

# SCHMERZ

Nr. 2a|2010 • ISSN 2076-7625 NACHRICHTEN

Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft

P.b.b. 03Z034911 M - Verlagspostamt 1090

## KONSENSUS-STATEMENT DER ÖSTERREICHISCHEN SCHMERZGESELLSCHAFT

# Empfehlungen zur Behandlung von Durchbruchschmerz unter besonderer Berücksichtigung neuer Applikationsformen

### EXPERTENPANEL



#### VORSITZ

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias



#### TEILNEHMER



Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff



o. Univ.-Prof. DDr. Hans-Georg Kress



Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar



Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig



Prim. Univ.-Prof. Dr. Johannes Meran



Univ.-Prof. Dr. Hellmut Samonigg



Univ.-Prof. Dr. Herbert Watzke



Dr. Franz Zdrahal

**O**bwohl Durchbruchschmerzen in den meisten Fällen am selben Ort wie der Dauerschmerz auftreten und ihnen grundsätzlich ähnliche pathophysiologischen Abläufe zugrunde liegen, stellt ihre Therapie ganz andere Herausforderungen an die Substanzen und deren Applikationsformen. Selbst wenn es gelingt, chronische Tumorschmerzen adäquat medikamentös zu kontrollieren, bleiben Durchbruchschmerzen häufig ein Problem.

Bisher wurde Durchbruchschmerz häufig mit inadäquaten oralen oder parentalen Medikamenten behandelt. Die transmukosalen Applikationsformen eröffnen neue therapeutische Perspektiven. Die verschiedenen, zum Teil ganz neu verfügbaren Anwendungsformen von Bedarfsmedikation sind Schwerpunkt der vorliegenden Empfehlung der Österreichischen Schmerzgesellschaft. Dies auch, weil ältere Substanzen und Applikationsformen als bekannt vorausgesetzt werden dürfen.

Das Konsensus-Statement zeigt, basierend auf der aktuellen wissenschaftlichen Literatur, aber auch auf den Erfahrungen der Autoren verschiedener Fachrichtungen, dass die wirksame Therapie von Durchbruchschmerzen deren Spezifika ausreichend berücksichtigen muss – dies erfordert, im Gegensatz zur Therapie des Basisschmerzes, insbesondere den Einsatz einer Bedarfsmedikation mit raschem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer.

## 1. Charakteristika von Durchbruchschmerzen und ihre Verbreitung

### 1.1 Definition

Als Durchbruchschmerzen (breakthrough pain) werden spontan auftretende oder durch bestimmte Reize ausgelöste, transiente Schmerz-Exazerbationen bezeichnet, die aufgrund ihrer Intensität die ansonsten suffiziente Analgesie der Basismedikation „durchbrechen“ und trotz eines relativ stabilen und adäquat kontrollierten Hintergrundschmerzes auftreten können. Dies entweder spontan oder im Zusammenhang mit spezifischen, vorhersehbaren oder unvorhersehbaren Triggern.

Hintergrundschmerz ist definiert als ein mindestens 12 Stunden pro Tag in der vorangegangenen Woche vorhandener Schmerz bzw. ein Schmerz, der ohne die aktuelle Schmerzmedikation mehr als 12 Stunden pro Tag vorhanden gewesen wäre.<sup>1,2</sup> Der Hintergrundschmerz wird als ausreichend kontrolliert angesehen, wenn kein oder nur milder Schmerz für mindestens 12 Stunden pro Tag in der vorangegangenen Woche vorhanden war.<sup>3</sup> Im Gegensatz zum episodisch auftretenden Durchbruchschmerz handelt es sich beim Hintergrundschmerz (auch: Basis- oder Dauerschmerz) um eine Schmerzform, die von geringen Intensitätswechseln einerseits und gleichzeitig lang anhaltendem Schmerzniveau andererseits gekennzeichnet ist. Es kann durchaus zu Änderungen der Schmerzintensität in Aktivitäts- und Ruheposition kommen, das Schmerzniveau ändert sich innerhalb einer Periode aber kaum.

Eine typische Durchbruchschmerzepisode ist von mittlerer bis starker Intensität und charakterisiert durch raschen Beginn (Zeit bis zum Intensitätsmaximum rund drei bis fünf Minuten), kurze Dauer (durchschnittlich 30 Minuten) und eine mediane Häufigkeit von vier Episoden pro Tag.<sup>4,5</sup>

Am häufigsten treten Durchbruchschmerzen bei Tumorschmerzen auf, sie sind aber auch bei anderen nicht tumorbedingten chronischen Schmerzzuständen wie Rückenschmerzen, Nackenschmerzen oder einigen neuropathischen Schmerzzuständen bekannt.<sup>6</sup>

### 1.2. Einteilung der Formen von Durchbruchschmerz

Folgende Arten von Durchbruchschmerzen sind zu beobachten:

- ▶ Belastungsschmerzen oder „vorhersehbare“ Durchbruchschmerzen („incident pain“): Darunter fallen Schmerzspitzen aufgrund bestimmter Aktivitäten oder Auslöser wie Husten, willkürliche Bewegung, aber auch Umbetten oder Miktion.
- ▶ „Unvorhersehbare“ Durchbruchschmerzen („spontaneous pain“): Spontan auftretende, unvorhersehbare Schmerzen ohne erkennbare Auslösefaktoren – die häufiger auftretende Form von Durchbruchschmerz.<sup>7</sup>
- ▶ Von diesen beiden Formen des Durchbruchschmerzes abzugrenzen ist der End-of-dose-Schmerz, der auf eine unzureichende Wirkung der Basistherapie hinweist.<sup>8</sup>

### 1.3. Verbreitung und Intensität

Je nach Studie zwischen 40 und 86 Prozent aller Patienten, die an chronischen Schmerzen leiden, geben Durchbruchschmerzen an, lediglich ein Viertel dieser Patienten aber fühlt sich adäquat behandelt. Bei Patienten mit tumorbedingten chronischen Schmerzen sind Durchbruchschmerzen besonders häufig, je nach Untersuchung bis zu 90 Prozent aller Patienten mit Krebschmerzen können Phasen von Durchbruchschmerzen erleiden, wobei mit dem Fortschreiten der Erkrankung in der Regel deren Prävalenz steigt.<sup>9</sup>

Durchbruchschmerzen werden von Patienten häufig als schwer bis unerträglich eingestuft und erreichen oft Werte von nahe 10 auf der Numerischen Analogskala.<sup>10</sup>

Der weiten Verbreitung von Durchbruchschmerzen, insbesondere bei Tumorkranken, steht gegenüber, dass viele Betroffene das Problem nicht notwendigerweise von sich aus thematisieren.

