

Terapia del dolore severo e dipendenza in Italia: il ruolo di FeDerSerD

*Pietro Fausto D'Egidio, Felice Nava, Guido Faillace, Marco Riglietta, Alfio Lucchini
Gruppo di lavoro nazionale FeDerSerD "Terapia del dolore e dipendenze"*

Introduzione

Il mandato istituzionale dei Ser.D. individua, tra gli altri, l'impegno per prevenire e/o trattare la dipendenza da oppiacei, anche se indotta dall'uso terapeutico dei farmaci contro il dolore.

Fino ad oggi i Ser.D. si sono occupati quasi esclusivamente della presa in carico dei malati per uso di droghe illegali, ed in particolare di eroina.

Oggi lo scenario dei problemi correlati all'uso di sostanze sta cambiando rapidamente e radicalmente ed i Ser.D. devono essere pronti ad affrontare il tema della prevenzione e del trattamento della dipendenza da oppiacei conseguente all'uso di farmaci per la terapia del dolore.

In questo senso i medici e le equipe multi professionali dei Ser.D., forti dell'enorme esperienza accumulata negli ultimi decenni nel campo del trattamento della dipendenza da eroina, sono impegnati a poter essere in grado di gestire il tema della prevenzione e del trattamento della dipendenza da oppiacei per il trattamento del dolore. Il contributo dei medici dei Ser.D. nella terapia del dolore è, perciò, duplice: da un lato prevenire e trattare le diverse forme di dipendenza che possono insorgere nei soggetti in trattamento per la terapia del dolore e dall'altra contribuire ad accrescere la cultura del "trattamento del dolore" nel nostro Paese, abbattendo lo stigma ed i fantasmi ideologici che individuano erroneamente la terapia oppiacea per il dolore come strumento terapeutico estremo ed a forte rischio per lo sviluppo di forme di dipendenza, anche gravi.

Non c'è dubbio che in Italia la terapia del dolore severo è stata profondamente condizionata da un approccio "culturale" della classe medica che ha rifiutato l'uso dei farmaci oppiacei anche quando il loro uso era appropriato, tale da relegare il nostro Paese agli ultimi posti al mondo per diffusione della terapia antidolorifica con oppiacei. D'altra parte negli USA l'uso "indiscriminato" degli oppiacei painkiller ha determinato delle conseguenze negative come testimoniato dai seguenti numeri: 259 milioni di prescrizioni di farmaci oppiacei per la cura del dolore nel 2012; 20% dei pazienti con sindromi dolorose per cause non neoplastiche trattati con farmaci oppiacei; 165.000 persone decedute per overdose da oppiacei prescritti tra il 1999 e il 2014 [CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain, MMWR March 15, 2016] (23). In Italia, di contro, ci troviamo in una condizione diametralmente opposta, non tanto per un utilizzo appropriato dei suddetti farmaci quanto dal fatto che l'uso dei farmaci oppiacei per il dolore è molto poco diffusa. Per lunghi anni i pazienti sono stati lasciati "in un letto di dolore". Da alcuni anni con l'avvento della legge 38 del 15 marzo 2010, sta cambiando in maniera positiva l'approccio e il trattamento della terapia del dolore severo, in particolar modo con l'uso di farmaci agonisti del recettore mu degli oppiacei.

In questo senso la classe medica italiana sarebbe nella condizione di mettere in atto un sostegno alla promozione etica e deontologicamente corretta della terapia con farmaci oppiacei supportandola con una serie di interventi utili ad evitare la deriva che si è verificata negli USA e nello stesso tempo essere in grado di supportare, anche attraverso l'aiuto dei Ser.D., azioni di prevenzione e di trattamento di forme di dipendenza iatrogena da oppiacei.

Più in generale non c'è dubbio che i pazienti trattati con farmaci oppiacei per il dolore e gli specialisti prescrittori (centri per la terapia del dolore, anestesisti - rianimatori, ortopedici, neurologi ecc.) potranno ricevere un grande contributo dagli specialisti dei SerD che potranno aiutarli ad inquadrare nei pazienti la presenza di fattori di vulnerabilità in grado di favorire lo sviluppo di forme anche gravi di dipendenza ed eventualmente prendere in carico i pazienti che hanno sviluppato dipendenza.

