

Zastosowanie podjęzykowych tabletek fentanylu w leczeniu incydentalnego bólu przebijającego u chorej z zaawansowaną chorobą nowotworową – opis przypadku

Fentanyl sublingual tablets in the treatment of incident breakthrough pain in a patient with advanced cancer – case report

Marcin Janecki

Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Ból przewlekły jest częstym objawem u pacjentów z chorobą nowotworową. Zgodnie z zasadami opracowanymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) leki opioidowe stanowią podstawowe narzędzie w opanowywaniu umiarkowanych do bardzo silnych dolegliwości bólowych. Niestety, pomimo skutecznej analgezji przez większą część doby, pacjenci mogą odczuwać krótkie, gwałtowne i silne ataki bólu, który nazywa się bólem przebijającym. Ból przebijający może być spontaniczny lub incydentalny, swoje maksymalne natężenie osiąga w bardzo krótkim czasie, zwykle nie trwa dłużej niż 60 minut. Ze względu na swoją charakterystykę klasyczne krótko działające doustne opioidy mogą nie być skuteczne w kontrolowaniu epizodów bólu przebijającego. Z tego powodu w ostatnim czasie zaczęto stosować przezśluzówkowe postaci fentanylu, lepiej dopasowane profilem działania do napadów bólu przebijającego. W pracy opisano użycie podjęzykowych tabletek fentanylu w celu kontroli napadów bólu przebijającego. Zastosowanie tego leku już w niewielkiej dawce okazało się skuteczne, umożliwiło bardzo dobrą kontrolę bólu oraz poprawę jakości życia i profilu bezpieczeństwa leczenia.

Słowa kluczowe: ból przebijający, ból nowotworowy, fentanyl podjęzykowy.

Abstract

Chronic pain is one of the most common symptoms in cancer patients. Due to World Health Organization rules, opioids are the basic treatment for moderate to severe pain. Unfortunately, even when the analgesia is quite stable throughout the day, the patients can experience the short, rapid and strong pain flares that are called breakthrough pain (BtP). Breakthrough pain can be either spontaneous or incident, with maximum intensity reached within short period of time (up to 60 minutes). Because of that, classic short-acting oral opioids may be insufficient in controlling the BtP episodes, and novel, better tailored to pain episodes characteristics, formulations of transmucosal fentanyl were implemented. In this case report the use of sublingual fentanyl tablets for BtP episodes was described. Drug turned out to be efficacious in a quite small dose – the perfect pain control was achieved with improvement in quality of life and safety profile.

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

Adres do korespondencji:

Marcin Janecki, Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, e-mail: janeckimarcin@op.pl

WSTĘP

Ból przewlekły jest częstym objawem u osób z chorobą nowotworową. W jej zaawansowanym stadium może występować aż u 70% pacjentów.

Zgodnie z zasadami opracowanymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i opublikowanymi po raz pierwszy w 1986 r. leki opioidowe stanowią podstawowe, bardzo skuteczne narzędzie w opanowywaniu umiarkowanych do bardzo silnych dolegliwo-