Angesichts des häufigen Auftretens von Durchbruchschmerzen ist es von größter Wichtigkeit, diese schnell zu erkennen und effektiv zu behandeln.

### 1.4. Ursachen und Mechanismen

Zur effektiven Behandlung ist es notwendig, die Ätiologie des Durchbruchschmerzes zu kennen, um die auslösende Ursache aus-

schalten oder eine indizierte medikamentöse Therapie einleiten zu können.

Analog zu den Ursachen für die Basisschmerzen sind auch die Ursachen von Durchbruchschmerzen variabel. Sie können somatische oder viszerale Systeme betreffen, und dabei singuläre oder gemischte Schmerzqualitäten aufweisen.<sup>11</sup>

Wie bei allen Schmerzen können psychosozio-kulturelle Faktoren die Empfindlichkeit gegenüber Durchbruchschmerzen verstärken. Chronisch persistierende Schmerzen können zu einer zentralnervösen Schmerzsensibilisierung („wind-up“) führen und damit auch den Durchbruchschmerz verstärken.

## 2. Relevanz von Durchbruchschmerz im klinischen Alltag und seine Folgen

Durchbruchschmerzen sind ein häufiger Grund für eine stationäre Einweisung von Patienten mit Tumorerkrankungen, bei notfallmäßigen Krankenhauseinweisungen von Patienten mit onkologischen Erkrankungen sind sie die häufigste Ursache. Damit stellen sie nicht nur eine individuelle Belastung, sondern auch einen gesundheitsökonomischen Faktor dar.<sup>12</sup>

Patienten können immer wieder auftretende Schmerzattacken trotz ansonsten gut eingestellter Schmerztherapie als besonders demoralisierend und verzweifelnd erleben. Nicht oder unzureichend behandelte Durchbruchschmerzen sind mit einer eingeschränkten Lebensqualität und signifikanten Morbidität der Betroffenen wie Funktionseinbußen und einem erhöhten Depressionsrisiko verbunden, Patienten mit Durchbruchschmerzen sind weniger zufrieden mit ihrer Schmerztherapie. Durchbruchschmerzen können ein Prädiktor für einen ungünstigen medizinischen Verlauf sein. Belastende Symptome einer Tumorerkrankung wie Luftnot, Übelkeit oder Inappetenz werden durch die wiederholten Schmerzdurchbrüche verstärkt. Auch für Angehörige stellen immer wieder auftretende Schmerzen bei den Patienten eine große Belastung dar.<sup>13</sup>

Eine besondere Belastung für Patienten sind nicht nur die quälenden Schmerzspitzen selbst, sondern auch die ständige Angst, dass derartige Schmerzen oft auch unerwartet eintreten können. Sofern die Schmerzen mit bestimmten Aktivitäten verbunden



sind, werden diese oft aus Angst nicht ausgeübt.

Die derzeit noch häufig unzureichende analgetische Versorgung von Patienten mit Durchbruchschmerz ist nicht zuletzt zurückzuführen auf das bisher unbefriedigende Repertoire von therapeutischen Optionen.<sup>14; 15</sup>

### 3. Messung und Dokumentation von Durchbruchschmerz

Durchbruchschmerzen werden häufig unzureichend diagnostiziert. Eine Ursache dafür ist, dass Patienten nicht immer über das tatsächliche Ausmaß ihrer Beschwerden berichten – nicht zuletzt aufgrund vorangegangener Erfahrungen mit inadäquater Therapie. Patienten sollten daher ausdrücklich aufgefordert werden, ihre Behandler über das Vorhandensein von Durchbruchschmerzen, insbesondere über die Stärke, die Dauer sowie die tägliche Frequenz der Attacken zu informieren.

Die Messung und Evaluierung von Durchbruchschmerz muss unabhängig vom Basisschmerz erfolgen.<sup>16</sup> Als Instrumente für die Erhebung von Durchbruchschmerzen haben sich Schmerztagebücher bewährt, die auch Begleitumstände und potenzielle Auslöser gut dokumentieren, und für die Stärke der Schmerzen Skalen wie die visuelle oder numerische Analogskala. Im Arzt-Patient-Gespräch sind die Details des Auftretens (Häufigkeit, Dauer, Intensität, Ursachen, Auslöser, lindernde Faktoren, etc.) zu erfragen.<sup>17</sup>

Eine adäquate klinische Beurteilung der Symptome unterstützt eine umfassende Diagnose und damit auch die Entwicklung einer individuell angepassten Strategie des Schmerzmanagements. Zu dieser Erhebung und Beurteilung ist neben einer umfassenden Anamnese auch eine klinische Untersuchung sowie eine Identifikation der vorherrschenden Schmerzform – somatisch, viszeral, neuropathisch oder Mischformen – erforderlich.<sup>18</sup>

Die detaillierte Erhebung ermöglicht es, die Schmerztherapie den individuellen Bedürfnissen der Patienten anzupassen.

## 4. Pharmakologische Behandlungsoptionen

### 4.1. Grundsätzliches

Grundsätzlich gilt es, das Management der Durchbruchschmerzen als eigenständige Therapie, unabhängig von der optimalen Behandlung des Basisschmerzes, zu gestalten. Die individuelle Situation, insbesondere die hauptsächlich vorkommende Form von Durchbruchschmerz, muss in der Therapiewahl berücksichtigt werden, ebenso wie Faktoren wie die Betreuungssituation (stationäre Betreuung, Hauskrankenpflege) etc.<sup>19</sup>

Wie generell in der Schmerztherapie sind zunächst kausale Optionen der Schmerzbekämpfung auch im Zusammenhang mit dem Durchbruchschmerz in Betracht zu ziehen – beispielsweise die chirurgische Entfernung eines soliden Tumors oder Strahlentherapie bei Knochenmetastasen. Die Kausaltherapie<sup>20; 21</sup> ist aber nicht Gegenstand dieser Behandlungsempfehlung.

