

# Durchbruchschmerz bei Krebs

## Therapieoptionen einer vernachlässigten Problematik

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

HANNES HOFBAUER, PETER STEFFEN



Hannes Hofbauer



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% 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 Schmerzspitzen, 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.

### Definition, Charakteristika, Ursachen von Durchbruchsschmerz

Durchbruchschmerzen sind definiert als vorübergehende Schmerzspitzen, die trotz ausreichend behandeltem, stabilem Schmerzgeschehen (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 Tumorkranken 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% der Episoden weniger als 15, in 64% 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% 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

#### ABSTRACT

##### Breakthrough cancer pain - treatment options for a neglected problem

Breakthrough cancer pain (BTCP) is a common problem especially in advanced tumor disease. BTCP is a transient flare of strong to massive pain beside otherwise controlled background pain. As a typical BTCP episode lasts less than 30 minutes, the slow onset and longer duration of typical oral opioids like morphine is often not suitable. Due to its lipophilic structure the strong opioid, fentanyl offers a fast pain relief. In the last few years non-invasive transmucosal formulations of fentanyl have been developed including transmucosal fentanyl citrate, fentanyl buccal tablet, sublingual fentanyl, intranasal fentanyl spray, fentanyl-pectin nasal spray. A clinically relevant effect can be expected after 10-15 minutes. Swallowing of the substance should be avoided and the preparations only ought to be used in opioid-tolerant patients. An end-of-dose-failure and an insufficient long-term opioid medication should be excluded; it is advisable to use other analgesics and adjuvant analgesics additionally if needed. Sufficient treatment of BTCP can increase activity and quality of life of cancer pain patients substantially and should be an integral part of the therapy.

**Key words:** breakthrough pain, fentanyl, cancer pain.

in 12 europäischen Ländern zeigten sich erhebliche Defizite im Wissen um die Erfassung und Behandlung von Durchbruchschmerzepisoden – obwohl zirka 80% von ihnen Durchbruchschmerz als relevantes Problem sehen und im letzten Monat Probleme in der Behandlung sahen (6). Ein genereller Schulungsbedarf wurde als notwendig angesehen.

### 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 *nichtinvasiv* 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 nichtinvasiven Behandlung von Schmerzspitzen auf unretardierte Opiode in Tabletten-, Kapsel- oder Tropfenform (z.B. von Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon) beschränkt. Sämtliche dieser 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

Als in vielen Aspekten 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% 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

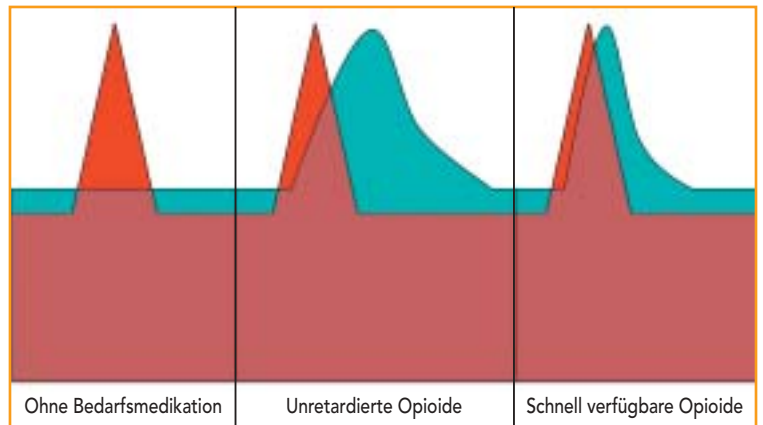


Abbildung 1: Durchbruchschmerzen und ihre Behandlung ohne Bedarfsmedikation, mit unretardierten Opioiden (z.B. Morphin, Oxycodon) und mit schnell verfügbaren Opioiden (mukosale Fentanyle).

Rot: Dauerschmerz mit Durchbruchschmerzepisoden. Türkis: Wirkung der retardierten Dauermedikation und Opioidbedarfsmedikation.

