



Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico sobre el uso de citrato de fentanilo transmucosa en la práctica clínica habitual para el control de las crisis de dolor irruptivo en pacientes oncológicos
Observational, prospective and multicenter study on the use of transmucosal fentanyl citrate in regular clinical practice for the control of breakthrough pain crises in cancer patients

B. Folgueira Hernández¹, E. M. Brozos Vázquez², J. C. Cámara Vicario³, L. Olay Gayoso⁴, M. B. González Gragera⁵, O. Higuera Gómez⁶, P. Ramírez Daffos⁷ y H. Arasanz Esteban⁸

¹Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Burgos, España. ²Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España. ³Unidad de Oncología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ⁴Servicio Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España. ⁵Hospital Universitario Son Llàtzer. Manacor. Illes Balears, España. ⁶Hospital Universitario La Paz. Madrid, España. ⁷Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ⁸Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. IdiSNA, España

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el grado de satisfacción de los pacientes y/o cuidadores con el tratamiento de citrato de fentanilo transmucosa en la gestión de las crisis de dolor irruptivo oncológico en términos de facilidad de uso.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico con 48 pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico basal provocado por el cáncer y que, además, sufrían crisis de dolor irruptivo para las que estaban recibiendo tratamiento con citrato de fentanilo. La variable principal del estudio fue el grado de satisfacción de los pacientes y/o sus cuidadores con el citrato de fentanilo en el manejo de las crisis de dolor irruptivo oncológico, evaluadas mediante cuestionarios Escala Visual Analógica (EVA).

Resultados: El 90,6 % de los pacientes/cuidadores muestran un elevado grado de satisfacción con el

ABSTRACT

Objective: To assess the degree of satisfaction of patients and/or caregivers with transmucosal fentanyl citrate treatment in the management of breakthrough cancer pain crises in terms of ease of use.

Methods: An observational, prospective and multicenter study was carried out with 48 patients undergoing maintenance treatment with opioids for baseline chronic cancer pain and who, in addition, suffered breakthrough pain crises for those who were receiving treatment with fentanyl citrate. The main variable of the study was the degree of satisfaction of the patients and/or their caregivers with fentanyl citrate in the management of breakthrough cancer pain crises, evaluated by means of Visual Analogue Scale (VAS) questionnaires.

Results: 90.6 % of patients/caregivers show a high degree of satisfaction with the use of fentanyl citrate in terms of ease of use (mean VAS value of 8.2). For its part, both the general assessment by the patients/

empleo de citrato de fentanilo en términos de facilidad de uso (valor medio EVA de 8,2). Por su parte, tanto la valoración general por parte de los pacientes/cuidadores como por parte de los sanitarios ha sido muy positiva (valor medio EVA 7,7).

Conclusiones: El citrato de fentanilo es una terapia fácil de usar y eficaz para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo oncológico, con amplia aceptación tanto por parte de pacientes y cuidadores como de los profesionales sanitarios.

Palabras clave: Citrato de fentanilo, dolor irruptivo oncológico, cuestionario EVA, crisis irruptivas, tratamiento transmucosa.

caregivers and by the healthcare professionals has been very positive (mean VAS value 7.7).

Conclusions: Fentanyl citrate is an easy-to-use and effective therapy for the treatment of breakthrough cancer pain crises, widely accepted by both patients and caregivers as well as health professionals.

Key words: Fentanyl citrate, breakthrough cancer pain, EVA questionnaire, breakthrough seizures, transmucosal treatment.

INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los síntomas más comunes relacionados con el cáncer y su tratamiento (1). La prevalencia de este evento varía desde el 39 % de los pacientes que siguen un tratamiento con intención curativa, hasta el 66-80 % de los pacientes en estado avanzado o terminal de su tumor (2,3).

Debido a las características propias del dolor irruptivo oncológico, el control analgésico requiere de fármacos de acción rápida, con una duración de efecto corta y fáciles de administrar. Actualmente, el fármaco de elección para el tratamiento de estos episodios es el fentanilo, el cual dispone de una amplia variedad de sistemas de dosificación: transmucosa oral, en comprimidos bucales, vía sublingual, vía intranasal, vía intranasal en solución acuosa tamponada y vía intranasal en matriz de pectina (4-6).