### 4.2 Basismedikation vs. Rescue Medikation

Grundlage der Dauertherapie chronischer Schmerzen ist die orale Gabe lang wirksamer Zubereitungen von angemessenen Analgetika nach festem Zeitschema. Für Durchbruchschmerz-Attacken sind schnell und kurz wirksame Zubereitungen erforderlich, die sich von der Basismedikation somit deutlich unterscheiden. Entscheidend für die Wahl des richtigen Analgetikums sind eine umfassende Anamneseerhebung sowie die Kenntnis der vorliegenden Schmerzform(en).

Werden bereits zur Therapie des Basisschmerzes Opioide eingesetzt, so ist eine Dosiserhöhung des Langzeit-Opioides bei nur kurz dauernden, vereinzelt Schmerzattacken wenig sinnvoll, zumal höhere Blutspiegel Sedierung und andere unerwünschte Nebenwirkungen verursachen und das Risiko einer Überdosierung besteht.

Die Behandlung von Durchbruchschmerzen setzt in jedem Fall voraus, dass die Basisschmerztherapie mit adäquaten Analgetika durchgeführt und auf die Schmerzintensität und den Schmerzrhythmus des individuellen Patienten abgestimmt wird. Wenn die täglichen Episoden eine bestimmte Häufigkeit erreichen, nämlich mehr als vier, ist neben der Anwendung einer adäquaten Rescue-Medikation auch an eine erneute Evaluierung und Anpassung der basalen Dauerschmerzmedikation zu denken.<sup>22; 23</sup>

### 4.3 Anforderungen an die Rescue Medikation

Die spezifischen Charakteristiken des Durchbruchschmerzes erfordern ein spezielles Wirkprofil der eingesetzten Analgetika, nämlich starke Wirksamkeit, raschen Wirkeintritt sowie kurze Wirkdauer. Letzteres ist auch zur Vermeidung allfälliger Akkumulation mit konsekutiver Verstärkung von Nebenwirkungen wünschenswert.<sup>24</sup>

Von Vorteil ist auch, wenn die Rescue Medikation in einer Verabreichungsform zur Verfügung steht, die dem Patienten, sofern im individuellen Fall die Voraussetzungen dafür erfüllt sind, einen selbständigen und einfachen Einsatz ermöglicht, da aufgrund des raschen Auftretens der Schmerzen die Anforderung einer ärztlichen oder pflegerischen Intervention mitunter mit einer zu langen Wartezeit verbunden sein kann.<sup>25</sup>

Aufgrund der Möglichkeit unterschiedlicher Ursachen und Intensitäten von Dauer- und Durchbruchschmerz besteht keinerlei zwingende Korrelation zwischen der Dosierung der Medikation gegen den Dauerschmerz und jener gegen Durchbruchschmerzen.

### 4.4. Nicht-Opioide

Grundsätzlich kommen NSAR aufgrund ihres nozizeptiven/antiinflammatorischen Mechanismus für die Behandlung von bestimmten Formen von Durchbruchschmerzen in Betracht und werden vor allem in parenteralen Applikationsformen immer wieder eingesetzt, insbesondere bei eingeschränkter Opioid-Verträglichkeit.

Schnell resorbierbare NSAR eignen sich vor allem zur Behandlung entzündungsbedingter Schmerzen und von Knochenschmerzen.

Allerdings ist zu beachten, dass Toxizität die Dosis limitiert. Der Wirkeintritt erfolgt erst nach 15 bis 30 Minuten oder später, die Wirkung dauert mehrere Stunden an. Die Anwendung ist daher allenfalls in Ausnahmefällen zweckmäßig.<sup>26</sup>

### 4.5. Opioide

Durchbruchschmerzen erfordern den Einsatz eines sehr schnell wirksamen Opioids, dessen Wirkprofil an die spezielle Kinetik dieser Schmerzform angepasst ist. Zu unbefriedigenden therapeutischen Effekten führt daher die Gabe von nicht retardierten (IR) Opioiden additiv zur lang wirksamen Basismedikation.

Auch wenn im Behandlungsalltag verbreitet dasselbe Opioid für die Behandlung von Basis- und Durchbruchschmerz eingesetzt wird, stützt die Datenlage diese Vorgangsweise nicht.<sup>27</sup>

Der Einsatz einer Opioid-Rescue-Medikation hat keine negativen Auswirkungen auf den analgetischen Effekt der Hintergrundmedikation.<sup>28</sup>

### 4.5.1. Morphin, Hydromorphon und Oxycodon

Aufgrund der pharmakokinetischen Profile können Durchbruchschmerzen durch orale Verabreichung von kurz wirksamen Opioiden wie nicht retardiertem Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon nicht ausreichend behandelt werden: Bei oraler Gabe liegt der Wirkeintritt dieser nicht retardierten Opiode im Bereich von 30 Minuten, und damit häufig in einem Zeitraum, in dem die Schmerzattacke bereits abgeklungen ist. Damit entsprechen sie nicht dem zeitlichen Muster von Durchbruchschmerzen, sondern erzielen ihre Wirkung erst zu einem Zeitpunkt, zu dem häufig die Schmerzen bereits wieder abgeklungen sind. Hinzu kommt eine zu lange Wirkdauer von – je nach verwendetem Opioid – vier bis acht Stunden. Im Hinblick auf die erwähnte Schmerzcharakteristik kann somit keine optimale Schmerzcouppierung oder Schmerzsteuerung erreicht werden.<sup>29</sup>

In der oralen Formulierung ist zudem der nicht unerhebliche First-pass-Effekt zu beachten. Einschränkungen oraler Medikation ergeben sich auch bei Mukositis, Xerostomie oder lokalen Infektionen im Mund- und Rachenraum. Diesen Nachteilen steht eine Auswahlvielfalt in Formulierungen und Dosierungen gegenüber.