A questo proposito non c'è dubbio che molti pazienti in terapia con farmaci oppiacei per un dolore severo correlato a diverse patologie, non solamente quella neoplastica, guariscono da quest'ultima, non hanno più dolore, ma continuano ad usare oppiacei per la dipendenza residua che con il tempo rappresenterà per loro e la Società il problema sanitario più importante. Non c'è dubbio che, per questa tipologia, i pazienti dovrebbero essere:

- precocemente presi in carico dai Ser.D.;
- adeguatamente valutati e motivati al trattamento;
- disassuefatti;
- compensati sul piano farmacologico e comportamentale.

Con questo primo articolo FeDerSerD intende aprire un filone di ricerca, di formazione e di supporto all'intervento dei medici e delle equipe dei Ser.D. nel settore della terapia del dolore severo.

Discussione

Gli analgesici oppioidi rappresentano indubbiamente uno strumento terapeutico fondamentale nella terapia del dolore. Tuttavia come molte sostanze agenti sul sistema nervoso centrale, essi possono indurre il fenomeno della tolleranza, che consiste in una riduzione dell'effetto farmacologico al protrarsi della somministrazione di una stessa dose. Questo, in una parte vulnerabile di pazienti, trattati a lungo termine con tali farmaci e già recanti altri fattori di rischio, può essere alla base di comportamenti di abuso (1,2). Questi comportamenti non sono semplicemente collegati all'esposizione a farmaci oppioidi, ma dipendono anche da una complessa serie di fattori che possono essere di natura sia neurobiologica che contestuale e che possono portare alla perdita del controllo durante l'utilizzo del farmaco (3). Recenti dati epidemiologici e clinici dimostrano che solo una bassa percentuale di pazienti trattati con oppioidi per il dolore

cronico ha un rischio di sviluppare dipendenza, con un tasso di prevalenza simile a quella osservata nella popolazione generale, a patto che essi non presentino particolari fattori di vulnerabilità allo sviluppo di forme di dipendenza (4).

È per questa ragione che è importante identificare soggetti che sono potenzialmente a rischio e quindi sulla base di questi pianificare con gli specialisti del dolore delle adeguate strategie trattamentali. In questo senso gli autori americani hanno sviluppato strumenti per valutare il potenziale abuso da oppioidi, in quanto negli USA si è evidenziato un uso scorretto di questi farmaci (5). Diversamente, in Italia vi è un consumo maggiore di classi di analgesici diversi dagli oppiacei, come gli antiinfiammatori non steroidei (FANS). L'alto consumo di questi farmaci, utile in alcune situazioni cliniche, è dovuto sia alla possibilità di utilizzarli in automedicazione che dal bisogno di utilizzarli per i loro effetti antiinfiammatorio.

È noto come i fenomeni di abuso e uso improprio degli oppioidi analgesici abbia creato in alcuni Paesi un problema sanitario serio (6), tale da comportare gravi rischi di salute al paziente, dovuti al sovradosaggio, alle interazioni tra farmaci e a tutta una serie di conseguenze negative sul piano sociale, legale e comportamentale che una dipendenza da una qualsiasi sostanza psicoattiva può provocare (7,8).

Non c'è dubbio che i timori di poter contribuire al problema dell'abuso possono, di riflesso, indurre il personale sanitario ad una sorta di "oppiofobia" e ad essere meno propenso alla prescrizione, somministrazione e dispensazione di oppioidi analgesici, limitandone l'accesso ad un gran numero di pazienti che invece ne potrebbero realmente beneficiare (9-11).

Poiché la prevalenza e le conseguenze dell'autolimitazione da parte dei medici della prescrizione di farmaci oppiacei sono in aumento, sempre più frequentemente si chiede alla comunità medica e scientifica di saper bilanciare i costi ed i benefici del trattamento del dolore utilizzando specifici ed appropriati percorsi diagnostico terapeutici in modo da massimizzare il risultato terapeutico, ma al contempo minimizzare il rischio di abuso ed uso improprio.

