

L'entredose morphinique dans les douleurs cancéreuses

Chez le patient cancéreux, le traitement de la douleur par opiacés est actuellement bien codifié. Autant une bonne titration est importante dans l'instauration du traitement de fond, autant il est important de bien maîtriser l'usage de l'entredose morphinique en cas de douleur aiguë. Le présent article développe ces deux aspects complémentaires du traitement de la douleur cancéreuse. Egalement, il aborde l'usage du fentanyl à action rapide, introduit de façon fracassante dans les pays anglo-saxons et disponible depuis peu chez nous.

PRÉTEST		
	VRAI	FAUX
1. L'entredose morphinique n'est indiquée qu'en cas d'échec durable et confirmé du traitement de fond;	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. L'entredose peut être une molécule identique ou différente de celle du traitement de fond;	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Le fentanyl à délivrance rapide va progressivement supplanter les morphiniques d'usage courant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Réponses ici.		

Pour lutter contre les douleurs cancéreuses, un traitement antalgique de palier 1 - classification de l'OMS (Paracétamol, Acide acétylsalicylique) ou de palier 2 (Codéine, Tramadol ...) se révèle fréquemment inadéquat. Le passage à des opioïdes analgésiques puissants de classe 3 est alors de mise, et une couverture de 24 heures est indispensable. Mais des compléments ou entredoses s'avèrent souvent nécessaires.

Le traitement opiacé de fond

L'apparition de nouvelles galéniques à longue durée d'action (slow release) a simplifié le traitement morphinique de fond et augmenté la compliance et le confort du patient. Il est maintenant possible de bénéficier d'une diffusion continuée de l'opiacé par la prise de comprimés oraux toutes les 12 heures ou par l'application de patchs cutanés à remplacer toutes les 72 heures.



Modalités de prescription

La prescription d'un traitement morphinique de fond obéit à deux règles d'or:

- l'instauration d'un traitement morphinique doit obéir de manière rigoureuse à la **règle de la titration**. On entend par cette dernière la recherche par augmentation (ou diminution) progressive de la dose optimale d'opiacé. L'expérience clinique en soins palliatifs a bien montré qu'une dose standard ne peut être déterminée à l'avance et qu'il est nécessaire de la personnaliser pour chaque patient. Le but est d'éviter deux écueils, celui du sous-dosage et du contrôle insuffisant de la douleur, et, à l'opposé, celui du surdosage et des risques liés à une intoxication morphinique.
- Quel que soit le mode d'administration choisi et sauf contre-ordre médical, le patient devra observer un **strict respect du dosage et de l'horaire** définis par le médecin pour son traitement, «même s'il n'a plus mal».

Dans la pratique quotidienne, on débutera toujours un traitement opiacé par des doses faibles, ensuite le médecin traitant augmentera la dose progressivement, jusqu'à l'obtention d'une antalgie satisfaisante. Une fois le traitement de fond bien établi, il n'est pas rare qu'il faille, à nouveau par la suite, le réadapter, le 'retitrer'. Le traitement morphinique de fond n'est donc pas immuable, en raison notamment de l'évolution même de la maladie cancéreuse.

Molécules disponibles

En soins palliatifs de première ligne, les **opiacés les plus utilisés** sont la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl. Ils sont classés dans le palier trois de l'échelle de l'OMS et ont la particularité d'être des agonistes purs des récepteurs μ opioïdes et sont donc sans effet plafond. Citons:

- les patches de fentanyl à remplacer toutes les 72 heures ;
- les comprimés de morphine, d'oxycodone et d'hydromorphone à libération retardée à prendre toutes les 12 heures ;
- l'association oxycodone-naloxone qui se présente sous forme de comprimé à prendre toutes les 12 heures. L'ajout de naloxone a pour but de réduire l'action constipante des opiacés, mais a, pour conséquence, d'induire à dose élevée un «plafonnement» de l'effet. Une posologie supérieure à 80 mg d'oxycodone/40 mg de naloxone par 24H est de ce fait déconseillée.

ABSTRACT

In cancerous patient, the treatment of the pain by opioids is currently well codified. The article presents the basic criteria of the joint use of long-acting opioids for basal treatment and immediate-release opioids for treatment of painful peaks. The use of recently marketed fast delivery fentanyl is also presented.