Morphin wirkt bei intravenöser Gabe bereits nach etwa zehn bis 15 Minuten, bei subkutaner langsamer, und ist somit vom Wirkeintritt her grundsätzlich für die Behandlung von Durchbruchschmerzen in Betracht zu ziehen. Neuerdings stehen auch in Österreich parenterale Verabreichungsformen von Hydromorphon und Oxycodon zur Verfügung, damit gibt es parenterale Alternativen zu Morphin, die auch bei niereninsuffizienten Patienten einsetzbar sind. Weil der Einsatz aber nicht vom Patienten selbst bestimmt werden kann, außer beim Einsatz einer PCA-Pumpe, können sich zeitliche Verzögerungen zwischen seiner Nachfrage und der tatsächlichen Anwendung ergeben, die nicht den Charakteristika von Durchbruchschmerzen gerecht werden.<sup>30</sup>

### 4.5.2. Buprenorphin

Buprenorphin steht in transdermaler und sublingualer Form zur Verfügung und ist, im Gegensatz zu anderen Morphinderivaten, aufgrund seines Lösungskoeffizienten gut resorbierbar.

Die transdermale Form ist für Durchbruchschmerzen nicht geeignet, auch bei der rascher wirksamen sublingualen Applikation ist der verzögerte Wirkungseintritt von frühestens 30 Minuten sowie die lange Wirkdauer von sechs bis acht Stunden zu beachten.

### 4.5.3. Fentanyl

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fentanyl mit einem raschen Wirkeintritt und einer kurzen Halbwertszeit machen die Substanz grundsätzlich für die Behandlung von Durchbruchschmerzen besser geeignet. Da es hochgradig lipophil ist, durchdringt es Membranen sehr schnell und wird rapide vom Körper aufgenommen. Der reine  $\mu$ -Agonist bildet zudem keine aktiven Metaboliten und verursacht keine Enzyminduktion in der Leber.

Parenteral verabreichtes Fentanyl zeigt einen raschen Wirkeintritt von etwa fünf Minuten.

Für die breite Anwendung zur Therapie von Durchbruchschmerzen kommt die Substanz insbesondere in Betracht, seit sich vermehrt neue Applikationsformen etabliert haben. Diese jetzt zur Verfügung stehenden neuen Administrationswege von Fentanyl erweisen sich als eine sehr gute Therapieoption.

In allen Applikationsformen ist eine individuelle Titration erforderlich, unabhängig von der Dosierung der Dauermedikation. Für die Dosierung konnte keine Korrelation zwischen der Dosis der Basismedikation und der benötigten Fentanyldosis gefunden werden.<sup>31</sup>

#### 4.5.3.1 OTFC

Der erste therapeutische Fortschritt war die Einführung von oral-transmukosalem Fentanylcitrat (OTFC), das sowohl seine analgetische Äquipotenz als auch den gleichen raschen Wirkeintritt wie intravenös verabreichtes Morphin bewiesen hat.<sup>32; 33</sup>

Durch Reiben eines Fentanyl-Sticks an der Mundschleimhaut löst sich die Matrix, in die das Fentanylcitrat eingebettet ist, auf. Dabei wird Fentanyl kontinuierlich innerhalb von

15 Minuten frei gesetzt, der Wirkeintritt liegt bei fünf Minuten, eine klinisch relevante Schmerzreduktion tritt nach 15 Minuten ein. Die Bioverfügbarkeit beträgt 47 Prozent.<sup>34; 35; 36</sup>

Der oral-transmukosale Fentanyl-Applikator (Actiq®) ist in sechs Wirkstärken (200 bis 1.600  $\mu$ g) verfügbar.

Die bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen häufig auftretende Mundtrockenheit oder Übelkeit schränken den Gebrauch allerdings ein<sup>37</sup>, der enthaltene Zucker kann bei häufiger Anwendung Zahnprobleme hervorrufen.

#### 4.5.3.2. Buccale Applikation

Verfügbar ist Fentanyl auch in Form einer Buccaltablette (Effentora®), die im Falle einer Durchbruchschmerzattacke in eine der Wangentaschen, also in der Nähe eines Backenzahnes zwischen Wange und Zahnfleisch, gelegt wird. Das beim Auflösen freigesetzte Kohlendioxid fördert die Absorption des Wirkstoffs weiter. Die Bioverfügbarkeit beträgt 65 Prozent.<sup>38; 39; 40; 41; 42; 43</sup>

Der Wirkeintritt liegt bei fünf Minuten, eine gegenüber Placebo klinisch relevante Schmerzreduktion wird nach zehn Minuten erreicht, die analgetische Wirkung hält bis zu zwei Stunden an, die Nebenwirkungen sind Opioid-typisch.<sup>44; 45; 46; 47; 48; 49; 50</sup>

Durch die Aufnahme über die Mundschleimhaut wird der First-pass Effekt verringert, da das Fentanyl direkt in den Blutkreislauf kommt.<sup>51; 52; 53</sup>

Falls es unter Anwendung der buccalen Applikation zu Irritationen an der Schleimhaut kommen sollte, wird ein Wechsel der Applikationsstelle empfohlen.

Patienten sind genau aufzuklären, dass die Buccaltablette nicht gelutscht, gekaut oder geschluckt werden sollte, weil sie sonst ihre optimale Wirkung verliert.

Die Tablette steht in fünf Wirkstärken (100 bis 800  $\mu$ g) zur Verfügung.

