

Herausforderung Durchbruchschmerz

Therapieoptionen einer vernachlässigten Problematik bei Tumorschmerzen

Durchbruchschmerzen im Rahmen von Tumor-erkrankungen treffen die Mehrzahl der Patienten. Allerdings bleiben sie oftmals unerkant oder werden unzureichend behandelt. Vermehrte Sensibilität für die Problematik und neuere, mukosal anwendbare Fentanylpräparate können die Therapie von Durchbruchschmerzen erheblich verbessern.

HANNES HOFBAUER UND PETER STEFFEN

Jährlich erkranken über 35 000 Menschen in der Schweiz an Krebs (1). Vor allem bei soliden Tumoren sind Schmerzen ein häufiges Problem und treten in bis zu 80 Prozent der Fälle in fortgeschrittenen Stadien auf. Während eine Therapie mit retardierten Analgetika in den meisten Fällen eine gute grundsätzliche Schmerzeinstellung erreichen kann, sind oft intermittierende Schmerzpitzen, sogenannte Durchbruchschmerzen, problematisch. In den letzten Jahren haben sich die therapeutischen Optionen zu deren Linderung deutlich verbessert. Ziel dieses Artikels ist es, Grundlagen zu vermitteln, für das Problem zu sensibilisieren und die therapeutischen Optionen zu beleuchten.

Merksätze

- ❖ Durchbruchschmerzen treten als sehr starke bis unerträgliche Schmerzpitzen von nur kurzer Dauer trotz bestehender Dauermedikation auf und sind ein häufiges Problem im Rahmen von Tumorerkrankungen.
- ❖ Defizite bei der Erkennung und in der Behandlung von Durchbruchschmerzen sind häufig.
- ❖ Als Therapieoptionen bei Durchbruchschmerz stehen schnell verfügbare Fentanylpräparate (oral mukosal und intranasal) zur Verfügung.
- ❖ Eine suffiziente Behandlung von Durchbruchschmerzen kann die Aktivität und die Lebensqualität erheblich verbessern.

Definition, Charakteristika, Ursachen von Durchbruchschmerz

Durchbruchschmerzen sind definiert als vorübergehende Schmerzpitzen, die trotz ausreichend behandelten, stabilen Schmerzgeschehens (mit Opioiden, aber auch mit anderen Analgetika und Koanalgetika) auftreten (2). Sie sind von einer zu niedrigen Dosis oder einer zu kurzen Wirkdauer (sog. end of dose failure) der Dauermedikation abzugrenzen. In diesen Fällen wäre eine Anpassung der Dosis beziehungsweise des Einnahmeintervalls erforderlich.

Bei genauerer Erhebung treten bei der Mehrzahl der Tumorpatienten trotz ausreichender Regelmedikation Durchbruchschmerzen auf, wobei die Inzidenz mit dem Tumorstadium zunimmt (3). Ein konkretes Nachfragen ist sinnvoll, da viele Patienten nicht spontan davon berichten. Meist bauen sich die Schmerzen innerhalb weniger Minuten auf; seltener sind Attacken, die sich erst in 30 Minuten zur maximalen Stärke entwickeln. Die Schmerzstärke wird meist zwischen stark und unerträglich angegeben. Die Dauer beträgt in 31 Prozent der Episoden weniger als 15, in 64 Prozent maximal 30 Minuten (4). Es wird unterschieden zwischen:

- ❖ spontan auftretenden und
- ❖ belastungsabhängigen Durchbruchschmerzen, welche wiederum in vorhersagbare (z.B. vor bestimmten körperlichen Belastungen) und nicht vorhersagbare (z.B. durch Husten) Durchbruchschmerzen unterteilt werden.

In über 90 Prozent der Fälle sind Durchbruchschmerzepisoden durch die Tagesaktivität bedingt (5). Aufgrund der Schmerzstärke und des oftmals nicht vorhersehbaren Auftretens stellen Durchbruchschmerzepisoden eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Patienten entwickeln eine starke Angst vor den Attacken, es kommt zu Aktivitätseinschränkung und sozialem Rückzug.

Als Ursachen kommen wie beim Dauerschmerz sowohl tumorbedingte als auch tumorassoziierte oder therapiebedingte Gründe infrage. Durchbruchschmerz kann nozizeptiver, neuropathischer oder auch gemischter Genese sein.