Keywords: pain, opioids analgesics, opioids;

RÉSUMÉ

Chez le patient cancéreux, le traitement de la douleur par opiacés est actuellement bien codifié. L'article rappelle les critères de base de l'usage conjoint des opiacés à longue durée d'action pour le traitement de fond et des entredoses pour traiter les pics douloureux. L'usage du fentanyl à délivrance rapide récemment commercialisé est également présenté.

Mots-clés: douleur, analgésiques morphiniques, opioïdes.



L'entredose

Lorsque le patient cancéreux est sous un traitement opiacé continu, l'apparition de douleurs nociceptives aiguës implique l'ajout d'une dose d'opiacé à action rapide (immediate release). C'est l'entredose, également dénommée interdose.

Ces suppléments sont administrés de manière discontinue, suivant les besoins du patient. Il s'agit donc d'un traitement qui se donne «à la demande du patient» et non à heures fixes.

Il existe au sein des soins palliatifs une longue tradition d'une telle utilisation séquentielle de la morphine, pour lutter contre les crises douloureuses, car la gestion des symptômes pénibles y est un objectif premier et la douleur une urgence médicale.

L'utilisation de l'entredose et les principaux repères facilitant la compréhension de sa prescription sont rappelés ci-dessous.

1. Le **calcul de l'entredose** se fait suivant des règles bien codifiées. Celles-ci sont explicitées dans le chapitre suivant.
2. La **prescription de l'entredose** devra être prévue de manière proactive, **dès l'instauration d'un traitement morphinique de fond**, puisque des pics douloureux sont toujours susceptibles de se présenter. La réponse première et planifiée face à une douleur aiguë sera ainsi la prise d'une entredose. Durant la phase de titration du traitement de fond, l'utilisation de l'entredose offre donc un avantage important puisqu'elle permet d'initier un traitement de fond faiblement dosé, évitant ainsi un surdosage, tout en offrant une maîtrise satisfaisante de la douleur.
3. Des **douleurs paroxystiques répétées** témoignent souvent de la nécessité d'**augmenter la dose du traitement de fond**. Classiquement, la prise de 3 à 4 entredoses sur une période de 24 heures est interprétée comme un signal pour augmenter le taux de traitement de fond d'opiacé d'environ 30%. Il ne faut cependant pas se précipiter. En effet, grâce à l'emploi de l'entredose, il est possible, sans que le patient n'en souffre, d'étaler notre évaluation du besoin journalier en opiacé de fond (titration), sur une période de quelques jours. Cette procédure est particulièrement judicieuse pour éviter le surdosage lors de l'utilisation des opiacés à longue demi-vie tels que les patches de fentanyl. Il arrive même que certains patients réclament, quel que soit le dosage du traitement de fond, le recours répété à l'entredose et s'en trouvent bien.
4. Le **délai entre deux prises d'entredose** doit être déterminé par le médecin. Il sera habituellement de 4 heures eu égard à la durée d'action des opiacés à libération immédiate. Face à des crises intenses, le médecin pourra raccourcir ce délai à deux heures.
5. Cette **utilisation à la demande**, mais «calibrée» de l'entredose morphinique permet au patient de davantage **cogérer sa douleur**. A domicile, il est pour cela nécessaire de bien en informer le patient et son entourage et de faire tenir un registre des entredoses utilisées.
6. Pour **éviter des douleurs provoquées**, que ce soit par des manipulations, par l'administration de certains soins, par des transports..., l'entredose pourra être **prescrite de manière préventive**. Il faut dans ce cas se baser sur un délai de 30 à 60 minutes pour les opiacés à prise orale et de 20 minutes pour les opiacés injectés par voie parentérale.
7. N'oublions jamais de **nous enquérir constamment de la douleur ressentie** par le patient. En cas de persistance malgré un traitement combiné d'opiacés (traitement de fond + entredose), il faut réévaluer l'existence de diverses étiologies surajoutées, telles que les douleurs neuropathiques, les douleurs osseuses, les inflammations et infections diverses, la présence de plaies, d'un fécalome... Ces conditions demandent un traitement spécifique non morphinique et parfois étiologique.
8. Enfin, ne négligeons pas l'importance de la **souffrance morale** sur le ressenti de la douleur.