#### 4.5.3.3. Intrasnale Applikationen

Die Applikation von Wirkstoffen über die Nase ist aus anderen Indikationen schon lange bekannt und hat eine Reihe von Vorteilen: Die Nasenschleimhaut ist gut durchblutet, durchlässig und leicht zugänglich – Eigenschaften, die besonders dann zum Tragen kommen, wenn ein Medikament rasch wirken soll.<sup>54; 55</sup>

Aufgrund der begrenzten Substanzmenge, die über die Nase aufgenommen werden kann, haben sich potente Opioide mit einem niedrigen Verabreichungsvolumen wie Fentanyl als die besten Kandidaten für die intranasale Applikation erwiesen.<sup>56; 57</sup>

Die intranasale Verabreichung von Fentanyl hat sich als interessante Behandlungsoption beim Durchbruchschmerz erwiesen, weil sie auch für Patienten mit Schluckbeschwerden, sehr trockenem Mund oder Übelkeit und Erbrechen gut geeignet ist.<sup>58</sup> Intranasal verabreichtes Fentanyl zeichnet sich auch durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus.<sup>59</sup>

Eine intranasale Applikation steht bereits zur Verfügung, eine zweite wird erwartet.

Das Fentanyl-Nasenspray Instanyl® zeigte in pharmakokinetischen Studien<sup>60</sup> eine Bioverfügbarkeit von 89 Prozent, der Wirkeintritt liegt bei fünf Minuten<sup>63</sup>, nach zehn Minuten stellt sich bei den meisten Patienten bereits eine klinisch relevante Schmerzreduktion von mindestens zwei Punkten auf einer elfteiligen numerischen Schmerzskala ein.<sup>61; 62</sup> Die Wirkung dauert bis zu einer Stunde (56 Minuten).

Das Fentanyl-Nasenspray hat nicht nur im Vergleich zum Placebo seine Wirksamkeit unter Beweis gestellt, sondern auch im direkten Vergleich mit OTFC<sup>63</sup>. In dieser Vergleichsstudie zeigte das Fentanyl-Nasenspray nach fünf Minuten eine signifikant bessere mittlere Schmerzintensitätsdifferenz als OTFC.

Das Fentanyl-Nasenspray steht in Wirkstärken von 50, 100 und 200 µg zur Verfügung.

Auch ein zweites intranasales Applikationssystem, ein derzeit noch nicht zugelassenes Fentanyl-Pektin-Nasenspray (PecFent®), entspricht hinsichtlich des Wirkeintritts und der Wirkdauer dem typischen zeitlichen Verlauf von Durchbruchschmerzen besser als oral verabreichte Opioide.<sup>64; 65; 66</sup> Pektin unterstützt die Absorption des nasal applizierten Fentanyl noch zusätzlich, Wirkstoffüberdosierungen und Durchnässung bzw. das Schlucken der Wirkstofflösung sollen so vermieden werden.<sup>67; 68</sup>

Die Daten zeigen einen Wirkeintritt nach fünf Minuten sowie eine klinisch relevante Schmerzreduktion nach zehn Minuten, die 60 Minuten anhält.

#### 4.5.3.4. Sublinguale Applikation

Ähnliches gilt für eine neue Sublingualtablette (Abstral®), bei der Fentanyl in Form mi-

kronisierter Wirkstoffpartikel zusammen mit mukoadhäsiven Bindungskomponenten bei Kontakt mit Speichel innerhalb von zehn bis 15 Sekunden freigesetzt wird. Die eingesetzte F.A.S.T. Technologie sorgt für eine rasche und vollständige Auflösung und Resorption des Wirkstoffs über die Mundschleimhaut, wobei sich der Wirkstoff durch die mikroadhäsiven Bindungskomponenten an der sublingualen Mukosa anhaftet. Dies bietet einen Schutz vor einem akzidentellen Verschlucken. Die Sublingualtablette ist auch für Patienten mit Xerostomie, Mukositis und Schluckbeschwerden geeignet.

Auch hier zeigen Studien einen Wirkeintritt nach fünf Minuten und eine klinisch relevante Schmerzreduktion nach zehn Minuten, die analgetische Wirkung hält bis zu einer Stunde an. Die geschätzte Bioverfügbarkeit liegt bei 70 Prozent.<sup>69; 70; 71; 72; 73</sup>

Die Sublingualtablette ist in Dosisstärken von 100, 200, 300, 400, 600 und 800 µg verfügbar.

Auch die Fentanyl Buccaltablette (Effentora®) kann alternativ sublingual angewendet werden. Die Bioäquivalenz zwischen der sublingualen und buccalen Anwendung wurde für dieses Arzneimittel nachgewiesen.<sup>74</sup>

Eine vergleichende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten der unter 4.5.3. besprochenen Applikationsformen findet sich in der Tabelle auf Seite 6.

#### 4.6. Adjuvantien

Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen können je nach Ätiologie der Schmerzen geeignete Adjuvantien eingesetzt werden, zum Beispiel Antiepileptika (Gabapentin). Abdominelle Spasmen können durch die Gabe von N-Butyl-Scopolamin oder Octreotid bei Vorliegen einer malignen gastrointestinalen Obstruktion sehr gut behandelt werden. Beim Auftreten von Harnblasenkrämpfen (z.B. durch Tumoreinbruch in die Blase oder Harnblasenkathetern) erweist sich der Einsatz von Oxybutin als effektiv. Bei der Versorgung von malignen Wunden oder einer ausgeprägten Stomatitis können Morphinlösungen zur lokalen Applikation eingesetzt werden.

Bei Durchbruchschmerzen, die belastungsabhängig durch Knochenmetastasen entstehen, können Bisphosphonate, Bestrahlung (auch hypofraktionär), gegebenenfalls auch eine Radionuklidtherapie eine Rolle spielen. Durchbruchschmerzen sind nicht selten mit

Angststörungen und/oder Depressionen vergesellschaftet, die Gabe eines schnell wirkenden und hauptsächlich anxiolytisch wirkenden Benzodiazepins und von Antidepressiva kann zweckmäßig sein.

