyl for the management of cancer pain in adults and elders

Ayşegül BİLEN, Achmet ALİ, İrem ALKAN, Aysel ALTAN



Özet

Amaç: Transdermal fentanil (TDF) günümüzde kronik kanser ağrısının tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir ajandır. Biz, çalışmamızda TDF'in analjezik etkinliğini, yan etki sıklığını ve hasta memnuniyetini, erişkin ve geriatrik hasta grubunda karşılaştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Ağrı polikliniğimizde takip edilen hastalar içerisinde kriterlere uyan 181 hastanın verileri (TDF kullanımı ile başlayan 4 aylık dönem) geriye dönük olarak taranarak çalışmaya alındı. Hastalar yaşlarına göre Grup E (Grup Erişkin; 18 ile 65 yaş arası, n=95) ve Grup G (Grup Geriatrik; 65 yaş üstü, n=86) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, kanser türleri, kanser ağrısı çekme süreleri, vizüel analog skala (VAS) skorları, tedavi değerlendirme skalası (TDS) skorları, kullandıkları TDF dozu, belirttikleri yan etkiler ve TDF tedavisi sonlandırılan hasta sayısı kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta da TDF kullanımı sonrası ağrı şiddetinde azalma saptandı ($p<0.001$). Tedavi değerlendirme skalası skoru 1. ay sonunda gruplar arasında benzer fakat izleyen diğer zamanlarda Grup G'de daha düşük saptandı ($p<0.05$). Grup G'de konstipasyon, ağız kuruluğu, somnolans, dispne daha sık görüldü ve yan etkiler nedeniyle TDF tedavisi sonlandırılan hasta sayısı daha fazlaydı ($p<0.05$).

Sonuç: TDF, erişkin hasta grubunda olduğu gibi geriatrik hasta grubunda da kanser ağrısı tedavisinde uygun bir seçenektir. Fakat geriatrik hastalarda yan etki insidansının daha fazla olduğu unutulmamalı ve bu hasta grubu daha yakından takip edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Geriatrik hastalar; kronik kanser ağrısı; transdermal fentanil.

Summary

Objectives: The transdermal fentanyl (TDF) patch has become widely used in the treatment of cancer pain. We aimed to compare the analgesic efficiency, side effects and patient satisfaction of TDF in adult and geriatric patients.

Methods: The data of 181 patients who were observed in our pain clinic were included in this retrospective study. There were 95 patients in the adult group (Group A) and 86 patients in the geriatric group (Group G). Demographic data, cancer type, duration of pain, side effects, visual analog scale (VAS) score, treatment assessment scale (TAS) score, TDF dosage, and the number of patients in whom therapy has been terminated were recorded.

Results: After the usage of TDF, reduction in pain score was observed in both groups ($p<0.001$). The TAS score was similar between the groups at the end of the first month, but it was lower in Group G in the following months. Constipation, dry mouth, somnolence, and dyspnea were seen more frequently in Group G. Because of these side effects, the number of patients in whom therapy was terminated was higher in Group G.

Conclusion: The TDF patch is a good choice for cancer pain treatment for both adult and geriatric patients. Since it was observed that the incidence of side effects was higher in the geriatric patients, they should be treated more carefully.

Key words: Geriatric patients; chronic cancer pain; transdermal fentanyl.

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, İstanbul
Department of Anesthesiology and Reanimation, Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 10.02.2011 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 20.07.2011