Dadas las características particulares del fentanilo, la tasa de absorción del medicamento depende de la vía de administración. Asimismo, la formación requerida para la correcta administración de la dosis, tanto por parte del paciente como del cuidador o personal de enfermería, será más sencilla cuanto mayor sea la facilidad de uso del medio de administración, y esto tendrá su impacto en el control eficaz del dolor. Por ello, la facilidad de uso puede servir como medida de la satisfacción con el tratamiento. Por esta razón se planteó este estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en el que se abordó la satisfacción del paciente y/o cuidador, del personal investigador con el citrato de fentanilo transmucosa en términos de facilidad de uso, así como del índice de satisfacción general con la terapia y el grado de control analgésico logrado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico con 48 pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico basal provocado por el cáncer y que, además, sufrían

crisis de dolor irruptivo para las que estaban recibiendo tratamiento con citrato de fentanilo. El periodo de recogida de datos del estudio comenzó el 24 de junio de 2020 y finalizó el 10 de diciembre de 2021.

Los criterios de inclusión de los pacientes del estudio fueron los siguientes: edad superior a 18 años y estar bajo tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico basal provocado por cáncer y bajo tratamiento con citrato de fentanilo transmucosa para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo. Por su parte, como criterios de exclusión se establecieron los siguientes: hipersensibilidad al citrato de fentanilo, pacientes bajo tratamiento simultáneo con inhibidores de la monoamina-oxidasa (IMAO), existencia de cualquier tipo de dolor agudo distinto al irruptivo oncológico, así como mujeres embarazadas o pacientes aquejados de depresión respiratoria.

La variable principal del estudio fue el grado de satisfacción de los pacientes y/o sus cuidadores con el citrato de fentanilo en el manejo de las crisis de dolor irruptivo oncológico evaluadas mediante cuestionarios EVA. Como objetivos secundarios se han estudiado las siguientes:

- Cuantificar, mediante el uso de una escala visual analógica (EVA), el grado de satisfacción general con el tratamiento con CFT en el manejo de las crisis irruptivas de dolor oncológico, tanto por parte del paciente o su cuidador, como por parte del médico o del personal de enfermería.
- En los pacientes tratados con una forma farmacéutica de CFT que incluya un aplicador, evaluar la satisfacción con la modulabilidad en el manejo de las crisis irruptivas de dolor oncológico mediante una escala EVA, tanto por parte del paciente (o su cuidador, si no le es posible al paciente), como por parte del médico o del personal de enfermería.
- Describir la evolución de la intensidad y frecuencia de las crisis irruptivas de dolor, así como el grado de control analgésico conseguido con CFT.
- Determinar la tolerabilidad de CFT.

Además, se ha estudiado mediante la prueba de Wilcoxon la relación entre el grado de satisfacción de la

terapia con citrato de fentanilo en términos de facilidad de uso. Por otro lado, no se ha requerido un grupo control ni han sido requeridas técnicas de aleatorización ni enmascaramiento de los tratamientos, debido a que únicamente se han incluido pacientes que participaban en el estudio siguiendo la práctica clínica habitual, recogiendo los datos a modo descriptivo.

El análisis de las variables se ha realizado del siguiente modo:

- Se evaluará la proporción de pacientes o de sus cuidadores que están satisfechos con el tratamiento con CFT en el manejo de las crisis de DIO, en términos de su facilidad de uso. La facilidad de uso se medirá mediante una EVA, y se considerará que un paciente está satisfecho con la facilidad de uso de CFT si la puntuación en la EVA de facilidad de uso es mayor o igual que 5.
- El grado de satisfacción general sobre la utilización de CFT en el manejo de las crisis irruptivas de dolor oncológico, tanto del paciente o de su cuidador como del médico o del personal de enfermería, se medirá mediante una EVA.
- En los pacientes tratados con una forma farmacéutica de CFT que incluya un aplicador, el grado de satisfacción con la modulabilidad, tanto del paciente o de su cuidador como del médico o del personal de enfermería, se medirá también mediante una EVA.
- La evolución de la intensidad se medirá mediante la puntuación en una EVA de la intensidad del dolor de cada crisis irruptiva. A su vez, el número de EVA respondida servirá para valorar la frecuencia de las crisis de dolor y su evolución durante la participación del paciente en el estudio.
- El grado de control analgésico conseguido con CFT se analizará cuantificando el número diario de comprimidos, películas bucales o pulverizaciones consumidas de CFT con relación al número diario de crisis de DIO. La tolerabilidad de CFT se evaluará a través de las reacciones adversas graves.