## 5. Andere Behandlungsoptionen

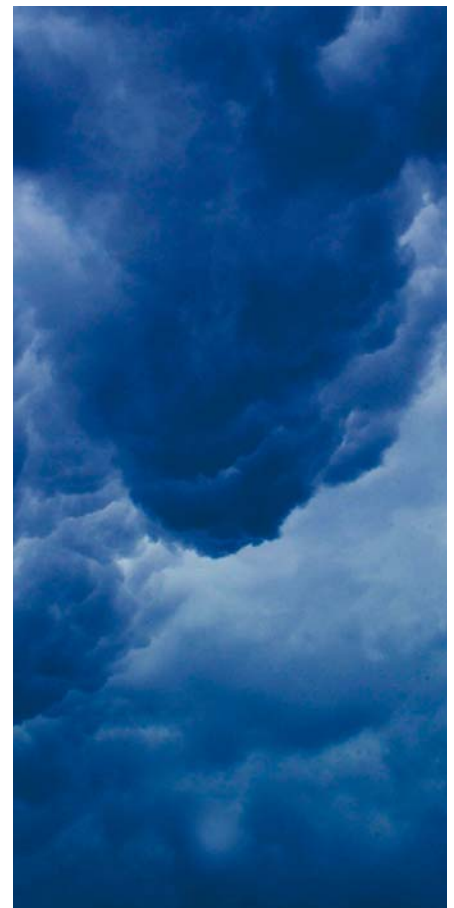
### 5.1. Invasive Methoden

Invasive Verfahren wie die Neurolyse oder rückenmarksnahe Schmerztherapien zeigen bei Durchbruchschmerzen im Verhältnis zu den Risiken häufig unbefriedigende Resultate.

### 5.2. Nichtpharmakologische Methoden

Für andere nichtpharmakologische Methoden der Durchbruchschmerzbehandlung wie Massagen, Wärme- oder Kältebehandlungen oder TENS liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor, Patienten berichten aber über schmerzlindernde Effekte. Einen positiven Effekt haben auch psychologische Methoden der Schmerzbewältigung.

**Literatur:**





## Übersicht über die wichtigsten Eckdaten zu den neuen Therapieoptionen und deren Evidenzgrad

	Abstral	Actiq	Effentora	Instanyl	PecFent
Wirkeintritt	<b>5 min</b> Evidenzgrad: Ib <sup>A</sup>	<b>5 min</b> Evidenzgrad: Ib <sup>B</sup>	<b>5 min</b> Evidenzgrad: Ia <sup>C, D</sup>	<b>5 min</b> Evidenzgrad: Ib <sup>E</sup>	<b>5 min</b> Evidenzgrad: Ia <sup>F</sup>
Eintritt einer klinisch relevanten Schmerzreduktion	<b>10 min**</b> Evidenzgrad Ib <sup>G</sup>	<b>15 min***</b> Evidenzgrad Ia <sup>H, I</sup>	<b>10 min***</b> Evidenzgrad Ia <sup>C</sup>	<b>10 min**</b> Evidenzgrad: Ia <sup>J</sup>	<b>10 min**</b> Evidenzgrad: Ia <sup>F</sup>
Wirkdauer*	<b>60 min</b> Evidenzgrad Ib <sup>G</sup>	<b>60 min</b> Evidenzgrad: Ia <sup>H</sup> <b>145 min</b> [Dosis 200 µg, gemessen bei Patienten mit post-operativen Schmerzen] Evidenzgrad Ib <sup>B</sup>	<b>120 min</b> Evidenzgrad: Ia <sup>C</sup>	<b>56 min</b> Evidenzgrad: Ib <sup>K</sup>	<b>60 min</b> Evidenzgrad: Ia <sup>F, L</sup>
Plasmakonzentration C <sub>max</sub>	<b>0,2 -1,3 ng/ml</b> [nach Applikation von Einzeldosen von 100, 200 und 400 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad Ib <sup>S</sup>	<b>1,26 ng/mg</b> [Dosis: 800 µg] Lit/Evidenzgrad: Ia <sup>M</sup>	<b>1,02 ng/ml</b> [Dosis: 400 µg] Evidenzgrad: Ia <sup>N</sup>	<b>0,35 – 1,2 ng/ml</b> [nach Applikation von Einzeldosen von 50, 100 bzw 200 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad: Ib <sup>O</sup>	<b>337 pg/ml</b> [Dosis: 100 µg] Evidenzgrad: Ia <sup>P</sup>
Eintritt der maximalen Plasmakonzentration t <sub>max</sub>	<b>30 – 60 min</b> [nach Applikation von Einzeldosen von 100, 200 und 400 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad Ib <sup>S</sup>	<b>90 min</b> [venöse Blutprobe] Evidenzgrad: Ia <sup>M</sup>	<b>29 min</b> [arterielle Blutprobe] <b>46,8 min</b> [venöse Blutprobe] Evidenzgrad: Ia <sup>N</sup>	<b>12-15 min</b> [nach Applikation von Einzeldosen von 50, 100 bzw 200 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad: Ib <sup>O</sup>	<b>19,8 min</b> Evidenzgrad: Ia <sup>P</sup>
Bioverfügbarkeit (absolut)	<b>70%</b> geschätzt; keine Studien	<b>47%</b> Evidenzgrad: Ia <sup>M</sup>	<b>65%</b> Evidenzgrad: Ia <sup>Q</sup>	<b>89%</b> Evidenzgrad: Ib <sup>R</sup>	absolute Bioverfügbarkeit nicht untersucht <b>133%</b> Vergleich zu OTFC Evidenzgrad: Ia <sup>P</sup>

**Evidenzgrade:** **Level Ia:** Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien beziehungsweise deren Metaanalyse; **Level Ib:** Einzelne randomisierte, kontrollierte Studie; **Level IIa:** Gut geplante nichtrandomisierte, kontrollierte Studie, **Level IIb:** Gut geplante experimentelle Studie; **Level III:** Gut geplante nichtexperimentelle Studie, Vergleichsstudie, Korrelations- oder Fall-Kontroll-Studie; **Level IV:** Nicht evidenzbasierte Expertenmeinung

\*Zeitraum, über den die Wirksamkeit des Arzneimittels in den angegebenen klinischen Studien untersucht wurde. Aufgrund der begrenzten Dauer von Durchbruchschmerzen von im Median 30 Minuten lässt sich aus den klinischen Studien die Wirkdauer des Arzneimittels in der Regel nicht ermitteln.