Trotz der erheblichen Beeinträchtigung, unter der viele Patienten leiden, ist das Wissen um den Durchbruchschmerz und seine Behandlung oftmals begrenzt. In einer Befragung onkologischer Pflegekräfte in 12 europäischen Ländern zeigten sich erhebliche Defizite im Wissen um die Erfassung und Behandlung von Durchbruchschmerzepisoden – obwohl zirka 80 Prozent von ihnen Durchbruchschmerz als relevantes Problem sehen und im letzten Monat Probleme in der Behandlung sahen (6). Ein genereller Schulungsbedarf wurde als notwendig angesehen.

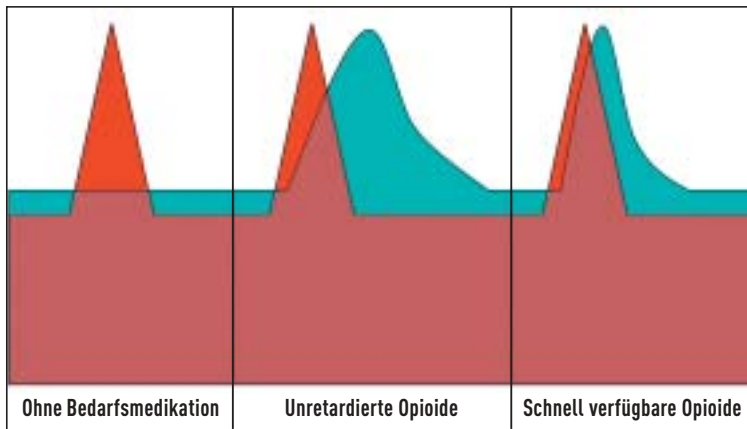


Abbildung 1: Durchbruchschmerzen und ihre Behandlung ohne Bedarfsmedikation, mit unretardierten Opioiden (z.B. Morphin, Oxycodon) und mit schnell verfügbaren Opioiden (mukosale Fentanyl)
(rot: Dauerschmerz mit Durchbruchschmerzepisoden, türkis: Wirkung der retardierten Dauermedikation und Opioidbedarfsmedikation)

Anforderungen an ein ideales Medikament

Die Erwartungen an ein ideales Medikament zur Behandlung des Durchbruchschmerzes sind vielfältig: Es sollte einerseits eine hohe analgetische Potenz und einen sehr schnellen Wirkanschlag besitzen, andererseits möglichst nicht viel länger als die Durchbruchschmerzepisode wirken. Es sollte nicht invasiv sowie einfach in der Anwendung (möglichst auch durch Pflegekräfte und Angehörige) und schrittweise titrierbar sein. Schliesslich sollten möglichst wenige Nebenwirkungen auftreten, möglichst wenige Interaktionen den Einsatz limitieren und keine aktiven Metaboliten entstehen.

Bis vor wenigen Jahren waren Medikamente zur nicht invasiven Behandlung von Schmerzspitzen auf unretardierte Opiode in Tabletten-, Kapsel- oder Tropfenform (z.B. von Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon) beschränkt. Alle diese Präparate zeichnen sich durch einen zu langsamen Wirkbeginn – meist erst nach zirka 30 Minuten, oftmals dauert es bis zu 45 Minuten – aus und sind damit natürlich zu träge für eine kurze, akut einsetzende Durchbruchschmerzepisode.

Eigenschaften von Fentanyl

In vielen Aspekten als ideale Wirksubstanz erwies sich Fentanyl, das aufgrund seiner hohen Lipophilie einen schnellen Wirkbeginn bei relativ kurzer Wirkdauer (max. 1,5 Stunden) gewährleistet (Abbildung 1). Aufgrund der Anwendung in der Anästhesie, aber auch der transdermalen Opioidtherapie handelte es sich zudem um eine bewährte, sichere Substanz mit sehr hoher analgetischer Potenz (ca. 100-mal stärker als Morphin). Fentanyl besitzt mit über 80 Prozent eine hohe Plasmaeiweissbindung, was bei Verdrängung potenziell zu Problemen führen kann. Zudem wird Fentanyl grösstenteils über das Zytochrom-P-450-System über CYP3A4 zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten wie Norfentanyl abgebaut. Gleichzeitig verabreichte CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmakonzentration von Fentanyl mit dem Risiko der Überdosierung erhöhen. Wichtige CYP3A4-Inhibitoren sind Antibiotika vom Typ der Makrolide (z.B. Erythromycin), Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol), bestimmte Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir),

Apreptant, Verapamil und auch Grapefruitsaft. Die Metabolisierung erfolgt zwar hauptsächlich hepatisch, die Pharmakokinetik wird aber bei relevanter Leberinsuffizienz in nur geringem Ausmass beeinflusst. Auch bei Nierenfunktionsstörungen kann Fentanyl relativ problemlos eingesetzt werden. Bei älteren, aber auch sehr kranken Patienten empfiehlt sich eine vorsichtige Titration.