Lo scopo di questo articolo è quello di presentare come le proprietà tecnologiche farmaceutiche che sono in grado di scoraggiare e di ridurre i fenomeni di abuso ed uso improprio, con un cenno particolare al rischio di esposizione accidentale pediatrica, che rappresenta un problema clinico degno della massima attenzione.

1. Preferire medicinali con formulazioni 'abuse deterrent'

Molto spesso per poter mettere in pratica l'abuso, il paziente deve manipolare il farmaco, estrarre il principio attivo ed usare vie di somministrazione alternative a quelle terapeutiche, come l'iniezione, l'inalazione o il fumo (12) che favoriscono l'insorgenza di effetti gratificanti che agiscono da rinforzo positivo.

Un approccio promettente nella gestione dei rischi della terapia con oppioidi è rappresentato dalle formulazioni farmaceutiche *abuse deterrent*. Le formulazioni *abuse deterrent* impediscono, o rendono molto complicata e scoraggiante, l'estrazione dell'oppioide dalla sua formulazione originale, rendendo il farmaco meno attrattivo o meno gratificante per l'abuso, ad esempio limitandone la biodisponibilità, o rendendo la somministrazione per vie alternative impraticabile (13).

2. Preferire confezioni che prevengono l'intossicazione accidentale nei bambini

I bambini, soprattutto quelli con una età inferiore a 6 anni, sono particolarmente suscettibili all'ingestione di farmaci, per la

curiosità tipica dell'età, perché possono scambiarsi per caramelle, e perché non sono consapevoli delle conseguenze. Inoltre i bambini sono più suscettibili all'avvelenamento poiché molte vie metaboliche non sono completamente "mature" e per le loro dimensioni corporee ridotte rispetto ad un adulto (14).

Uno studio ha provato che la prescrizione di farmaci per adulti è statisticamente correlata all'esposizione ed avvelenamento nei bambini (15).

È certamente opportuno ricordare ai pazienti di conservare il prodotto al di fuori della portata dei bambini, ma avere a disposizione un farmaco che sia dotato di un confezionamento a prova di bambino aumenta significativamente i margini di sicurezza del prodotto. Basterebbe che il farmaco oppioide fosse dotato di un confezionamento tale da rendere estremamente improbabile che un bambino possa aprire la confezione o accedere alla sostanza. Un esempio è rappresentato dai Rapid Onset Opioids (ROO) che hanno in alcuni casi un contenitore a prova di bambino da cui si deve estrarre il flacone immediatamente prima dell'uso (16). Diversi studi hanno dimostrato che queste confezioni contribuiscono ad una importante riduzione della mortalità infantile da avvelenamento accidentale (17,18). Inoltre, visto che l'avvelenamento avviene principalmente per ingestione (15), è evidente che la scelta di formulazioni orale, solide o liquide, sono intrinsecamente associate ad un maggior rischio di avvelenamento accidentale, rispetto a formulazioni che non sono deglutibili.

3. Preferire prodotti distinguibili, in caso di poli-prescrizione, per ridurre l'errore terapeutico non intenzionale

Gli errori terapeutici sono, per definizione, eventi estremamente pericolosi, anche potenzialmente letali, che possono essere evitati (19) e rappresentano un problema relativamente comune nella pratica clinica. Sono stati pubblicati molti studi sull'argomento che hanno studiato gli errori terapeutici nelle strutture sanitarie, ma pochi si sono soffermati sugli errori terapeutici che avvengono fuori le strutture sanitarie (20). Eppure i pazienti, spesso a domicilio, possono confondere i medicinali perché hanno confezioni o nomi o forme simili (21), a volte con conseguenze fatali (22).

Per il paziente, il confezionamento di un farmaco svolge la funzione fondamentale di identificare il medicinale in modo chiaro ed evidente. Il rischio che si crei confusione e che venga assunto il medicinale sbagliato aumenta nelle situazioni dove il paziente deve assumere più medicine, tutte sostanzialmente simili tra loro. Avere un oppioide analgesico che si differenzia rispetto ai diversi farmaci riduce questo rischio e contribuisce ad un suo uso più sicuro.