ści bólowych. Niestety, pomimo skutecznej analgezji przez większą część doby, pacjenci mogą odczuwać krótkie, gwałtowne i silne ataki bólu, który nazywa się bólem przebijającym [1, 2]. Ten rodzaj bólu, oprócz negatywnego wpływu na codzienne funkcjonowanie chorych i ich ogólną jakość życia, stanowi także znaczne obciążenie fizyczne, psychiczne i ekonomiczne. Pomimo braku pełnego konsensusu dotyczącego jasnego definiowania bólu przebijającego, co skutkuje niejednokrotnie problemami diagnostycznymi i opóźnieniem we wdrożeniu specyficznego leczenia, co do jednego nie ma wątpliwości – ponieważ ból przebijający może osiągnąć maksymalne natężenie w ciągu bardzo krótkiego czasu oraz zwykle nie trwa dłużej niż kilkadziesiąt minut, w jego leczeniu należy używać leków o szybkim początku i krótkim czasie działania [3, 4]. Obecnie do leczenia tego bólu zarejestrowano szereg nowych leków zawierających fentanyl podawanych przezśluzówkowo. Leki te wywołują efekt przeciwbólowy już w ciągu kilku minut i należy je poważnie rozważyć w każdym przypadku nieskuteczności leków doustnych lub chorych, u których ból przebijający rozwija się bardzo szybko [5–7]. W niniejszej pracy opisano przypadek kliniczny chorej, u której zastosowano podjęzykowe tabletki fentanylu w celu osiągnięcia skutecznego złagodzenia epizodów bólu przebijającego.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 71, z rozpoznaniem w 2007 r. rakiem pęcherza moczowego, obciążona dodatkowo nadciśnieniem tętniczym. W 2007 r. wykonano u chorej elektroresekcję guza pęcherza oraz zastosowano chemioterapię dopęcherzową. Ze względu na nawrót krwawień w 2008 r. przeprowadzono elektrokoagulację guza. W 2009 r. wyłoniono oba moczowody metodą Bruchera ze względu na niedrożność dróg moczowych. Zabieg był powikłany przepukliną pooperacyjną. Przez kilka lat chora funkcjonowała dobrze, bez istotnych objawów choroby. Na początku 2016 r. zaczęła odczuwać, początkowo niewielkie, dolegliwości bólowe w okolicy prawego biodra. W wykonanych badaniach diagnostycznych potwierdzono rozsiew choroby nowotworowej do kości miednicy, prawego stawu biodrowego i lewego podudzia. W listopadzie 2016 r. zastosowano radioterapię przeciwbólową na okolicę biodra prawego i uzyskano czasową poprawę w zakresie odczuwanych dolegliwości bólowych. Na początku 2017 r. stan chorej uległ pogorszeniu, a od połowy roku zaczęły się nasilać dolegliwości bólowe obejmujące prawą kończynę dolną i miednicę po stronie prawej oraz okolice lewego stawu kolanowego. Pod koniec czerwca 2017 r. chorą przyjęto na Oddział Medycyny Paliatywnej ze względu na szybką pro-

gresję choroby nowotworowej oraz nieopanowane dolegliwości bólowe. Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim, leżąca [olbrzymia przepuklina pooperacyjna w lewej połowie jamy brzusznej, masywny obrzęk limfatyczny prawej kończyny dolnej i lewego uda, na lewym podudzi duży (średnicy ok. 25 cm), bolesny guz metastatyczny, bólowe ograniczenie ruchomości w stawie biodrowym prawym i kolanowym lewym], zgłaszająca dolegliwości bólowe o charakterze kostnym o natężeniu średnim NRS = 7, zaostrzające się kilkakrotnie w ciągu doby (6–8 razy) do natężenia maksymalnego NRS = 10. Największy problem stanowiły czynności pielęgnacyjne, za każdym razem nasilające ból do maksimum. Do tej pory chora przyjmowała siarczan morfiny o kontrolowanym uwalnianiu (morfina CR) 120 mg co 12 godzin oraz krótko działającą morfinę (morfina IR) w dawce 60 mg doustnie w razie zaostrzenia dolegliwości bólowych. Stosowana dawka morfiny IR była skuteczna w kontrolowaniu napadów bólu, jednakże występowały trudne do zaakceptowania przez chorą objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (senność, splątanie, zaburzenia pamięci). Skorygowano leczenie przeciwbólowe – wykonano rotację opioidów oraz włączono leki adiuwantowe (w tym koanalgetyki). Zastosowano oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu (oksykodon CR) w dawce początkowej 90 mg co 12 godzin doustnie, wymiareczkowany w ciągu tygodnia do dawki ostatecznej 120 mg co 12 godzin. Dodatkowo chora otrzymywała pregabalinę w dawce wymiareczkowanej 150 mg co 12 godzin, deksametazon w dawce 16 mg na dobę, początkowo podskórną, następnie doustnie, ketoprofen w dawce 100 mg co 12 godzin doustnie. Włączono dalteparinę w dawce 5000 UI na dobę podskórną oraz diuretyk (torasemid). W leczeniu zaostrzeń bólu zastąpiono morfinę IR podjęzykowymi tabletkami fentanylu (SLF) w dawce początkowej 133 µg. W ciągu 5 dni uzyskano zdecydowaną poprawę w zakresie zgłaszanych dolegliwości bólowych (NRS_{sr} = 4), zmniejszenie obrzęku limfatycznego, wdrożono fizjoterapię. Chora przestała zgłaszać samoistne zaostrzenia bólu, pozostały napady bólu związane z czynnościami pielęgnacyjnymi i rehabilitacyjnymi (nieprzekraczające 4 w ciągu doby). W związku z tymi napadowymi bólami kontynuowano podawanie fentanylu podjęzykowo. Jednakże ze względu na to, że dawka 133 µg nie wystarczała do całkowitego zniesienia napadu bólu, zwiększono ją do 267 µg. Po upływie kolejnych 5 dni udało się całkowicie opanować ból podstawowy (NRS = 0!), uzyskano ustąpienie obrzęku lewego uda oraz znaczące zmniejszenie się obrzęku limfatycznego. Dzięki zastosowaniu podjęzykowego fentanylu w dawce 267 µg całkowicie kontrolowano napady bólu przebijającego. Chora nie zgłaszała żadnych objawów