Lange Zeit war die nicht invasive Applikation problematisch, da bei oraler Aufnahme infolge eines hohen First-Pass-Effektes kaum eine systemische Wirkung zu erzielen ist. Eine Umgehung dieses Problems bot sich durch eine Resorption über Mund- oder Nasenschleimhaut. Dies erforderte die Entwicklung neuartiger Applikationsformen, um eine für eine Resorption hinreichende Adhäsion an der Schleimhaut zu erreichen.

Therapieoptionen

Als Erstes wurde Fentanyl in Form einer lollyähnlichen Lutschtablette eingeführt (orales transmukosales Fentanyl-Citrat [OTFC], Actiq®). Diese soll über 15 Minuten an der Wangenschleimhaut verrieben werden. Allerdings wird nur rund ein Viertel der Dosis resorbiert, der Rest wird verschluckt. Nur etwa ein Drittel der verschluckten Menge wird nicht im Rahmen des First-Pass-Effektes eliminiert und kann systemisch wirken. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt nur zirka 50 Prozent. Deshalb, aber vor allem auch wegen Problemen in der Anwendung, ist diese Applikationsform inzwischen als zweite Wahl anzusehen.

Neue Optionen mit verschiedenen Technologien

Nahezu zeitgleich erfolgte die Einführung zweier Fentanyltablets. Effentora® wurde entwickelt zur bukkalen Anwendung. An Wirkstärken sind 100, 200, 400, 600 und 800 µg verfügbar. Der Patient sollte die Tablette in die Wangentasche legen. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 65 bis 70 Prozent. Inzwischen ist auch eine ähnliche Bioverfügbarkeit bei sublingualer Applikation nachgewiesen (7). Die Tablette sollte jedoch nicht gelutscht oder geschluckt werden. Nach Kontakt mit der Mundschleimhaut kommt es durch die sogenannte Oravescent®-Technologie zu einer Brausereaktion aus Zitronensäure und Natriumhydrogencarbonat mit einer lokalen, initialen pH-Senkung. Das führt zu einer besseren Löslichkeit der Substanz, während beim Abtransport des entstehenden CO₂ der pH-Wert wieder steigt, was wiederum zu einem erhöhten Anteil an lipophilem Fentanyl führt, welches die Resorption beschleunigt. Auch wenn sich die Tablette oft erst nach etwa 15 bis 30 Minuten komplett aufgelöst hat, ist bereits nach 10 Minuten eine signifikant reduzierte Schmerzintensität gegenüber Placebo nachweisbar. Die Bukkaltablets enthalten relevante Anteile an Natrium (8 mg in der 100-µg-Tablette, 16 mg ab der 200-µg-Tablette), was gegebenenfalls im Rahmen einer natriumarmen Diät berücksichtigt werden sollte.

Als weitere Option steht eine sublinguale Fentanyltablette (Abstral® [in der Schweiz nicht mehr erhältlich]) mit einem schnell auflösenden System (F.A.S.T.® [Fast Acting Sublingual Technology]) zur Verfügung. Aufgrund der mikronisierten Trägerpartikel kommt es zu einem schnellen Zerfall der

Tabelle:

C_{max} und T_{max} der schnell verfügbaren Fentanylpräparate

	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (min)
OTFC-Lutschtablette (8)	0,32 ± 0,10	90 (30–480)*
Bukkaltablette (11)	0,62 ± 0,24	45,6 (19,8–240)*
Sublingualtablette (12)	0,41 ± 0,16	48,7 ± 26,3#
INFS-Nasenspray (13) (6–25)*	1,20 ± 0,70	13 ± 5,7# / 15
FPNS-Pektin-Nasenspray (8)	0,78 ± 0,38	15 (10,2–96,0)*

(* = Median [Spannweite]; # = Mittelwert, ± Standardabweichung)