4. Evitare i farmaci a rilascio prolungato e preferire i farmaci a rilascio normale di principio attivo (p.a.)

Le recenti Linee Guida americane CDC (Centers for Disease Control and Prevention), rivolte ai medici di medicina generale e internisti che sono coloro che prendono in carico per primi i pazienti con dolore cronico raccomanda che, "quando viene iniziata la terapia con oppioidi per il dolore cronico, i medici devono cominciare con oppioidi a rilascio normale, invece di quelli a rilascio prolungato/long acting (ER/LA)" (23).

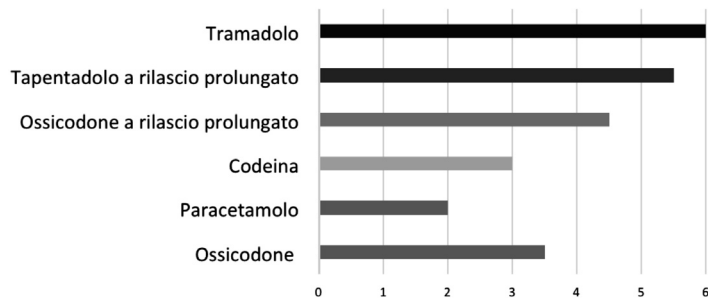
La FDA indica l'uso di oppioidi ER/LA, per la "gestione del dolore continuo e abbastanza grave da richiedere un trattamento quotidiano con oppioidi a lungo termine", "quando" le opzioni di trattamento alternative (oppioidi o non oppioidi a rilascio normale) sono inefficaci, non tollerate e comunque almeno dopo 1 settimana di trattamento con oppioidi a rilascio normale. Anche

in Italia i farmaci a lento rilascio a base di tapentadolo, ossicodone e ossicodone/naloxone sono indicati per il trattamento del dolore severo (RCP Targin e Palexia).

L'FDA osserva inoltre che gli oppioidi ER/LA sono appropriati solo per i pazienti tolleranti agli oppioidi, (60 mg di morfina per os/die o dosi equianalgesciche di altri oppioidi) per almeno 1 settimana. Questo perché, da un lato la terapia con farmaci a rilascio normale consente di controllare il dolore in tempi più brevi: con l'associazione di oppioidi e paracetamolo ad es., il sollievo dal dolore viene avvertito dal paziente già dopo 30' dalla somministrazione (24), mentre il lento rilascio impiega qualche giorno per raggiungere lo steady state. Dall'altro lato, il REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) (25) introduce nuove misure di sicurezza perché l'uso degli oppioidi a orari fissi è associato con una dose media totale giornaliera maggiore rispetto all'uso di oppioidi al bisogno a rilascio normale, con un potenziale rischio di aumento di effetti collaterali, accumulo e rischio di dipendenza (23).

Inoltre, i farmaci a rilascio prolungato non riescono a coprire bene l'arco delle 24h a causa dell'emivita troppo breve dei p.a. che li compongono e lasciano scoperte delle ore della giornata in cui il dolore cronico può ricomparire (26-30)). Questo può portare ad un uso scorretto dei farmaci ER/LA, ad esempio ad aumentare il dosaggio per aumentare la durata d'azione o ad aumentare il numero di somministrazioni giornaliere oltre le 2 prescritte dalla farmacocinetica: questi comportamenti possono provocare il rischio di accumulo di oppioide nell'organismo e potenzialmente aumentare gli effetti collaterali.

Emivita (ore)



5. Porre attenzione a situazioni che possono interferire con l'assorbimento del farmaco

L'assorbimento dei farmaci è legato, oltre che alle caratteristiche intrinseche del p.a., alle condizioni del paziente, alla via di somministrazione e alla forma farmaceutica con cui il p.a. viene veicolato nell'organismo. Questo ragionamento è ancora più importante quando si parla della classe degli oppiacei. Per evitare il rischio di abuso e di aumentati effetti collaterali o di iperalgesia dovuta ad eccessivo dosaggio, è necessario che il clinico valuti attentamente le tre caratteristiche da cui dipende l'assorbimento.