Los centros hospitalarios participantes del estudio fueron los siguientes: Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital Son Llátzer, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario Puerta del Mar, Hospital Universitario de Navarra,

Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario de Burgos y Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. El estudio ha sido clasificado por la AEMPS como EPA-SP de acuerdo con la Orden SAS/3470/2009 y ha recibido la autorización de las comunidades autónomas. Además, todos los pacientes dieron su consentimiento informado y la totalidad del estudio se ha realizado bajo los principios de la Declaración de Helsinki, así como de acuerdo con la normativa aplicable a estudios observacionales y a la Buena Práctica Clínica.

RESULTADOS

Los 48 pacientes que comenzaron el estudio se distribuyeron entre los siete centros hospitalarios mencionados en la Tabla I. Dos pacientes fueron excluidos del estudio debido a que no habían estado recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico basal provocado por cáncer, constanding de un tamaño muestral final de 46 pacientes. No se ha requerido grupo control ni el empleo de técnicas de aleatorización ni enmascaramiento de los tratamientos.

Respecto a la satisfacción de pacientes y/o cuidadores con el tratamiento con citrato de fentanilo en el manejo de las crisis de dolor irruptivo oncológico en términos de facilidad de uso, el 63,04 % de los pacientes del estudio están satisfechos con el tratamiento (puntuaciones del EVA iguales o superiores a 5), tal y como se ilustra en la Tabla II. Además, el 81,25 % de los pacientes reportan valores de EVA iguales o superiores a 8, lo cual es indicativo de un alto grado de satisfacción con el tratamiento (Tabla II).

Por su parte, el estudio del grado de satisfacción de los profesionales sanitarios respecto al empleo de citrato de fentanilo en el manejo de las crisis de dolor irruptivo oncológico muestra que estos se encuentran satisfechos con la modulabilidad en el manejo de las crisis de dolor irruptivo en un 93,34 % de los casos. Además, el 59,09 % de los sanitarios reportan valores iguales o superiores a 8 en la escala EVA. En cuanto a los resultados reportados por los pacientes en esta variable, se observa un menor grado de satisfacción, comparado con los profesionales sanitarios (Tabla II).

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES ENTRE LOS DIFERENTES CENTROS MÉDICOS PARTICIPANTES

<i>Centro hospitalario</i>	<i>Pacientes reclutados</i>	<i>Pacientes excluidos</i>	<i>Pacientes del estudio</i>
Hospital Clínico Universitario de Santiago	10 (20,8)	0 (0)	9 (18,8)
Hospital Universitario de Navarra	18 (37,5)	1 (2,1)	17 (35,5)
Hospital Son Llátzer	3 (6,2)	0 (0)	3 (6,2)
Hospital Universitario Central de Asturias	5 (10,4)	0 (0)	5 (10,4)
Hospital Universitario de Alcorcón	3 (6,2)	1 (2,1)	3 (6,2)
Hospital Universitario Puerta del Mar	4 (8,3)	0 (0)	4 (8,3)
Hospital Universitario de Burgos	5 (10,4)	0 (0)	5 (10,4)
Total	48 (100)	2 (4,2)	46 (95,8)

TABLA II
DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES REPORTADAS POR LOS PACIENTES Y LOS PROFESIONALES SANITARIOS EN RELACIÓN CON LA FACILIDAD DE USO DEL CTF DURANTE LAS CRISIS DIO Y EN LA MODULABILIDAD DE LAS MISMAS

EVA	Facilidad de uso CTF en el manejo de DIO (%)	Satisfacción general con el CTF (%) (pacientes)	Satisfacción general sobre uso del CTF (sanitarios) (%)	Modulabilidad* en el manejo de las crisis de DIO (pacientes) (%)	Modulabilidad en el manejo de las crisis de DIO (sanitarios) (%)
0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0
2	3,12	3,33	0	7,14	0
3	3,12	3,33	0	0	0
4	3,12	0	0	0	0
5	0	13,33	8,33	7,14	9,09
6	3,12	0	13,89	7,14	13,64
7	6,25	10	11,11	7,14	18,18
8	34,38	30	11,11	14,29	13,64
9	15,62	26,67	38,89	50,00	27,27
10	31,25	13,33	16,67	7,14	18,18
Total	100	100	100	100	100

*Entendemos por modulabilidad la capacidad de adaptar el tratamiento de CTF durante las crisis de dolor irruptivo oncológico.