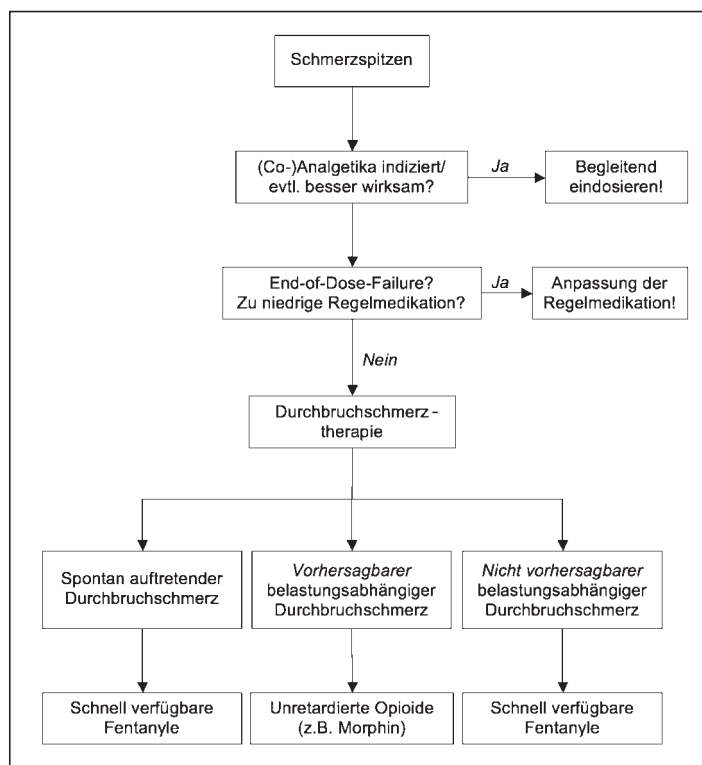


Abbildung 2: Therapiealgorithmus Durchbruchschmerz

Sublingualtablette innerhalb weniger Sekunden mit Verteilung auf einer möglichst grossen Resorptionsfläche. Mukoadhäsive Anteile sollen durch Bindung an die Mukosa die Resorption verbessern und die verschluckte Menge verringern. Die Bioverfügbarkeit wird auf zirka 70 Prozent geschätzt. Tabletten der Wirkstärken 100, 200, 300, 400, 600 und 800 µg sind verfügbar.

Weitere Applikationsformen

Während obige über die Mundschleimhaut resorbierbare Applikationsformen in der Schweiz erhältlich sind, können derzeit nasal zu verwendende Fentanylsprays nur in anderen Ländern bezogen werden. Der Vollständigkeit halber sollen sie aber dargestellt werden.

Instanyl® (Intranasales Fentanyl-Nasenspray [IFNS]) ist in Deutschland und Österreich erhältlich, in der Schweiz ist

nach Aussage der Firma Nycomed derzeit keine Einführung geplant. Vor der ersten Anwendung eines neuen Sprühfläschchens müssen einige Probesprühstösse in die Luft abgegeben werden, bis sich ein Sprühnebel bildet. Gleiches gilt, wenn erst nach über einer Woche eine erneute Anwendung erfolgt. Bezüglich der Anwendung sollte der Sprühstoss in aufrechter Haltung in ein Nasenloch appliziert werden. Eine Zählfunktion existiert nicht, und somit ist unklar, wie viele Applikationen bereits erfolgt respektive noch möglich sind. Um vor allem in stationären Einrichtungen die Eindosierung zu erleichtern, aber auch das Risiko des Missbrauchs zu limitieren, steht die Einführung von Eindosisbehältern kurz bevor. Es ist zu beachten, dass bei diesen kein Probesprühstoss erfolgen darf. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 89 Prozent, die mittlere T_{max} ist mit 12 bis 15 Minuten früher als bei der Bukkal- oder Sublingualtablette erreicht. Verfügbare Dosen pro Sprühstoss sind 50, 100 und 200 µg.