\*\* mittlere Schmerzintensitätsdifferenz (PID) > 2

\*\*\* statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo bzw. zum Vergleichspräparat im Anteil an Schmerzepisoden mit einer Reduktion der PID ≥ 33% und ≥ 50%

- A Lennernäs B et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliative Med* 2010; 24:286
- B Lichtor JL et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg* 1999; 89:732-738.
- C Portenoy RK et al. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2007. 23: 223-233; 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: 327-334.

- D Portenoy RK et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22:805-811;
- E Mercandante S et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25/11:2805-2815F
- Streisand JB et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-229; Darwish M et al. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350.
- F Portenoy R et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; in review; Portenoy R et al. The efficacy, tolerability and onset of action of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecSys® in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): a multicentre, placebo-controlled, double-blind, two-phase, crossover study. 11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC); 7-10 May 2009; Vienna, Austria: Poster S312; Fallon M et al. Efficacy, Safety and Patient Acceptability of Fentanyl Pectin Nasal Spray Compared With

- Immediate-Release Morphine Sulphate Tablets in the Treatment of Breakthrough Cancer Pain: A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Multiple-Crossover Study. 15th Congress of the European CanCer Organisation and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology; 20-24 September 2009; Berlin, Germany: Poster #254, Publication in preparation
- G Rauck R et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(12):2877-2885
- H Coluzzi PH et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001, 91: 123-130; Farrar JT et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998. 90: 611-616.
- I Christie JM et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1999; 16:3238-3245;
- J Mercandante S et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin*

- 2009;25/11:2805-2815; Kress H et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009;31:1177-91
- K Christrup L et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability of Fentanyl Following Intranasal Versus Intravenous Administration in Adults Undergoing Third-Molar Extraction: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Two-Way, Crossover Study. *Clin Therapeutics* 2008;30(3):469-481
- L Torres L et al. Long-Term Safety, Tolerability and Consistency of Effect of Fentanyl Pectin Nasal Spray in Opioid-Tolerant Patients in the Treatment of Breakthrough Cancer Pain. 15th Congress of the European Cancer Organisation and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology; 20–24 September 2009; Berlin, Germany; Poster #261; Publication in preparation
- M Streisand JB et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-229; Darwish M et al. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350; Darwish M et al. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350
- N Darwish M et al. Comparison of equivalent doses of fentanyl buccal tablets and arteriovenous differences in fentanyl pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 843-850; Darwish M et al. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350
- O Kaasa S et al. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. *J Opioid Manag* 2010;6(1):17-26
- P Fisher A, Watling M, Smith A, et al.; Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan and chitosan-poloxamer 188. *Int J Clin Pharm Ther* 2010; 48(2): 138-145
- Q Darwish M et al. Relative bioavailability of the fentanyl effervescent buccal tablet (FEBT) 1,080 pg versus oral transmucosal fentanyl citrate 1,600 pg and dose proportionality of FEBT 270 to 1,300 microg: a single-dose, randomized, open-label, three-period study in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2006; 28: 715-724; Darwish M et al. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350;
- R Foster D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. *Ann Pharmacother* 2008;42:1380-7
- S 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* 2004; 59(2):249-253
- 4 Caraceni A et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004;18:177-83
- 5 Caraceni A et al. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999; 82:263-274
- 6 Svendsen KB, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005; 9:195-206
- 7 Zeppetella G. Opioids for Cancer Breakthrough Pain: A Pilot Study Reporting Patient Assessment of Time to Meaningful Pain Relief. *J Pain Symp Man* 2008; 35(5): 563-567
- 8 Svendsen KB, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005; 9:195-206
- 9 Mercandante S et al. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus Conference of an Working Group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94:832-839
- 10 Caraceni A et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliative Medicine* 2004; 18(3): 177-183
- 11 Zeppetella G et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symp Man* 2000; 20:87-92
- 12 Fortner BV et al. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain* 2002;3:38-44
- 13 Zeppetella G. Impact and management of breakthrough in pain cancer. *Curr Opin Supp Pall Care* 2009; 3/1:1-6
- 14 Casuccio A et al. Treatment strategies for cancer patients with breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10/6:947-953
- 15 Davies AN et al. An Observational Study of Oncology Patients' Utilization of Breakthrough Pain Medication. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35(4):406-411
- 16 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: 331-338
- 17 Mercandante S et al. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus Conference of an Working Group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94:832-839
- 18 Hwang SS et al. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101:55-64
- 19 Casuccio A et al. Treatment strategies for cancer patients with breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10/6:947-953
- 20 Zeppetella G et al. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:493-502
- 21 Zielinski C et al. Tumorschmerz: Interdisziplinäres Management. *krebs:hilfe! Konsensus-Meeting* 30.5.2001;
- 22 Casuccio A et al. Treatment strategies for cancer patients with breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10/6:947-953
- 23 Zeppetella G. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4/4:493-502
- 24 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: 331-338
- 25 Mishra S et al. Breakthrough cancer pain: Review of prevalence, characteristics and management. *Indian J Pall Care* 2009; 1571:14-18
- 26 Mercandante S et al. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus Conference of an Working Group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94:832-839
- 27 Nauck F et al. Durchbruchschmerzen: Epidemiologie, Charakteristik und Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Applikationsformen starker Opioide. *Palliativmed* 2008; 9:219-237
- 28 Devulder J et al. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *Brit J Anaesthesia* 2009;
- 29 Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: implications for management. *Eur J Cancer Care* 2009;18:331-337
- 30 Casuccio A et al. Treatment strategies for cancer patients with breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10/6:947-95
- 31 Hagen NA et al. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med* 2007;10:47-55
- 32 Hanks G. Oral transmucosal fentanyl citrate for the management of breakthrough pain. *Eur J Pall Care* 2001; 8:6-9
- 33 Portenoy RK et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose-titration and long-term use study. *Pain* 1999; 79:303-312
- 34 Farrar JT et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:611-616
- 35 Hanks GW et al. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med* 2004; 18:698-704
- 36 Payne R et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22:575-583
- 37 Davies AN et al. Oral transmucosal fentanyl citrate and xerostomia. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:496-7