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 nichtinvasive 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 Lolli-ähnlichen Lutschtablette eingeführt (orales transmurales 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%. 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 buccalen 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%. Inzwischen ist auch eine ähnliche Bioverfügbarkeit bei sublingualer Ap-

Tabelle:

**C<sub>max</sub> und T<sub>max</sub> der schnell verfügbaren Fentanylpräparate**

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

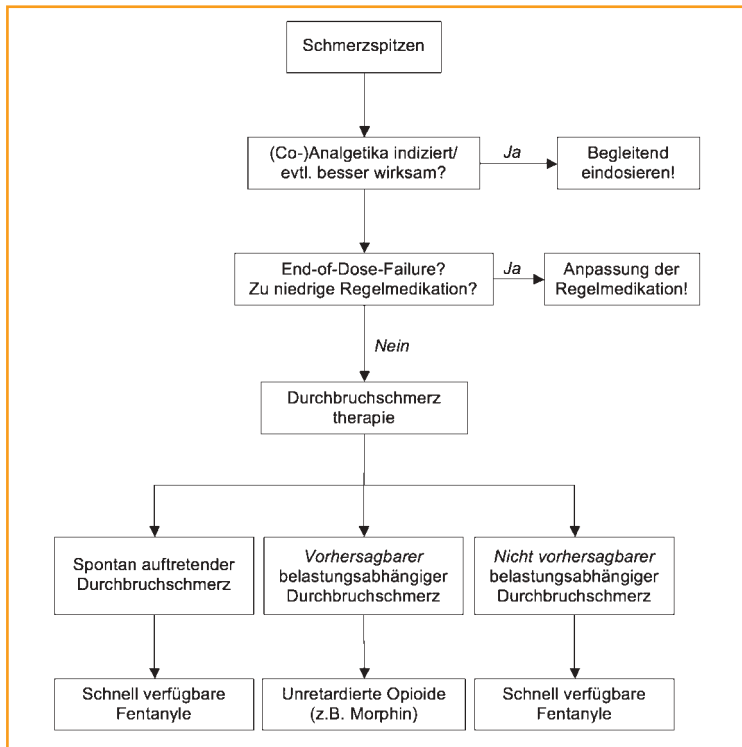
(\* = Median [Spannweite]; <sup>#</sup> = Mittelwert, ± Standardabweichung)

Abbildung 2: Therapiealgorithmus Durchbruchschmerz

plikation 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. Dies führt zu einer besseren Löslichkeit der Substanz, während beim Abtransport des entstehenden CO<sub>2</sub> 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 Buccaltablets enthalten relevante Anteile an Natrium (100 µg in der 8-mg-Tablette, ab 200 µg 16-mg-Tablette), was gegebenenfalls im Rahmen einer natriumarmen Diät berücksichtigt werden sollte.

Als weitere Option steht eine sublinguale Fentanyltablette (Abstral®) 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 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% 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 Fentanyl-Sprays zurzeit 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 Probesprühstosse 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%, die mittlere T<sub>max</sub> ist mit 12 bis 15 Minuten früher als bei der Buccal- 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.

Die Tabelle zeigt wichtige pharmakokinetische Daten.  $C_{\max}$  gibt den Spitzenplasmaspiegel an. Vergleicht man die 200- $\mu\text{g}$ -Dosis von den Nasensprays mit den über die Mundschleimhaut angewendeten Applikationsformen, so zeigen sich deutlich höhere Blutspiegel. Dies 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 Pektin-Nasenspray 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 Opioide an wie neuropathische, beispielsweise einschliessende Schmerzen. In diesen Fällen sollten primär die entsprechenden Konanalgetika 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 buccale 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 wird die Brausewirkung und der salzige Geschmack der Buccaltablette als unangenehm empfunden. Die Einzelverpackungen der Sublingual- und Buccaltabletten sind relativ schwer zu öffnen, was im Falle von Tremor oder Polyneuropathie oder auch nur starken Schmerzen und Unruhe problematisch sein kann.

Die Fentanyl-Sprays 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  $\mu\text{g}$  und somit zwei notwendigen Sprühstössen aufgebraucht.

Prinzipiell muss schliesslich das Missbrauchsrisiko dieser sehr schnell anflutenden Opioide beachtet werden, sodass sie nur bei Tumorpatienten mit bestehender Daueropioidtherapie 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 abge-

## Merkpunkte

- ▲ **Durchbruchschmerzen** treten als sehr starke bis unerträgliche Schmerzspitzen 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 Lebensqualität erheblich verbessern.

baut, 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. ▲

**Dr. med. Hannes Hofbauer, MBA**

(Korrespondenzadresse)

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](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.