Schliesslich gibt es ein zweites, ebenfalls in der Schweiz nicht verfügbares Nasenspray mit Pektinanteilen, die eine bessere Haftung an die Schleimhaut gewährleisten sollen (Fentanyl-Pektin-Nasen-Spray [FPNS], PecFent®). Auch hier ist ein Bezug über Deutschland möglich, eine kurzfristige Einführung ist gemäss Archimedes Pharma nicht geplant. Die als PecSys® bezeichnete Technologie bildet mit den Kalziumionen der Nasenschleimhaut ein Gel, aus dem das Fentanyl resorbiert wird. Auch dieses Spray muss in aufrechter Haltung appliziert werden. Diese Sprays enthalten ein Zählwerk, jede Flasche kann 8 Sprühstösse abgeben. Die Haltbarkeit ist auf 14 Tage nach Anbruch beschränkt, zwischen 2 Hüben soll kein längeres Intervall als 5 Tage liegen. Verfügbare Dosisstärken sind 100 µg und 400 µg pro Sprühstoss. Die Tabelle zeigt wichtige pharmakokinetische Daten. C_{max} gibt den Spitzenplasmaspiegel an. Vergleicht man die 200-µg-Dosis von den Nasensprays mit den über die Mundschleimhaut angewendeten Applikationsformen, so zeigen sich deutlich höhere Blutspiegel. Das entspricht auch der klinischen Erfahrung, dass bei den Sprays oft niedrigere Dosen ausreichen. Während eine signifikante Schmerzlinderung bei allen Präparaten spätestens nach 10 Minuten nachweisbar ist, kann T_{max} (Zeitpunkt des Erreichens von C_{max}) dennoch als Hinweis auf den schnelleren Wirkbeginn der Nasensprays gewertet werden. Die T_{max} der OTFC-Lutschtablette wurde aus einer Vergleichsstudie mit dem Pektinnasenspray verwendet (8). Diese wird in älteren Studien (9, 10) erheblich kürzer angegeben (20 bis 40 Minuten). Dieser Widerspruch ist vermutlich durch die hohe Variabilität der Resorption je nach Anwendung der Lutschtablette erklärbar und unterstreicht die deutlich schlechtere Eignung als Therapieoption.

Praktische Anwendung

Einen Therapiealgorithmus zeigt Abbildung 2. Vor der Indikationsstellung, ein schnell verfügbares Fentanylpräparat zu verwenden, sollte die Klärung der Schmerzursache und der -art stehen. Ein Leberkapselspannungsschmerz bei Metastasen spricht oftmals ebenso schlecht auf Opiode an wie neuropathische, beispielsweise einschliessende Schmerzen. In diesen Fällen sollten primär die entsprechenden Koanalgetika wie Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Kortikoide zum Einsatz kommen. Bei zum Teil um Wochen verzögertem Wirkbeginn sollten dennoch, zumindest zur Überbrückung,

Medikamente gegen Durchbruchschmerz zum Einsatz kommen. Ein End-of-Dose-Failure oder eine zu geringe Dosis sollten ausgeschlossen sein. Es erscheint sinnvoll, bei vorhersehbaren Durchbruchschmerzen preiswertere unretardierte Opioide (z.B. Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon) zu verwenden. Spontan auftretende und nicht vorhersagbare Durchbruchschmerzen sind jedoch eine klare Indikation für schnell verfügbare Fentanylpräparate.

Deren Dosisfindung ist vom Prinzip her bei allen mukosalen Fentanylpräparaten gleich. Die übliche Empfehlung, ein Sechstel bis ein Zehntel der Tagesdosis des retardierten Opioids als Bedarfsdosis zu verwenden, gilt bei den mukosal applizierbaren Fentanylen nicht (14). Vielmehr wird empfohlen, mit der niedrigsten Dosis zu beginnen, bei fehlendem Erfolg gegebenenfalls zu repetieren oder bei der nächsten Anwendung die nächsthöhere Dosis einzunehmen. Nach Erreichen der wirksamen Dosis wird diese zukünftig beibehalten. Die detaillierten Anweisungen sind den einzelnen Beipackzetteln zu entnehmen.

Bezüglich der Präparateauswahl können unabhängig von der Verfügbarkeit in der Schweiz weitere Aspekte eine Rolle bei der Differenzialindikation spielen. Sublinguale und bukkale Applikationsformen bieten eine grössere verfügbare Dosisvielfalt. Die Tabletten können auch im Liegen eingenommen werden, was bei bettlägerigen Patienten vorteilhaft ist. Zudem können sie von Angehörigen oder vom Pflegepersonal problemlos verabreicht werden. Zum Teil werden die Brausewirkung und der salzige Geschmack der Bukkaltablette als unangenehm empfunden. Die Einzelverpackungen der Sublingual- und Bukkaltabletten sind relativ schwer zu öffnen, was im Falle von Tremor oder Polyneuropathie oder auch nur starken Schmerzen und Unruhe problematisch sein kann.