niepożądanych związanych z tym leczeniem (szczególnie ze strony ośrodkowego układu nerwowego, co wcześniej stanowiło dla niej duży problem). Dodatkowo uzyskano zdecydowaną poprawę w zakresie stanu psychicznego chorej – przestała się bać zbliżających się czynności pielęgniarских oraz chętniej uczestniczyła w proponowanej fizjoterapii.

DYSKUSJA

Ból przebijający po raz pierwszy zdefiniowano w latach 90. ubiegłego wieku, następnie kilkakrotnie definicja była poprawiana. Obecnie przyjmuje się, że ból przebijający to przemijający, zaostrzający się ból, pojawiający się spontanicznie lub wywołany przez przewidywalny albo nieprzewidywalny bodziec, pomimo skutecznej terapii bólu podstawowego [1, 2, 5]. Ból przebijający spontaniczny, zwany także idiopatycznym, nie ma żadnej rozpoznawalnej przyczyny lub czynnika sprawczego. Zwykle trwa dłużej, 60 i więcej minut. Ból incydentalny, dla kontrastu, osiąga maksymalne natężenie w ciągu sekund i trwa bardzo krótko (do 30 minut). Najczęstszymi przykładami takiego rodzaju bólu przebijającego są spowodowane przerzutami do kości bóle przy poruszaniu się oraz bóle przy połykaniu związane z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Około 50% epizodów bólu przebijającego to ból incydentalny. W celu właściwego rozpoznania bólu przebijającego najważniejsze wydaje się jego rozróżnienie od bólu podstawowego (czyli bólu trwającego nie mniej niż 12 godzin/dobę w ciągu ostatniego tygodnia) oraz potwierdzenie, że ból podstawowy jest właściwie kontrolowany (czyli oceniany jako brak bólu lub ból łagodny przez ponad 12 godzin/dobę w ciągu ostatniego tygodnia) [1, 5, 8, 9]. Pomimo tej, wydawałoby się, łatwej diagnostyki różnicowej nadal wielu klinicystów uznaje ból nowotworowy za zjawisko jednorodne, co prowadzi do nierozpoznawania bólu przebijającego i jego niewłaściwego leczenia lub nieleczenia [5].

Z powodu tak dużej różnorodności poszczególnych epizodów bólu przebijającego bardzo ważne jest dopasowanie właściwej formy leczenia do różnych rodzajów tego bólu [10]. W przypadku gdy można przewidzieć wystąpienie epizodu bólu przebijającego, np. przed rozpoczęciem aktywności fizycznej, możliwe jest wyprzedzające zastosowanie analgetyku. W tej sytuacji skuteczne może być podanie doustnego, krótko działającego opioidu (np. morfina) 30 minut przed czynnością wywołującą atak bólu, gdyż leki te powodują skuteczną analgezję po upływie 30–45 minut. Takie postępowanie wymaga jednak ściślej i dobrej współpracy z chorym, gdyż właściwe dopasowanie się w czasie jest bezwzględnie konieczne, a to wymaga treningu. Morfi-

na IR może być również skuteczna w sytuacji, kiedy napad bólu rozwija się powoli i osiąga maksymalne natężenie po dłuższym czasie oraz trwa dłużej [2, 6]. W większości przypadków powyższe postępowanie nie będzie niestety skuteczne (biorąc pod uwagę charakterystykę większości epizodów oraz możliwości współpracy z pacjentem) i właściwe leczenie będzie wymagało zastosowania leków działających znacznie szybciej i co ważne – krócej niż doustne opioidy. Do takich leków należą przezśluzówkowe formy fentanylu (*rapid onset opioids* – ROOs), których profil farmakologiczny pokrywa się w optymalnym stopniu z charakterem bólu przebijającego u chorych na nowotwór [2, 6, 7, 11]. Obecnie w Polsce dostępne są następujące formy fentanylu stosowane w leczeniu bólu przebijającego: tabletki podjęzykowe i dopoliczkowe oraz wodny i pektynowy roztwór donosowy. Leki te przynoszą kliniczny skutek możliwy do zaobserwowania w ciągu kilku minut (10–15 minut). Ze względu na to, że we wszystkich postaciach ROOs cząsteczka fentanylu jest taka sama, o zastosowaniu konkretnych preparatów powinny decydować różnice w farmakokinetyce i dostępności poszczególnych formułacji oraz preferencje pacjenta [2, 4–6]. Niestety dostępne są tylko bardzo nieliczne badania porównujące ze sobą różne formy przezśluzówkowego fentanylu. W jednym z nich porównano ze sobą trzy różne formy fentanylu (tabletki podjęzykowe i dopoliczkowe oraz wodny roztwór donosowy) w formie *placebo* ze standardowym leczeniem bólu przebijającego. W kwestii dostępności i łatwości stosowania najwyżej oceniono standardowe leczenie i tabletki podjęzykowe. W kwestii smaku i całkowitego wrażenia najwyżej oceniono tabletki podjęzykowe [12]. W innym badaniu porównującym tylko różnorodne formy ROOs pacjenci również najwyżej ocenili tabletki podjęzykowe [13].