1. OPIACÉS DE PALIER TROIS À USAGE DE TRAITEMENT DE FOND
a. Patch transcutané à changer toutes les 72 heures: - Fentanyl: <i>Durogesic</i> ®, <i>Matrifen</i> ®, <i>Fentanyl Teva</i> ® (12.5, 25, 50, 75, 100 µg/h)
b. Comprimé à prendre toutes les 12 heures: - Morphine: <i>MS Contin</i> ®, <i>Morphine Teva</i> ® (10, 30, 60 et 100 mg) - Oxycodone: <i>Oxycontin</i> ® (5, 10, 20 et 80 mg) - Oxycodone + Naloxone: <i>Targinact</i> ® (5, 10, 20 et 40mg) - Hydromorphone: <i>Palladone Slow Release</i> ® (4, 8, 16 et 24mg) - Méthadone: <i>Mephenon</i> ® (réservé au praticien expérimenté)
c. Ampoule injectable pour diffusion parentérale sous pompe continue: - Chlorhydrate de Morphine (10, 20, 30 et 40 mg) - Oxycodone et Hydromorphone: (usage spécialisé)
2. OPIACÉS DE PALIER TROIS À USAGE D'ENTREDOSE
a. Comprimés: - Morphine: <i>MS Direct</i> ® (10 mg), <i>Oramorph</i> ® solution, les prescriptions magistrales - Oxycodone: <i>Oxynorm</i> ® (5, 10 et 20 mg) - Hydromorphone: <i>Palladone Immediate Release</i> ® (1.3 ou 2.6 mg) - Fentanyl: <i>Abstral</i> ® (100, 200, 300, 400 et 800 µg. Max 800 µg par prise)
b. Spray nasal: - Fentanyl: <i>Instanyl</i> ® (50, 100 et 200 µg. Max 200 µg par prise)
c. Ampoule pour injection parentérale: - Morphine: <i>Chlorhydrate de Morphine Ampoules</i> (10, 20, 30, 40 mg) - Oxycodone: <i>Oxynorm</i> ® Ampoules (usage spécialisé) - Hydromorphone: <i>Palladone</i> ® Ampoules (usage spécialisé)

Tableau 1
Opiacés de palier trois disponibles en Belgique

Équianalgésie et calcul de l'entredose

Molécules identiques

Lorsque l'opiacé de fond et l'entredose sont des molécules identiques, la valeur d'une entredose était historiquement déterminée en calculant le sixième ou le douzième du taux morphinique de base de 24 h. La tendance actuelle est de choisir une valeur d'entredose proche du sixième quand cette dernière est faible et du dixième quand cette dernière est élevée. Chez l'adulte, la dose minimale est généralement équivalente à 5 mg de morphine orale. La pratique journalière, confortée par des études, a démontré que cette technique de calcul d'entredose était sans danger de surdosage^{1,2}. Un calcul d'équianalgésie devra néanmoins être réalisé à chaque fois que l'on choisira une entredose sous un autre mode d'administration que celle du taux de base.

La règle de conversion est la suivante:

- le ratio morphine sous-cutanée par rapport à la morphine orale est de 1÷2 ;
- le ratio morphine intraveineuse par rapport à la morphine orale est de 1÷3.

Exemple: 30 mg de Morphine P.O. = 15 mg de Morphine S.C. = 10 Mg de Morphine I.V.

NB: Le ratio entre les différentes voies parentérales et la voie orale est spécifique à chaque opiacé.



Molécules différentes

Lorsque l'opiacé de fond et l'entredose sont des molécules différentes, le calcul s'avère plus compliqué et nécessite une bonne connaissance de l'équianalgésie. Les opiacés agonistes purs des récepteurs μ (OMS-palier 3) ont tous, malgré une puissance-dose différente, une capacité antalgique identique et comparable à l'opiacé de référence qu'est la morphine. Il suffit d'adapter la dose d'une de ces molécules par rapport à une autre molécule pour obtenir une puissance antalgique identique. C'est l'équianalgésie.

Le calcul d'équianalgésie entre les morphiniques dépend essentiellement de deux paramètres: l'affinité au récepteur, qui détermine la notion de «puissance» et la biodisponibilité de chacune de ces molécules. Les règles de conversion entre les opiacés de classe 3 communément reconnues sont:

- pour l'oxycodone orale par rapport à la morphine orale, le ratio est de $1 \div 2$;
- pour l'hydromorphone orale par rapport à la morphine orale, le ratio est de $1 \div 7,5$;
- pour le fentanyl transdermique par rapport à la morphine orale, le ratio est de $1 \div 100$.