Un esempio è il fentanil nella forma farmaceutica a rilascio immediato (ROO – rapid onset opioid) che trova indicazione nel trattamento dei picchi di Breakthrough cancer Pain (BTcP). Il fentanil è una base debole, il cui assorbimento è funzione del pH: variando il pH da 7.7 a 6.6 aumenta di 10 volte il grado della forma ionizzata del fentanil e si riduce di 5 volte il coefficiente di permeabilità (31). La presenza di alterazioni del cavo orale come stomatiti e mucositi aumentano nel paziente oncologico, portando ad una potenziale variazione di assorbimento del fentanil. L'assunzione di chemioterapici o la radioterapia inducono

disfunzione delle ghiandole salivari e possono modificare il pH a livello della bocca (32). Un recente studio di farmacocinetica conferma che con il fentanil per via sublinguale, l'assorbimento è influenzato negativamente in pazienti oncologici con ipofunzione salivare (33). In queste condizioni cliniche, l'uso della via nasale per veicolare il fentanil potrebbe risultare più efficace e sicura, in quanto consente di somministrare una dose costante e riproducibile. Questo è confermato in particolare, dai dati pubblicati per FPSN (Fentanil Pectina Spray Nasale), che mostrano che dopo 3 anni il farmaco è in grado di controllare il BTcP senza necessità di modificare il dosaggio nel 70% dei pazienti (34).

Conclusioni

Gli analgesici oppioidi rimangono farmaci cardine nella terapia del dolore, tuttavia insieme alla loro efficacia e potenza, portano con sé dei rischi. È importante che il trattamento sia affidato a medici specialisti del dolore che sappiano massimizzare il risultato terapeutico e, al contempo, minimizzare i rischi. Alcuni dei rischi possono essere minimizzati efficacemente prediligendo l'uso di farmaci che sfruttano particolari proprietà tecnologiche farmaceutiche atte a ridurre i fenomeni di abuso. I rischi di abuso ed uso improprio possono essere gestiti preferendo formulazioni che scoraggiano l'abuso (*abuse deterrent*), mentre il pericolo di una intossicazione accidentale nei bambini può essere evitato con formulazioni non deglutibili o che rendono molto complicato l'accesso alla sostanza. Nel paziente poli-trattato, l'oppioide analgesico dovrebbe essere facilmente distinguibile dagli altri medicinali. Le formulazioni a rilascio normale sono da preferirsi per via della loro maneggevolezza. Infine bisognerebbe preferire formulazioni che non subiscono l'influsso di quelle condizioni del paziente che possono modificare l'assorbimento e gli effetti del farmaco.

Bibliografia

1. Passik S.D. (2009), "Issues in Long-term Opioid Therapy: Unmet Needs, Risks, and Solutions", *Mayo Clin Proc*, Jul, 84(7): 593-601.
2. Denisco R.A., Chandler R.K., Compton W.M. (2008), "Addressing the intersecting problems of opioid misuse and chronic pain treatment", *Exp Clin Psychopharmacol*, Oct, 16(5): 417-28.
3. Marenmani I., Gerra G., Ripamonti I.C., Mugelli A., Allegri M., Viganò R. et al. (2015), "The prevention of analgesic opioids abuse: expert opinion", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Nov, 19(21): 4203-6.
4. Leonardi C., Vellucci R., Mammucari M., Fanelli G. (2015), "Opioid risk addiction in the management of chronic pain in primary care: the addition risk questionnaire", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Dec, 19(24): 4898-905.
5. Cicero T.J., Inciardi J.A., Muñoz A. (2005), "Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004", *J Pain Off J Am Pain Soc*, Oct, 6(10): 662-72.
6. Dart R.C., Surratt H.L., Cicero T.J., Parrino M.W., Severson S.G., Bucher-Bartelson B. et al. (2015), "Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States", *N Engl J Med*, Jan 15, 372(3): 241-8.
7. Strassels S.A. (2009), "Economic burden of prescription opioid misuse and abuse", *J Manag Care Pharm JMCP*, Sep, 15(7): 556-62.
8. Garland E.L., Froeliger B., Zeidan F., Partin K., Howard M.O. (2013), "The Downward Spiral of Chronic Pain, Prescription Opioid Misuse, and Addiction: Cognitive, Affective, and Neuropsychopharmacologic Pathways", *Neurosci Biobehav Rev*, Dec, 37(10 0 2): 2597-607.