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

Tel: +90 - 212 - 221 77 77 e-posta (e-mail): a_achmet@hotmail.com

Giriş

Kanser hastalarında, hastalık süreci içerisinde non-opoid analjezikler ile kontrol altına alınamayan şiddetli kanser ağrısı görülmektedir. Kanser ağrısının başarılı kontrolü hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır.^[1] Kronik kanser ağrısı tedavisinde genellikle Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği basamak tedavisi esas alınmaktadır.^[2] Hastaların çoğu hastalık süreci içerisinde 3. basamak ağrı tedavisi olan güçlü opoid analjeziklere ihtiyaç duymaktadırlar.^[3] Transdermal fentanil (TDF) günümüzde kronik ağrı tedavisinde sıklıkla tercih edilen, içerdiği fentanili sabit dozda salgılayan ve deriye yapıstırılarak kullanılan ağrı bantlarıdır. TDF'nin, diğer güçlü opoid analjezikler ile karşılaştırıldığında, yan etki insidansının daha az olduğu ve kullanım kolaylığı sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[4,5] Fakat TDF kullanan kronik kanser ağrısı hastalarında da kullanılan opoid dozu ve hasta yaşı ile doğru orantılı olarak yan etki sıklığında artış olabileceği ve buna bağlı olarak hasta memnuniyetinin ve uyumunun azalabileceği unutulmamalıdır. Geriatrik hastalarda opoid analjezik kullanımı orta yaşlı hastalara göre fazla dikkat gerektirmektedir. Kronik kanser hastalarında TDF kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, literatürde TDF'nin etkinliğinin ve yan etkilerinin geriatrik hasta grubu ile yetişkin hasta grubu arasında karşılaştırıldığı çok az çalışma bulunmaktadır.

Biz çalışmamızda, birincil hedef olarak TDF'nin kanser ağrısı üzerine analjezik etkinliğini, ikincil hedefler olarak TDF'ye bağlı yan etki sıklığını ve hasta tedavi memnuniyetini; erişkin ve geriatrik hasta grubunda karşılaştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız hastanemizin ağrı polikliniğine 2006-2009 yılları arasında başvuran kronik ağrı tarifleyen kanser hastalarının ağrı değerlendirme dosyalarının, geriye dönük olarak taranmasıyla elde edilen verilerden oluşturuldu. Ağrı polikliniğimizde DSÖ'nün önerdiği basamak tedavisi uygulanmaktadır. Hastalar, ağrı polikliniğimize ilk başvurduklarında, 1. basamakta non-opoid analjezikler kullanılmakta, daha sonrasında 2. basamak ağrı tedavisine geçildiğinde zayıf opoid analjezikler (tramadol veya kodein) kullanılmaktadır. Bu analjezikler ile ağrı kontrolünde

başarısız olunan hastalarda, 3. basamağa geçilerek güçlü opoid analjezikler (oral morfin veya TDF) reçete edilmektedir. İzleme alındıktan sonra hastalara düzenli olarak 15 günde bir poliklinik randevusu verilmektedir. Her poliklinik randevusunda hastaların ağrı şiddetleri vizüel analog skala (VAS; 0=Ağrı yok – 10=Dayanılmaz ağrı) ile değerlendirilerek, VAS >4 ise ilaç dozu artırılmakta ya da bir üst basamağa geçilmektedir. Ayrıca, her muayenede hastaların kullandıkları analjezik türü, dozu kaydedilmekte, oluşan yan etkiler saptanmakta ve hastaların, ağrı tedavimizi, tedavi değerlendirme skalasına (TDS; 1=Kötü, 2=Orta, 3=İyi, 4=Mükemmel) göre değerlendirmeleri istenmektedir. TDF kullanım prosedürü olarak başlangıçta hastalara 25 µg/saat fentanil içeren TDF preparatları reçete edilmekte ve sonrasında her gerektiğinde (VAS >4) TDF dozu ardışık olarak 25 µg/saat arttırılmaktadır. TDF ile yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan veya tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek şiddette yan etki oluşan hastalarda, diğer güçlü opoid analjezikler denenmekte ya da girişimsel ağrı tedavisi uygulanmaktadır.

Çalışmamız için kanser tanısı patoloji raporu ile kanıtlanmış olan, merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan, ciddi (dekompanse) sistemik rahatsızlığı olmayan, polikliniğimize başvurmadan önce hiç opoid analjezik kullanmamış olan, basamak ağrı tedavisi uygulanmış olan ve 3. basamak ağrı tedavisinde analjezik ajan olarak TDF seçilmiş olan hastaların dosyaları değerlendirmeye alındı. Bu ölçütlere 386, hastaya ait dosya uymaktaydı. Bu hastaların TDF kullanmaya başladıkları günden 4 ay sonrasına kadar geçen süre içerisindeki verileri incelendi. İncelemeye alınan süreç içerisinde, randevularına düzenli gelmeyen, ağrı değerlendirme formları eksik doldurulan, TDF kullanım prosedürüne uyulmayan, ameliyat geçirmiş olan ve nörepatik ağrı gelişen hastalara ait dosyalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm bu ölçütlere uyan 181 hasta yaşlarına göre Grup E (Grup Erişkin; 18 ile 65 yaş arası, n=95) ve Grup G (Grup Geriatrik; 65 yaş üstü, n=86) olarak iki gruba ayrılarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait dosyalardan, hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, boy, kilo), kanser türleri, kanser ağrısı çekme süreleri, her 15 günde bir ölçülen VAS skorları, ayda bir ölçülen TDS skorları, kullandıkları TDF dozu, belirttikleri