La evolución de la intensidad y frecuencia de las crisis de dolor irruptivo oncológico, así como el grado de control analgésico logrado con el citrato de fentanilo, han sido otras dos variables analizadas a lo largo del estudio. En la Tabla III se muestra la distribución temporal de las crisis de dolor irruptivo, mientras que las Tablas IV y V ilustran la evolución de la intensidad de las crisis de dolor irruptivo y el grado de control analgésico logrado mediante el empleo de citrato de fentanilo. Cabe destacar que los valores descriptivos de la evolución e intensidad de las crisis de dolor irruptivo y el grado de control analgésico logrado mediante el empleo de citrato de fentanilo son muy similares a lo largo del estudio (Tablas IV y V).

TABLA III
DISTRIBUCIÓN DE LAS CRISIS DE DIO A LO LARGO DEL ESTUDIO

Distribución temporal	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Día 1	75	22,06
Día 2	63	18,53
Día 3	65	19,12
Día 4	69	20,29
Día 5	68	20,00
Total	340	100

Por último, se ha estudiado mediante la prueba de Wilcoxon la relación entre el grado de satisfacción de la terapia con citrato de fentanilo en términos de facilidad de uso con la satisfacción general del tratamiento (Figura 1). El análisis de ambas variables concluye que se distribuyen de manera similar ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

El dolor irruptivo oncológico se ha definido como un aumento transitorio de la intensidad del dolor sobre un dolor basal de intensidad moderada en pacientes sometidos a tratamiento analgésico administrado regularmente (7,8). Es un tipo de dolor asociado a procesos tumorales que se caracteriza por su elevada complejidad y difícil tratamiento (2,3,9). Se trata de un factor que limita notablemente la calidad de vida del paciente e implica una insatisfacción terapéutica que supone un elevado consumo de recursos sanitarios (10). Sin embargo, a pesar de todo el conocimiento acumulado, todavía se encuentra infradiagnosticado. Para el tratamiento de estos eventos transitorios, con frecuencia los opioides orales no pueden considerarse un tratamiento eficaz debido a su lento inicio de acción. Por su parte, la administración parenteral de opioides puede proporcionar un inicio rápido de la analgesia, pero tiene una disponibilidad más reducida, especialmente en pacientes ambulatorios (10,11).

A lo largo de los últimos años se han desarrollado diferentes tecnologías para proporcionar un alivio rápido del dolor con fármacos opioides como el fentanilo,

TABLA IV
DISTRIBUCIÓN Y FRECUENCIA DE LAS CRISIS DE DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
N %	32 (69,57)	31 (67,39)	27 (58,70)	29 (63,04)	28 (60,87)
Intensidad de las crisis de DIO (EVA)					
Media (DS)	6,88 (2,39)	7,57 (1,94)	7,35 (2,27)	7,61 (2,01)	7,47 (2,13)
Mediana (p25, P75)	7 (5, 8,62)	8 (5,81, 9)	7,5 (6, 9)	7,33 (6,5, 9)	8 (6, 9)
Min, Máx.	(1,75, 11)	(4, 11)	(2,5, 11)	(2,75, 11)	(1,62, 11)

*Número y porcentaje de pacientes que sufren alguna crisis de dolor irruptivo. Los porcentajes están calculados respecto al número total de pacientes (n = 46).

TABLA V
GRADO DE CONTROL ANALGÉSICO LOGRADO MEDIANTE EL EMPLEO DE CTF

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
N %	32 (69,57)	31 (67,39)	27 (58,70)	29 (63,04)	28 (60,87)
Control analgésico					
Media (DS)	1,04 (0,58)	1,04 (0,51)	1,01 (0,57)	1,05 (0,72)	1,02 (0,8)
Mediana (p25, P75)	(0, 3)	(0, 3)	(0, 3)	(0, 4)	(0, 4)
Min, Máx.	0	3	3	3	3

*Número y porcentaje de pacientes que sufren alguna crisis de dolor irruptivo. Los porcentajes están calculados respecto al número total de pacientes (n = 46).