Die Fentanylsprays sind sicher vorteilhaft bei Mukositis, trockenem Mund und Pilzinfektionen im Mundbereich. Auch ist die Anschlagzeit geringfügig schneller. Jedoch ist auf eine korrekte Lagerung und Anwendung zu achten. Beide Sprays werden in kindersicheren Behältern geliefert, die beide Hände zum Öffnen erfordern. Sicherlich werden die Sprays oft nicht in diesen Behältern aufbewahrt werden. Auf eine kindersichere Verwahrung sollte dringend hingewiesen werden, da Nasensprays vor allem auch bei Kindern als harmlos gelten. Das fehlende Zählwerk erscheint ungünstig bei Instanyl®. Bei PecFent® wird der günstigere Preis oft durch eine nötige Dosis von 200 µg und somit zwei notwendige Sprühstösse aufgebraucht.

Prinzipiell muss schliesslich das Missbrauchsrisiko dieser sehr schnell anflutenden Opioide beachtet werden, sodass sie nur bei Tumorpatienten mit bestehender Daueropioidthherapie ab einer Tagesdosis von 60 mg Morphinäquivalent indiziert sind.

Die neuen schnell verfügbaren Fentanylpräparate sind relativ teuer. Eine suffiziente Behandlung von Durchbruchschmerzen kann aber durchaus erheblich kostensenkend wirken, indem notfallmässige ärztliche Kontakte abnehmen und Spitaleinweisungen vermieden werden können (15): Angst wird abgebaut, die Teilnahme am sozialen Leben wird erhöht, die Lebensqualität steigt (16). Im Rahmen einer optimalen Behandlung von Tumorschmerzpatienten gehört somit eine adäquate Therapie von Durchbruchschmerzen unabdingbar dazu. ❖

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Hannes Hofbauer, MBA
Sektion Schmerztherapie
Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Ulm
D-89075 Ulm
E-Mail: hannes.hofbauer@uniklinik-ulm.de

PD Dr. med. Peter Steffen
Sektion Schmerztherapie
Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Ulm
D-89075 Ulm
E-Mail: peter.steffen@uniklinik-ulm.de

Mögliche Interessenkonflikte:

Hannes Hofbauer: Arzneimittel ProStrakan GmbH, Astellas Pharma GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma GmbH in Deutschland.
 Peter Steffen: Astellas Pharma GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma GmbH, Pfizer GmbH in Deutschland, Janssen Cilag GmbH Deutschland.

Quellen:

1. Schweizer Krebsliga 2009: http://assets.krebsliga.ch/downloads/krebszahlen_11_2009_d.pdf.
2. Davies AN et al.: 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): 331–38.
3. Portenoy et al.: Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999 May; 81(1–2): 129–34.
4. Gómez-Batiste X et al.: Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 24(1): 45–52.
5. Davies A et al.: Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain*. 2011; 15(7): 756–63.
6. Daten der European Oncology Nursing Society (EONS) präsentiert am European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm 2011: <http://www.cancernurse.eu/documents/EuropeanBTCPractices.pdf>.
7. Darwish M et al.: Bioequivalence following buccal and sublingual placement of fentanyl buccal tablet 400 microg in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(1): 1–7.
8. Fisher T et al.: Fentanyl Pectin Nasal Spray (PFNS) with Pecsys (100, 200, 400, 800 µg): Pharmacokinetics and Relative Bioavailability Compares With Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC; 200 µg). Poster presented at the Annual Meeting of the American Pain Society; 7–9 May 2009; San Diego/USA.
9. Streisand JB et al.: Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1991; 75(2): 223–29.
10. Streisand JB et al.: Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1998; 88(2): 305–09.
11. Darwish M et al.: Pharmacokinetics and dose proportionality of fentanyl effervescent buccal tablets in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(12): 1279–86.
12. Lennernäs B et al.: Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(2): 249–53.
13. Kaasa S et al.: Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. *J Opioid Manage*. 2010; 6(1): 17–26.
14. Slatkin NE et al.: Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol*. 2007; 5(7): 327–34.
15. Abernethy AP et al.: A health economic model of breakthrough pain. *Am J Manag Care*. 2008; 14 [5 Suppl 1]: S129–40.
16. Überall MA, Müller-Schwefe GH.: Sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in daily practice: efficacy, safety and tolerability in patients with breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(7): 1385–94.

Erstpublikation in «Schweizer Zeitschrift für Onkologie».