Dzięki temu, że śluzówka w okolicy podjęzykowej jest bardzo dobrze ukrwiona, możliwa jest szybka absorpcja fentanylu z biodostępnością ocenianą na 54–70% [2].

Badania kliniczne z randomizacją porównujące tabletki podjęzykowe fentanylu z *placebo* wykazały znamiennej statystycznie efekt analgetyczny trwający 6–60 minut od podania leku [14–18]. W badaniu Novotnej i wsp. prawie 67% pacjentów stosowało dwie najmniejsze dawki leku – 133 i 267 µg [15]. W wielośrodowym otwartym badaniu III fazy bez randomizacji oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność leku. Skuteczność leku utrzymywała się przez 12-miesięczny okres badania. Objawy niepożądane wystąpiły u 35,3% badanych, najczęściej były to nudności (8,6%), zaparcia (5,8%), senność (5,8%). Satysfakcja pacjentów z leczenia była znacznie wyższa w 6. i 12. miesiącu obserwacji niż na początku badania. Nawet 77% pacjentów oceniło zadowolenie z leczenia jako dobre lub bardzo

dobrze. Obserwowano także znamienne poprawę parametrów jakości życia [19]. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu IV fazy odnotowano znamienne zmniejszenie maksymalnego nasilenia bólu przebijającego w porównaniu z wartościami początkowymi. Efekt analgetyczny pojawiał się po 5 minutach w 68% epizodów, a maksimum osiągał w 30. minucie w 63% epizodów [20]. W innych badaniach prospektywnych, wielośrodkowych odnotowano znamienne zmniejszenie nasilenia bólu przebijającego w trakcie 30-dniowej obserwacji, a efekt analgetyczny pojawiał się w 70% epizodów w czasie krótszym niż 10 minut. Zmniejszyła się również znamienne liczba epizodów w ciągu dnia. Obserwowano także poprawę parametrów jakości życia w skali SF-12 (komponent funkcjonowania psychicznego i fizycznego) i HADS (szczególnie w subskali depresji i lęku) [21–23]. Podjęzykowe tabletki fentanylu wypadają również dobrze w badaniach oceniających koszty i efektywność leczenia [24].

Opisany powyżej przypadek dotyczący zastosowania podjęzykowych tabletek fentanylu potwierdza jego wysoką skuteczność w kontrolowaniu bólu przebijającego o charakterze kostnym (sam w sobie ból trudny do leczenia), incydentalnego, związanego z wykonywanymi procedurami pielęgnacyjnymi i fizjoterapeutycznymi. Wymiareczkowana skuteczna dawka wyniosła 267 µg i była zgodna z dawkami stosowanymi najczęściej w badaniach klinicznych i równocześnie zdecydowanie mniejsza niż zażywana wcześniej przez pacjentkę dawka morfiny IR. Potwierdza to zdecydowanie lepsze dopasowanie podjęzykowego fentanylu do charakterystyki bólu przebijającego opisywanej chorej. Co więcej, właściwe rozpoznanie bólu podstawowego i rozróżnienie bólu przebijającego od dolegliwości spowodowanych nieskutecznym wcześniejszym leczeniem bólu podstawowego doprowadziło do skorygowania leczenia i uzyskania znacząco lepszego efektu końcowego – całkowitego ustąpienia dolegliwości bólowych oraz zmniejszenia ogólnej liczby epizodów bólu przebijającego w ciągu doby. W trakcie leczenia ROOs nie zaobserwowano żadnych znaczących działań niepożądanych. Uzyskano również poprawę ogólnej jakości i zadowolenia z życia. Chora przestała się stresować i denerwować w związku ze zbliżającymi się działaniami pielęgniarstka i rehabilitacyjnymi oraz ustąpiły zaburzenia związane z niewłaściwym funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego.