yan etkiler (bulantı-kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, kaşıntı, ağız kuruluğu, somnolans, dispne vb.) ve TDF tedavisi sonlandırılan (başarısız ağrı kontrolü veya tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle) hasta sayısı kaydedildi.

İstatistiksel analiz

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 \pm SS (standart sapma) olarak ifade edildi. Yapılan değerlendirmelerin sonunda $p<0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Grup E'de 95 hastaya ait, Grup G'de ise 86 hastaya ait veriler değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş hariç), kanser türleri ve kanser ağrısı çekme süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

Visüel analog skala ve tedavi değerlendirme skalası verileri

Erişkin yaş grubunda çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda ölçülen VAS skoru sırası ile 5.8 ± 0.9 ve 3.0 ± 0.9 bulundu. Geriatrik yaş grubunda ise çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda ölçülen VAS skoru sırası ile 5.6 ± 1.2 ve 3.1 ± 1.1 bulundu. Her iki grupta da TDF tedavisi sonrası ağrı şiddetinde ista-

Tablo 1. Demografik özellikler ve kanser ağrısı çekme süresi

	Grup E (n=95)	Grup G (n=86)	p
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	51/44	50/36	0.547
Yaş (yıl)	52.4 \pm 10.9	71.1 \pm 4.4	$p<0.0001^*$
Boy (cm)	168.3 \pm 5.7	166.5 \pm 7.0	0.067
Kilo (kg)	69.2 \pm 9.2	67.1 \pm 7.7	0.096
Kanser ağrısı süresi (ay)	2.5 \pm 1.7	2.3 \pm 1.2	0.333

Değerler Ort. \pm SS veya hasta sayısı olarak verilmiştir.
Grup E: Erişkin yaş grubu; Grup G: Geriatrik yaş grubu; * $p<0.001$.

Tablo 2. Tedavi değerlendirme skalası verileri

	Grup E (n=95)	Grup G (n=86)	p
TDS skoru 1. ay	3.4 \pm 0.6	3.3 \pm 0.8	0.101
TDS skoru 2. ay	3.3 \pm 0.7	3.0 \pm 0.6	0.027*
TDS skoru 3. ay	3.2 \pm 0.7	2.9 \pm 0.7	0.014*
TDS skoru 4. ay	2.9 \pm 0.8	2.5 \pm 0.9	0.002*

Değerler Ort. \pm SS olarak verilmiştir. TDS: Tedavi değerlendirme skalası.
Grup E: Erişkin yaş grubu; Grup G: Geriatrik yaş grubu; * $p<0.05$.

Tablo 3. Hastaların kullandığı ortalama TDF dozu (μ g/saat)

	Grup E (n=95)	Grup G (n=86)	p
1. Ay sonunda	44.2 \pm 23.4	41.5 \pm 22.5	0.442
2. Ay sonunda	68.6 \pm 31.7	64.8 \pm 23.7	0.360
3. Ay sonunda	78.4 \pm 32.7	75.0 \pm 23.9	0.428
4. Ay sonunda	87.3 \pm 30.0	81.1 \pm 33.1	0.184

Değerler Ort. \pm SS olarak verilmiştir. TDF: Transdermal fentanil.
Grup E: Erişkin yaş grubu; Grup G: Geriatrik yaş grubu.

Tablo 4. TDF tedavisinin kesilmesine yol açan nedenler

Grup E (n=95)	Grup G (n=86)
Ciddi dispne, solunum depresyonu (n=2)	Ciddi dispne, solunum depresyonu (n=5)
Ciddi somnolans (n=2)	Ciddi somnolans (n=4)
Kontrol edilemeyen bulantı-kusma (n=1)	Kontrol edilemeyen bulantı-kusma (n=2)
Ciddi konstipasyon (n=1)	

Grup E: Erişkin yaş grubu; Grup G: Geriatrik yaş grubu; TDF: Transdermal fentanil.