Exemple 1: 60 mg de morphine orale = 30 mg d'Oxycodone orale = 8 Mg d'hydromorphone orale = Fentanyl transdermique 25 μ g/heure³.

Exemple 2: Si un patient reçoit un comprimé d'hydromorphone Slow Release de 8 mg deux fois par jour, en cas de crise douloureuse, l'entredose d'hydromorphone Immediate Release sera située entre 1,6 mg et 2,7 mg, soit un comprimé de 2,6 mg l.R

Exemple 3: Si un patient reçoit un patch transcutané de fentanyl à la dose de 75 μ g/H, l'entredose calculée sous forme d'Oxycodone orale sera située entre 6 mg et 10 mg. Si le praticien opte pour une injection de morphine sous-cutanée, l'entredose à donner sera alors située entre 9 mg et 15 mg.

Il apparaît clairement que l'utilisation de différentes substances opioïdes rend ce calcul complexe. C'est la raison pour laquelle des grilles de calcul ont été proposées et un logiciel de calcul, Orthodose®, a été créé. Ce dernier a été conçu afin de faciliter le bon usage de l'entredose en pratique de première ligne, en particulier lorsque plusieurs molécules, et plusieurs voies d'administration différentes entrent en jeu.

Remarques

- Des variabilités inter-individuelles nécessitent parfois une adaptation de l'entredose.
- Les comprimés contenant l'association oxycodone-naloxone ont un ratio identique à l'oxycodone seule dans le calcul d'équianalgésie du traitement de 24H. Ils ne peuvent, par contre, jamais être utilisés contre les pics douloureux .
- Certains auteurs proposent un ratio oxycodone orale versus morphine orale de $2 \div 1,5$ ^[4] au lieu de $2 \div 1$.

Morphine en mg									Oxycodone en mg			Hydromorphone en mg			Fentanyl en µg/h
Morphine orale			Morphine sous-cutanée			Morphine intraveineuse			Oxycodone orale			Hydromorphone orale			Fentanyl transdermique
1÷1			1÷2			1÷3			1÷2			1÷7,5			1÷100
Dose par 24h: MS Contin	Entre-dose PO: MS Direct		Dose par 24h	Entre-dose SC		Dose par 24h	Entre-dose IV		Dose par 24h: Oxycotin	Entre-dose: Oxynorm		Dose par 24h: Palladone	Entre-dose: Palladone I.R.		Dose pour Patch 72h: Durogesic
	1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6	
20	2	3.3	10	1	1.7		0.7	1.1	10	1	2.5		0.3	0.4	
30	3	5	15	1.5	2.5	10	1	1.7	15	1.5	2.5		0.4	0.7	12
40	4	6.7	20	2	3.3	15	1.3	2.2	20	2	3.3		0.5	0.9	
60	6	10	30	3	5	20	2	3.3	30	3	5	8	0.8	1.3	25
80	8	13.3	40	4	6.7	30	2.7	4.4	40	4	6.7		1.1	1.8	
90	9	15	45	4.5	7.5	30	3	5	45	4.5	7.5	12	1.2	2	37.5
100	10	16.7	50	5	8.3	35	3.3	5.6	50	5	8.3		1.3	2.2	
120	12	20	60	6	10	40	4	6.7	60	6	10	16	1.6	2.7	50
160	16	26.7	80	8	13.3	50	5.3	8.9	80	8	13.3		2.1	3.6	
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	9	15	24	2.4	4	75
200	20	33.3	100	10	16.5	70	6.7	11.1	100	10	16.7		2.7	4.4	
240	24	40	120	12	20	80	8	13.3	120	12	20	32	3.2	5.3	100

Tableau 2

Table d'équianalgésie avec calcul d'entredose morphinique chez l'adulte.