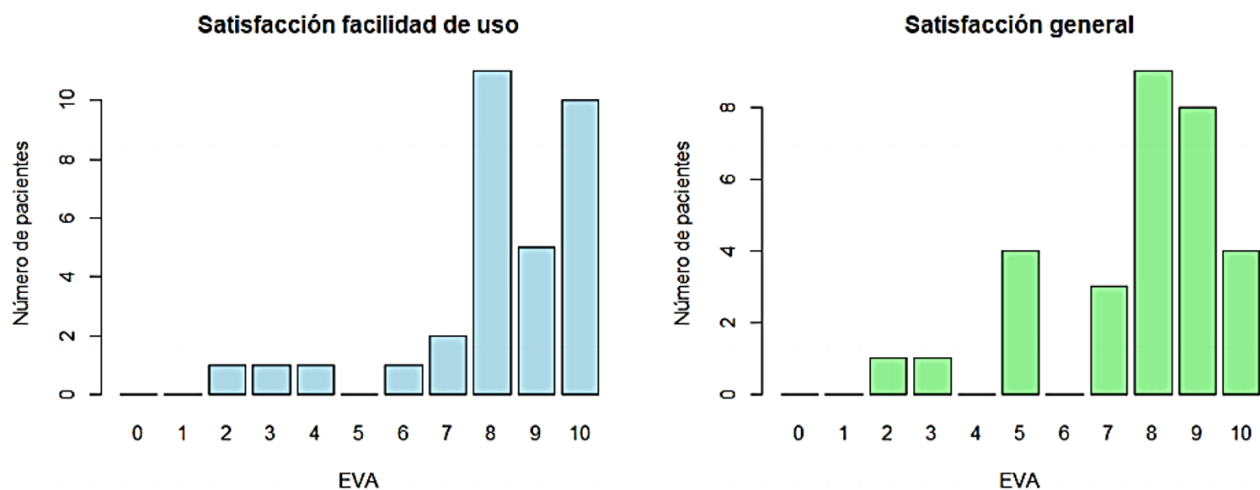


Fig. 1. Satisfacción de la terapia con citrato de fentanilo.

administrado por vías no invasivas [4,5,12-14]. La administración transmucosa de sustancias lipofílicas ha adquirido una creciente popularidad en los últimos años, debido al rápido efecto observable clínicamente, aproximadamente 10-15 minutos después de la administración del fármaco. En este sentido, el fentanilo es un potente fármaco lipofílico, que reúne las características necesarias para favorecer su paso a través

de las mucosas y de la barrera hematoencefálica para proporcionar una rápida analgesia [6,15-18].

El tratamiento con citrato de fentanilo transmembrana para el manejo de las crisis de dolor irruptivo oncológico durante todo el periodo del estudio en pacientes bajo tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico basal provocado por cáncer produjo una respuesta notable en todas las variables estudiadas,

siendo los resultados más notables la facilidad de uso y el grado de control analgésico logrado mediante el empleo de citrato de fentanilo transmucosa. Además, cada una de las variables reportadas, tanto por los pacientes como por los profesionales sanitarios, han sido analizadas por medio de cuestionarios validados y con una gran fiabilidad y consistencia internas. Estos datos son de una gran relevancia, puesto que la percepción de un cambio en la satisfacción general con el tratamiento de un paciente oncológico es un importante indicador del éxito del tratamiento (8).

Entre las limitaciones del estudio está la ausencia de ciertos datos de la historia clínica del paciente requeridos por el protocolo, los errores en la cumplimentación del cuestionario por parte de pacientes y/o familiares, el bajo tamaño muestral y la finalización del reclutamiento prematuramente debido a la pandemia, así como la falta de control sobre la dosis de fentanilo administrada en cada paciente. En cualquier caso, del estudio sí se desprende que el empleo del citrato de fentanilo transmucosa mostró eficacia para el manejo de las crisis de dolor irruptivo oncológico, de manera que los pacientes experimentaban una notable satisfacción general con la terapia, así como con su facilidad de uso y grado de control analgésico, lo cual presenta continuidad con trabajos similares recientemente publicados (19-22). Adicionalmente, y considerando la importancia de la patología y del tratamiento prescrito, se podría valorar la realización a más largo plazo de este tipo de estudios con el objetivo de reevaluar en práctica clínica habitual la persistencia del efecto a corto plazo evidenciado, en relación con las distintas medidas de desenlace referidas por los pacientes y los profesionales sanitarios (23).