- 
- 1 Bennett D et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain: Part I – assessment. *Pharmacol Ther* 2005;30:296-301
- 2 Bennett D et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain - Part II Management *Pharmacol Ther* 2005;30:354-61
- 3 Mercandante S et al. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus Conference of an Working Group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94:832-839

- 38 Darwish M et al. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. *Clin Drug Investig* 2007;27(9):605-11
- 39 Durfee S et al. Fentanyl effervescent buccal tablets. *Am J Drug Deliv* 2006; 4:1-5
- 40 Darwish M et al. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007;47:343-50
- 41 Portenoy RK et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22:805-11
- 42 Portenoy RK et al. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:223-33
- 43 Slatkin N et al. Fentanyl Buccal Tablet for Relief of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients With Cancer-Related Chronic Pain. *The J of Supp Oncology* 2007; 5(7):327-334
- 44 Darwish M et al. Clinical pharmacology of fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008;1(1):39-47
- 45 Darwish M et al. Comparison of equivalent doses of fentanyl buccal tablets and arteriovenous differences in fentanyl pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(8):843-50
- 46 Darwish M et al. Effect of buccal dwell time on the pharmacokinetic profile of fentanyl buccal tablet. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(13):2011-2016
- 47 Darwish M et al. Pharmacokinetic properties of fentanyl effervescent buccal tablets: a phase I, open-label, crossover study of single-dose 100, 200, 400, and 800 microg in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2006; 28(5):707-14
- 48 Darwish M et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fentanyl buccal tablet in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007;47(1):56-63
- 49 Simpson DM et al. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29:588-601
- 50 Taylor D. Fentanyl buccal tablet: rapid relief from breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8/17:3043-3051
- 51 Darwish M et al. Bioequivalence Following Buccal and Sublingual Placement of Fentanyl Buccal Tablet 400microg in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig* 2008;28(1):1-7
- 52 Darwish M et al. Pharmacokinetics and dose proportionality of fentanyl effervescent buccal tablets in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(12):1279-86
- 53 Weinstein S et al. Fentanyl Buccal Tablet for the Treatment of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients With Chronic Cancer Pain. *Cancer* 2009; 2571-9
- 54 Constantino HR et al. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm* 2007;337:1-24
- 55 Dale O et al. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:759-70
- 56 Foster D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. *Ann Pharmacother* 2008;42:1380-7
- 57 Taylor D et al. Pharmacokinetic and local tolerability profiles of three potential fentanyl nasal spray formulations developed for breakthrough cancer pain compared with oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Oncology* 2009; 27/15S:E20554
- 58 Moksnes K et al. Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: is there a significant arterio-venous difference?. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:497-502
- 59 Christrup L et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability of Fentanyl Following Intranasal Versus Intravenous Administration in Adults Undergoing Third-Molar Extraction: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Two-Way, Crossover Study. *Clin Therapeutics* 2008;30(3):469-481
- 60 Moksnes K et al. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. Poster presentation at the 11th Congress of the European Association for Palliative Care 7-10 May 2009. Vienna, Austria
- 61 Kress H et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 g for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009;31:1177-91
- 62 Kress HG et al. Intranasal fentanyl spray for relief of breakthrough pain in patients with cancer: evidence of dose response. Poster presentation at the 11th Congress of the European Association for Palliative Care 7-10 May 2009. Vienna, Austria
- 63 Mercandante S et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25/11:2805-2815
- 64 Gabrail N et al. The efficacy, tolerability, and speed of onset of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): A multicenter, placebo-controlled, double-blind, two-phase crossover study. *J of Clin Oncology* 2009; 27/15S:9535
- 65 Portenoy RK et al. The efficacy, tolerability and onset of action of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecSys® in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): A multicentre, placebo-controlled, double-blind, two-phase crossover study. Poster presentation at the 11th Congress of the European Association for Palliative Care (S.312) 7-10 May 2009. Vienna, Austria
- 66 Watling M et al. Fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecSys® (100, 200, 400, 800 g): pharmacokinetics and relative bioavailability compared with oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC; 200 g). Presentation at the 11th Congress of the European Association for Palliative Care (FC01.4) 7-10 May 2009. Vienna, Austria
- 67 Fisher A et al. Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan and chitosan-poloxamer 188. *Int J Clin Pharm Ther* 2010; 48(2): 138-145
- 68 Taylor D et al. Onset of action, consistency and acceptability of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecSys® in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP). Presentation at the 11th Congress of the European Association for Palliative Care (FC01.2) 7-10 May 2009. Vienna, Austria
- 69 Bredenberg S et al. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. *Eur J Pharm Sci* 2003; 20:327-334
- 70 Lennernäs B et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliative Med* 2010; 24:286
- 71 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* 2004; 59(2):249-253
- 72 Rauck R et al. Efficacy and tolerability of sublingual fentanyl in opioid-tolerant cancer patients with breakthrough pain: interim findings from two long-term, Phase III multi-centre studies. *Pain Pract* 2009; 9(s1):93-168
- 73 Rauck R et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(12):2877-2885
- 74 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

*Gender Mainstreaming Policy: Die in diesem Dokument verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen werden der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form verwendet, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.*

**IMPRESSUM.** SCHMERZnachrichten. Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft. **Herausgeber:** Österreichische Schmerzgesellschaft, Liechtensteinstr. 46a/1/1/9, 1090 Wien, Präsident: Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias **Medieninhaber:** B&K, Bettschart & Kofler Medien- und Kommunikationsberatung GmbH; Liechtensteinstr. 46a/1/1/9, 1090 Wien, Tel.: (01) 319 43 78-0, **Fax:** (01) 319 43 78-20, **E-Mail:** office@bkkommunikation.at. **Schriftleitung:** o.Univ.-Prof. DDr. Hans-Georg Kress **Redaktionskomitee der ÖSG:** Prof. DDr. Hans-Georg Kress, Prof. Dr. Günther Bernatzky, Prof. Dr. Rudolf Likar, Prim. Dr. Berthold Kepplinger, Prof. Dr. Joachim Maly **Chefredaktion:** Mag. Roland Bettschart, Dr. Birgit Kofler