PODSUMOWANIE

W badaniach klinicznych z randomizacją, kontrolowanych placebo wykazano skuteczność i bezpieczeństwo preparatów fentanylu stosowanych prze-

zsluzówkowo w leczeniu bólu przebijającego, a efekt analgetyczny pojawiał się znamienne szybciej i był silniejszy po zastosowaniu ROOs w porównaniu z morfiną IR lub oksykodonom IR. Potwierdzają to również dostępne metaanalizy [7, 25]. Nieliczne prace porównujące poszczególne preparaty ROOs wykazały podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa, chociaż badania dotyczące farmakokinetyki wskazują na istotne różnice pomiędzy preparatami. Decyzje kliniczne o wyborze konkretnego preparatu ROOs powinny się opierać na profilu farmakokinetycznym preparatu w odniesieniu do sytuacji klinicznej i charakterystyki czasowej epizodów bólu przebijającego u danego pacjenta oraz jego preferencji. Podjęzykowe tabletki fentanylu w ogólnej ocenie pacjentów wypadają najlepiej. W opisanym przypadku w celu kontrolowania epizodów bólu przebijającego incydentalnego zastosowano właśnie taki lek w dawce 267 µg i uzyskano bardzo dobry efekt kliniczny polegający na doskonałej analgezji, idealnie dopasowanej do charakterystyki bólu chorej, bez obserwowalnych działań niepożądanych oraz poprawie jakości życia pacjentki.

Autor deklaruje współpracę z firmami: Angelini, Astellas, Mundipharma, Pfizer, Stada, Takeda, Teva, Vipfarm.

PIŚMIENNICTWO

1. Davies AN, Dickman A, Reid C i wsp. 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.
2. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain* 2016; 157: 2657-2663.
3. Davies AN. The management of breakthrough cancer pain. *Br J Nurs* 2011; 20: 803-807.
4. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A i wsp. Breakthrough Cancer Pain: Preliminary Data of The Italian Oncologic Pain Multisetting Multicentric Survey (IOPS-MS). *Adv Ther* 2017; 34: 120-135.
5. Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R i wsp. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol* 2016; 23: 96-108.
6. Mercadante S, Cuomo A. Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value Health* 2016; 19: 531-536.
7. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD004311.
8. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Accuracy of a Diagnostic Algorithm to Diagnose Breakthrough Cancer Pain as Compared With Clinical Assessment. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 495-500.
9. Webber K, Davies AN, Zeppetella G i wsp. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 619-631.
10. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Disparities Between Clinician and Patient Perception of Breakthrough Pain Control. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 933-937e2.
11. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Nowe możliwości leczenia bólu epizodycznego. *Medycyna Paliatywna* 2010; 1: 1-5.

12. England R, Maddocks M, Manderson C i wsp. How practical are transmucosal fentanyl products for breakthrough cancer pain? Novel use of placebo formulations to survey user opinion. *BMJ Support Palliat Care* 2011; 1: 349-351.
13. Mercadante S, Caruselli A, Meli MR i wsp. Patients' acceptability of different fentanyl products for breakthrough cancer pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 806.
14. Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H i wsp. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med* 2010; 24: 286-293.
15. Novotna S, Valentova K, Fricova J i wsp. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin Ther* 2014; 36: 357-367.
16. Rauck RL, Tark M, Reyes E i wsp. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2877-2885.
17. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N i wsp. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 198-206.
18. Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O i wsp. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 189-196.
19. Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS i wsp. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 519-530.
20. Uberall MA, Muller-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: 1385-1394.
21. Guitart J, Vargas I, De Sanctis V i wsp. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablets in patients with breakthrough pain: multicentre prospective study. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 675-683.
22. Guitart J, Vargas MI, De Sanctis V i wsp. Sublingual Fentanyl Tablets for Relief of Breakthrough Pain in Cancer Patients and Association with Quality-of-Life Outcomes. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 815-822.
23. Guitart J, Vargas MI, De Sanctis V i wsp. Erratum to: Sublingual Fentanyl Tablets for Relief of Breakthrough Pain in Cancer Patients and Association with Quality-of-Life Outcomes. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 695.
24. Cortesi PA, D'Angiolella LS, Vellucci R i wsp. Cost-effectiveness analysis of oral fentanyl formulations for breakthrough cancer pain treatment. *PLoS One* 2017; 12: e0179523.
25. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 573-580.