Le fentanyl à délivrance rapide

Le fentanyl, opiacé agoniste pur des récepteurs μ , présente deux particularités qui le différencient des autres opiacés du palier 3, à l'exception de la méthadone:

- une lipophilie qui lui procure donc une bonne absorption par les voies transcutanée et transmuqueuse. La voie transcutanée a permis le développement de patches à délivrance prolongée pour le traitement de fond. Evitant le passage hépatique, la voie transmuqueuse a permis le développement de comprimés sublinguaux et de sprays nasaux à délivrance rapide.
- une élimination qui se fait principalement au niveau hépatique via le cytochrome P3A4, avec métabolites inactifs. Moins de 10% de son élimination se fait par voie rénale, ce qui fait du fentanyl un choix pertinent en cas d'insuffisance rénale.

Indication

Le fentanyl à action rapide est utilisé exclusivement dans les accès douloureux paroxystiques chez le patient souffrant d'une maladie cancéreuse. Il s'agit donc d'un traitement d'appoint (entredose) au traitement opiacé de fond.

Contre-indications

- Douleur d'origine non cancéreuse
- Traitement morphinique de fond instauré depuis moins d'une semaine
- Dosage du traitement morphinique de fond inférieur à l'équivalent de 60 mg de morphine orale par 24 H.
- Patient de moins de 18 ans

Mode de prescription

Contrairement à l'usage habituel des entredoses morphiniques, la prescription du fentanyl à délivrance rapide exige d'avoir recours à sa titration... Il ne s'agit donc plus de calculer une valeur d'entredose en fonction de la dose totale d'opiacés administrés par 24 heures! Il faudra pour chaque patient et pour chaque type de fentanyl à délivrance immédiate débiter par la dose la plus faible disponible. Le dosage efficace d'entredose ne sera donc connu, comme pour toute titration, qu'après administration de dosages graduels et progressifs face aux pics douloureux... Il sera propre à chaque patient. De plus, il n'existe pas de corrélation de dose entre les différents traitements de fentanyl. Il faudra donc repartir «à zéro», c'est-à-dire à partir de la plus petite dose, lors du passage d'une forme de fentanyl à l'autre.

Pour une meilleure compréhension des schémas de titration, il faut considérer qu'avec le fentanyl à action rapide, une entredose peut être composée d'une ou deux doses de fentanyl, séparées de 10 minutes (pour l'Instanyl®) à 30 minutes (pour l'Abstral®).

Titration du comprimé sublingual

Dans le cas de l'Abstral®, un premier comprimé sublingual de la dose la plus faible, en l'occurrence 100 µg de fentanyl, est administré lors de l'apparition d'une douleur aiguë. Si celle-ci n'a pas cédé endéans les 15 à 30 minutes, un deuxième comprimé doit être pris, selon un dosage fixé par un schéma de titration spécifique à l'Abstral® (cf. [tableau 3](#)). La prise du premier comprimé, suivi éventuellement du second constitue ensemble une seule entredose de fentanyl. Un délai de 4 heures devra être respecté avant de pouvoir bénéficier d'une nouvelle entredose. Le premier comprimé de cette nouvelle entredose sera, d'une valeur équivalente à l'entredose précédente, et donc, éventuellement, à la somme de deux comprimés. Si cette nouvelle administration d'entredose n'est pas suffisamment efficace, un deuxième comprimé pourra être donné, 15 à 30 minutes après. Le dosage de ce nouveau comprimé est spécifié dans le schéma de titration du [tableau 2](#).

L'entredose d'Abstral® ne peut dépasser 800 µg de fentanyl. La fréquence maximale d'entredoses d'Abstral® est de 4 par jour. Si cela ne suffit pas, une augmentation du traitement de fond est à envisager.

Dosage en µg du premier comprimé sublingual d'Abstral®	Dosage en µg du second comprimé sublingual d'Abstral®
A prendre lors d'un pic douloureux paroxystique	A prendre en supplément, 15 à 30 minutes après le premier comprimé, si la douleur ne cède pas
100 µg	100 µg
200 µg	100 µg
300 µg	100 µg
400 µg	200 µg
600 µg	300 µg
800 µg	-