Tablo 5. Yan etki verileri

	Grup E (n=95)	Grup G (n=86)	p
Bulantı-kusma	19 (%20)	30 (%34.9)	0.024*
Konstipasyon	15 (%15.8)	24 (%27.9)	0.048*
İdrar retansiyonu	10 (%10.5)	17 (%19.8)	0.081
Kaşıntı	8 (%8.4)	9 (%10.5)	0.638
Ağız kuruluğu	16 (%16.8)	26 (%30.2)	0.033*
Somnolans	5 (%5.3)	12 (%14)	0.045*
Dispne	3 (%3.2)	10 (%11.6)	0.028*

Değerler hasta sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir.
Grup E: Erişkin yaş grubu; Grup G: Geriatrik yaş grubu; *p<0.05.

tiksel olarak anlamlı ölçüde azalma olduğu saptandı (p<0.001). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, tüm değerlendirmeye alınan zaman aralıklarında VAS skoru gruplar arasında benzer bulundu (Şekil 1). Birinci ay sonunda TDS skoru gruplar arasında benzer saptandı fakat diğer aylarda TDS skoru grup E'de anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (Tablo 2).

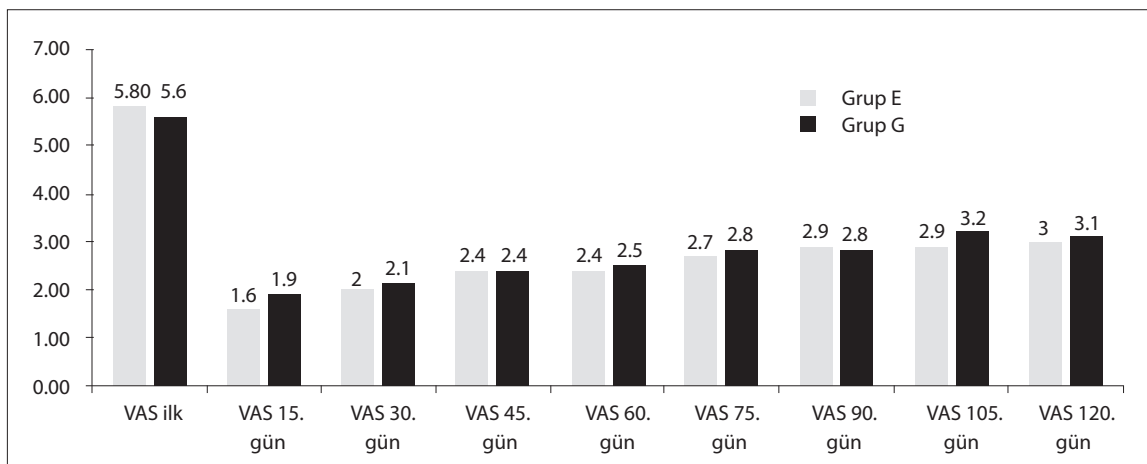
Kullanılan transdermal fentanil dozu verileri

Çalışma süresi içerisinde hastaların 1., 2., 3. ve 4. ay

sonunda kullanmakta olduğu ortalama TDF dozu gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 3).

Yan etki verileri

Grup E'de 5 (%5.3) hastada, Grup Geriatri'de ise 12 (%14) hastada TDF'e bağlı şiddetli ve kontrol altına alınamayan yan etkiler nedeniyle TDF kullanımını kesilerek, girişimsel ağrı tedavisi veya diğer opioid analjezikler denemek zorunda kalındı (Tablo 4). Geriatrik hasta grubunda, yan etkilere bağlı olarak

**Şekil 1.** Vizüel analog skala (VAS) verileri.

TDF tedavisi sonlandırılan hasta sayısı anlamlı ölçüde diğer gruptan daha fazla idi ($p=0.045$).

Her iki grupta da en sık rastlanan yan etkinin bulantı-kusma olduğu bulundu ve Grup G'de diğer gruba oranla anlamlı ölçüde daha sık görüldüğü saptandı. Kaşıntı ve idrar retansiyonu gruplar arasında benzer oranda saptandı. Fakat konstipasyon, ağız kuruluğu, somnolans ve en çok korkulan yan etki olan dispne, Grup G'de anlamlı ölçüde daha sık bulundu (Tablo 5).