Finalmente, podemos concluir que el tratamiento con citrato de fentanilo transmembrana para el manejo de las crisis de dolor irruptivo produjo una mejora notable en todas las variables estudiadas, especialmente en cuanto a la facilidad de uso y el grado de control analgésico logrado, lo cual es la principal aportación del estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

- Escobar Álvarez Y, Rodríguez Sánchez CA, Caballero Martínez F, Recuero Cuervo V, Camps Herrero C. Professional survey on knowledge and clinical patterns of pain management in Spanish medical oncology. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(12):819-24. DOI: 10.1007/s12094-010-0603-8.
- Jara C, del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):97-107.
- van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-1090.e9. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
- Mercadante S, Gatti A, Porzio G, Lo Presti C, Aielli F, Adile C, et al. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):963-8. DOI: 10.1185/03007995.2012.683112.
- Manirakiza A, Irakoze L, Manirakiza S, Bizimana P. Efficacy and Safety of Fentanyl Compared With Morphine among Adult Patients with Cancer: A Meta-Analysis. *East African Heal Res J*. 2020;4(1):8-16. DOI: 10.24248/eahrj.v4i1.617.
- Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M. 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(4):588-601. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.04.007.
- Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson JD, Shir Y, Zimmermann C, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol*. 2016;23(2):96-108. DOI: 10.3747/co.23.2865.
- Cánovas Martínez L, Rodríguez Rodríguez AB, Castro Bande M, Arvizu LP, Soto CL, Román Nuñez R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19(6):318-24.
- Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. 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(1):38-44. DOI: 10.1054/jpai.2002.27136.
- Husic S, Imamovic S, Matic S, Sukalo A. Characteristics and Treatment of Breakthrough Pain (BtCP) in Palliative Care. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2017;71(4):246-50. DOI: 10.5455/medarh.2017.71.246-250.
- Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs*. 2017;77(7):747-763. DOI: 10.1007/s40265-017-0727-z.
- Fallon M, Reale C, Davies A, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, et al. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: A multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol*. 2011;9(6):224-31. DOI: 10.1016/j.suponc.2011.07.004.
- Mercadante S, Ferrera P, Adile C, Casuccio A. Fentanyl buccal tablets for breakthrough pain in highly tolerant cancer patients: Preliminary data on the proportionality between breakthrough pain dose and background dose. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):464-9. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.12.010.
- Dietrich E, Gums JG. Intranasal fentanyl spray: a novel dosage form for the treatment of breakthrough cancer pain. *Ann Pharmacother*. 2012;46(10):1382-91. DOI: 10.1345/aph.1R069.
- Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(3):460-5. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.12.002.
- Messina J, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs of Today*. 2008;44(1):41-54. DOI: 10.1358/dot.2008.44.1.1178469.
- Mercadante S, Gatti A, Porzio G, Lo Presti C, Aielli F, Adile C, et al. Dosing fentanyl buccal tablet for

- breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):963-8. DOI: 10.1185/03007995.2012.683112.
18. Ashburn M, Fine P, Stanley T. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: A case report. *Anesthesiology.* 1989;71:615-7. DOI: 10.1097/00000542-198910000-00026.
 19. 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(4):573-80. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.09.009.
 20. Jandhyala R, Fullarton J. Various formulations of oral transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain: An indirect mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2012;2(2):156-62. DOI: 10.1136/bmjspcare-2011-000139.
 21. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(8):611-6. DOI: 10.1093/jnci/90.8.611.
 22. Burton AW, Driver LC, Mendoza TR, Syed G. Oral transmucosal fentanyl citrate in the outpatient management of severe cancer pain crises: a retrospective case series. *Clin J Pain.* 2004;20(3):195-7. DOI: 10.1097/00002508-200405000-00011.
 23. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;(1).