Tableau 3
Table de titration
de l'Abstral®



Titration du spray nasal de fentanyl

Lors de l'utilisation de l'Instanyl®, lors d'un pic douloureux, une première pulvérisation (dans une seule narine) du spray le moins puissant, en l'occurrence celui à 50µg de fentanyl par dose, est à administrer. Si la douleur ne cède pas endéans les 10 minutes, une deuxième pulvérisation de ce même spray, et donc à la même dose, peut être prise. Un délai de 4 heures minimum devra être respecté avant de pouvoir bénéficier d'une nouvelle entredose avec un maximum de 4 par journée. Si le patient a eu besoin de 2 pulvérisations de 50 µg par entredose à plusieurs reprises, alors le médecin pourra alors judicieusement augmenter la puissance du spray à 100 µg. Le patient sera toujours autorisé à prendre une deuxième pulvérisation si la douleur ne cède pas après 10 minutes, pour un total cette fois-ci de 200 µg de fentanyl par entredose. Le maximum de fentanyl nasal par entredose est de 400 µg. Le nombre maximal d'entredoses est de 4 par jour. Si cela ne suffit pas, une augmentation du traitement de fond est à envisager.

Coût

Le fentanyl transmuqueux présente un surcoût important dont il faut tenir compte. En Belgique, n'étant pas remboursée, la boîte de 10 comprimés d'Abstral® est vendue à 72 € et le spray de 10 doses d'Instanyl® à 105 €, ce qui rend ces molécules pratiquement inabordables pour la toute grande majorité de nos patients.

En Belgique

Dans les pays anglo-saxons, l'entredose au fentanyl s'est taillé une place remarquable en particulier dans la presse spécialisée. Dans notre pratique belge, eu égard à son coût et la nécessité d'une période de titration, il n'apparaît pas comme un premier choix. Sa rapidité d'action, estimée entre 5 et 15 minutes, comparée aux autres substances opioïdes à prise orale ne semble pas un argument décisif en pratique courante⁵. Cependant, les Anglo-Saxons, dans ce qu'ils définissent comme étant le «breakthrough pain syndrom», insistent sur l'existence, chez certains patients, de pics douloureux intenses apparaissant en quelques minutes pour disparaître endéans les 10 à 15 minutes. Pour ces patients, le fentanyl transmuqueux est une alternative aux entredoses par injections parentérales d'opiacés. Il faut également considérer son intérêt dans l'insuffisance rénale. Pour y voir plus clair, des études complémentaires pourront utilement approfondir et affiner ces réflexions.

Conclusion

Les nouvelles galéniques à longue durée d'action ont augmenté considérablement le confort du patient et simplifié la prescription et l'administration des opiacés.

Pour les paroxysmes douloureux, l'entredose d'opiacé s'impose. L'existence de molécules différentes nécessite une bonne connaissance de l'équianalgésie. Le calcul sera facilité par l'utilisation de tableaux et/ou du logiciel Orthodose.

L'usage du fentanyl à action rapide exige du médecin une nouvelle approche vu la nécessité de titration de l'entredose.

En pratique, nous retiendrons

- 1** Le traitement morphinique (M+) de fond est débuté à faible dose pour être progressivement augmenté selon la nécessité. Il peut toujours être réadapté ensuite.
- 2** L'entredose M+ est à prescrire dès l'instauration du traitement de fond. Elle se prend à la demande (≥ 4 h de délai entre chaque prise) ou préventivement (30 min) avant des soins douloureux.
- 3** La valeur de l'entredose est de ≥ 5 mg de M+ orale. Elle vaut $1/6^e$ à $1/10^e$ de la dose de 24h du traitement de fond.
- 4** Les équivalences suivantes sont de mise pour 30 mg de M+ orale: 15 mg de M+ SC, 10 mg de M+ IV, 15 mg d'oxycodone orale, 4 mg d'hydromorphone orale, $12,5\mu\text{g/h}$ de fentanyl transdermique.
- 5** Le fentanyl à délivrance rapide (co. Sublingual ou spray nasal) nécessite une titration propre. Il n'existe pas d'équivalence de dose, ni avec les autres M+, ni entre les 2 formes.
- 6** Lorsque 3 ou 4 entredoses par 24h deviennent nécessaires, il faut alors augmenter la dose du traitement de fond (généralement de 30%, mais de façon progressive).

La Rédaction

BIBLIOGRAPHIE

1 Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Mangione S, Casuccio A. The use of opioids for breakthrough pain in acute palliative care unit by using doses proportional to opioid basal regimen. *Clin J Pain*. 2010;26:306-9.

2 Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Bianchi M, Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manag* 2004;27:352-9.

3 Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. American Pain Society. Sixth edition. 2008.

4 Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University. Chap. 10.1.6. Press. Fourth edition. 2010.

5 Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011;112:693-702.