Tartışma

Fizyolojik işlevler, yirmili yaşların sonu ile otuzlu yaşların başlarında optimal düzeye erişirler ve sonrasında artan yaş ile doğru orantılı olarak fizyolojik fonksiyonlarda azalma görülür.^[6] Günümüzde sağlık hizmetlerindeki gelişmeye bağlı olarak ortalama yaşam süresi uzamış ve buna bağlı olarak da geriatrik yaş grubundaki kanser hastalarının sayısı artmıştır.^[7] Kronik ağrı, kanser hastalığının kaçınılmaz bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve kanser hastalarının ağrı kontrolü için non-opoid ve zayıf opoid analjezikler ancak çok kısa bir süre için yeterli olmaktadır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada incelenen geriatrik hastaların, kanser ağrısı çekmeye başladıktan ortalama 2.5 aydan daha kısa bir sürede güçlü opoid analjeziklere ihtiyaç duyduklarını saptadık. Yapılan çalışmalar ağrı algısının yaş ile değiştiğini ve geriatrik hastaların kronik ağrıya toleranslarının düştüğünü göstermektedir.^[8] Yaşlanmaya bağlı oluşan ağrı algılamasındaki bu artışın sebebi tam olarak açıklanamamaktadır.^[9] Fakat periferik ve merkezi sinir sistemindeki biyokimyasal, yapısal ve işlevsel değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.^[10,11] Bu nedenle geriatrik kanser hastalarının, ağrı tedavisinde daha hassas olunması gerekmektedir. Başarısız ağrı kontrolü hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Robinson^[12] yaptığı çalışmada, geriatrik hastalarda başarısız ağrı kontrolünün hasta yaşam kalitesini azalttığını, depresyon ihtimalini artırdığını, uyku düzensizliği oluşturduğunu ve malnütrisyonu neden olduğunu belirtmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada her iki grupta da çalışmaya kabul edilen süre içerisinde TDF ile yeterli ağrı kontrolü sağlayabildiğimizi saptadık. İncelenen süre içerisinde her iki grupta da VAS skoru 4'ün altında bulundu. Yu ve ark.^[13] da yapmış oldukları çalışmada,

65 yaşının üstündeki 1664 kronik kanser hastasında TDF kullanmışlar ve ağrı şiddetinde %97'nin üstünde azalma saptamışlardır. Uygun analjezik ajan seçiminin yanında, hastalarımızı kısa aralıklar ile kontrole çağırmanın da ağrı kontrolündeki başarımızı etkileyen önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda da özellikle geriatrik kanser hastalarının ağrı tedavisinin daha yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir.^[14] Geriatrik hastalarda kullanılan ilacın uygulanma kolaylığı da tedavi başarısını etkilemektedir. Bu açıdan TDF'nin üç günde bir kullanılma özelliğinin ve oral alım ile ilgili sorunlardan etkilenmemesinin ağrı tedavisi başarımızı olumlu yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda da transdermal preparatlara hasta uyumunun daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[15,16]

Kronik kanser hastalarında, ilk güçlü opoid analjeziğe geçiş esnasında TDF kullanılmasının, yan etkiler açısından hastalar tarafından iyi tolere edildiği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. TDF preparatları geçmişte daha sık kullanılan oral morfine oranla daha az yan etkiye neden olmaktadır.^[5] Fakat tedavi süreci içerisinde kullanılan, TDF dozu arttırıldıkça yan etki insidansı artabilmektedir.^[17] Bizim çalışmamızda da başlangıçta kullanılan ortalama TDF dozu her iki grupta 45 µg/saat'ın altındaydı ve hastalar ağrı tedavimizi genellikle iyi veya çok iyi (TDS ≥ 3) olarak değerlendirdi. Fakat çalışma süreci içerisinde kullanılan TDF dozu artıkça hastalar tarafından ağrı tedavimiz genellikle orta veya iyi (TDS ≤ 3) olarak değerlendirildi. Çalışmamız süresi içerisinde yeterli ağrı kontrolü sağlamamıza rağmen her iki grupta da oluşan tedavi memnuniyetindeki azalmayı kullanılan TDF dozundaki artışa bağlı olarak artan opoid yan etkilerine bağlamaktayız. Çalışmamızda dikkat çeken diğer bir konu da ilk ay sonunda saptanan TDS skorunun gruplar arasında benzer olmasına rağmen ilerleyen aylarda ölçülen TDS skorunun geriatrik hasta grubunda anlamlı ölçüde daha düşük olmasıdır. Çalışma süreci boyunca ölçülen VAS skorları ve kullanılan TDF dozu değerleri gruplar arasında benzer olmasına rağmen oluşan bu farkın, bulantı-kusma, konstipasyon, ağız kuruluğu, somnolans ve dispne gibi yan etkilerin geriatrik grupta anlamlı ölçüde daha sık görülmesine bağlamaktayız. Mercadante ve ark.^[18] da yapmış oldukları çalışmada geriatrik hastaların opoid yan etkile-