9. Weissman D.E. (1993), "Doctors, opioids, and the law: the effect of controlled substances regulations on cancer pain management", *Semin Oncol*, Apr, 20(2 Suppl 1): 53-8.
10. Hill C.S. (1993), "The barriers to adequate pain management with opioid analgesics", *Semin Oncol*, Apr, 20(2 Suppl 1): 1-5.
11. Lebovits A.H., Florence I., Bathina R., Hunko V., Fox M.T., Bramble C.Y. (1997), "Pain knowledge and attitudes of healthcare providers: practice characteristic differences", *Clin J Pain*, Sep, 13(3): 237-43.
12. Budman S.H., Grimes Serrano J.M., Butler S.F. (2009), "Can abuse deterrent formulations make a difference? Expectation and speculation", *Harm Reduct J*, 6: 8.
13. FDA/CDER (2015), *Guidance for Industry: Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling*.
14. World Health Organization. *World report on child injury prevention* [Internet]. WHO [cited 2016 Mar 7]. Available from: www.who.int/entity/violence_injury_prevention/child/injury/world_report/en/index.html.
15. Burghardt L.C., Ayers J.W., Brownstein J.S., Bronstein A.C., Ewald M.B., Bourgeois F.T. (2013), "Adult Prescription Drug Use and Pediatric Medication Exposures and Poisonings", *Pediatrics*, May 1, peds. 2012-978.
16. RCP PecFent [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=040328>.
17. Walton W.W. (1982), "An evaluation of the Poison Prevention Packaging Act", *Pediatrics*, Mar, 69(3): 363-70.
18. Rodgers G.B. (1996), "The safety effects of child-resistant packaging for oral prescription drugs. Two decades of experience", *JAMA*, Jun 5, 275(21): 1661-5.
19. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. *About Medication Errors* [Internet]. NCC MERP. 2014 [cited 2016 Mar 11]. Available from: www.nccmerp.org/about-medication-errors.
20. Lavon O., Ben-Zeev A., Bentur Y. (2014), "Medication errors outside healthcare facilities: a national poison centre perspective", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, Mar, 114(3): 288-92.
21. Berman A. (2004), "Reducing medication errors through naming, labeling, and packaging", *J Med Syst*, Feb, 28(1): 9-29.
22. Pakenham-Walsh N., Ana J. (2014), "Confusing drug packaging contributes to death of 15 children", *Lancet Glob Health*, Nov, 2(11): e634.
23. Centers for Disease Control and Prevention (2016), *Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain*.
24. Panerai A.E. (2009), "L'associazione a dose fissa ossicodone/paracetamolo nel trattamento del dolore cronico non neoplastico", *Trends Med*, 9(1): 27-35.
25. U.S. Food and Drug Administration C for DE and Information by Drug Class, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for Extended-Release and Long-Acting Opioids* [Internet] [cited 2016 Mar 11]. Available from: www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm.
26. RCP Contramal [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=028853>.
27. RCP Palexia [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=040422>.
28. RCP Oxycontin [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=034435>.
29. RCP Co-Efferalgan [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=038123>.
30. RCP Depalgos [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=035313>.
31. Streisand J.B., Zhang J., Niu S., McJames S., Natte R., Pace N.L. (1995), "Buccal absorption of fentanyl is pH-dependent in dogs", *Anesthesiology*, Mar, 82(3): 759-64.
32. Jham B.C., da Silva Freire A.R. (2006), "Oral complications of radiotherapy in the head and neck", *Braz J Otorhinolaryngol*, Oct, 72(5): 704-8.
33. Davies A., Mundin G., Vriens J., Webber K., Buchanan A., Waghorn M. (2016), "The Influence of Low Salivary Flow Rates on the Absorption of a Sublingual Fentanyl Citrate Formulation for Breakthrough Cancer Pain", *J Pain Symptom Manage*, Mar, 51(3): 538-45.
34. Taylor D., Radbruch L., Revnic J., Torres L.M., Ellershaw J.E., Perelman M. (2014), "A report on the long-term use of fentanyl pectin nasal spray in patients with recurrent breakthrough pain", *J Pain Symptom Manage*, Jun, 47(6): 1001-7.