rine ve opioid toksitesine daha yatkın olduğunu göstermişlerdir. Artan yaş ile gelişen ilaç dağılım hacmindeki artma, böbrek ve karaciğer fonksiyonundaki azalma (50 yaşın üstünde kardiyak indeks de yıl başına %1 azalmaya ve vasküler direnç artışı sonucu oluşan hipertansiyona bağlı olarak) geriatrik hasta grubunda artan opioid yan etki insidansının en önemli nedenlerini oluşturmaktadır.^[14,19]

Çalışmamız verilerine göre oluşan yan etkilerin çok azı TDF tedavimizi sonlandırmaya neden oldu. Çalışma protokolümüzde TDF doz artışlarının yavaş yapılması ve sık poliklinik kontrolleri, oluşan yan etkilerin çoğunu kontrol altına alabilmemizi sağladı. Fakat geriatrik hasta grubunda TDF tedavisinin sonlandırılmasına neden olacak şiddette yan etki gelişen hasta sayısının diğer gruba göre anlamlı ölçüde fazla olması, diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi geriatrik hastalarda opioid tedavisinin daha yakından takip edilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır.^[18,20] Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda bildirildiği gibi en ciddi ve TDF tedavisini sonlandırmaya en sık neden olan yan etkiler dispne ve somnolans idi.^[5] Diğer karşılaşılan yan etkiler genellikle kontrol edilebilir düzeydeydi.

Sonuç olarak, TDF erişkin hasta grubunda olduğu gibi geriatrik hastalarda da kronik kanser ağrısı tedavisinde uygun bir seçenektir. Geriatrik hastalarda yaşa bağlı oluşan değişiklikler nedeniyle ağrı algısında ve opioid yan etki insidansında artma olmaktadır. Bu nedenle opioid tedavisi alan geriatrik hastaların diğer yaş gruplarına göre daha yakından izlenmesi ve doz artışlarının daha kontrollü yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In: Field HL, Dubner R, Cervero F, editors. *Advanced in pain research and therapy*. Vol 9., New York: Raven Press; 1985. p. 589-616.
2. 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.
3. Leppert W, Łuczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment-a review. *Support Care Cancer* 2005;13(1):5-17.
4. 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.
5. 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.
6. WHO, *Health of Eldery*, Tec. Rep. Series N. 79. Geneva: WHO; 1989.
7. World Health Organization Regional Office for Europe. *Better palliative care for older people*. Booklet edited by Davies E, Higginson IJ 2004.
8. Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in pain perception and report. *Clin Geriatr Med* 2001;17(3):433-56, v-vi.
9. Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004;20(4):227-39.
10. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1419-28.
11. Harkins SW, Price DD, Bush FM, Small R. Geriatric pain. In: Wall PD, Melzack M, editors. *Textbook of pain*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 769-84.
12. Robinson CL. Relieving pain in the elderly. *Health Prog* 2007;88(1):48-53, 70.
13. Yu SY, Sun Y, Zhang HC, Wu YL, Qin SK, Xie GR, et al. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1,664 elderly patients. [Article in Chinese] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83(22):1931-5. [Abstract]
14. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8(4):287-313.
15. Caplan R, Southam M. Transdermal drug delivery and its application to pain control. *Adv Pain Res Ther* 1990;14:233-40.
16. Rodriguez-Lopez M. Transdermal buprenorphine in the treatment of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:11-21.
17. 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.
18. Mercadante S, Arcuri E. Pharmacological management of cancer pain in the elderly. *Drugs Aging* 2007;24(9):761-76.
19. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006;20:17-23.
20. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6 Suppl):205-24.