



**Katri Hamunen**  
LT, vs ylilääkäri  
HYKS, ATEK, Kipuklinikka  
katri.hamunen[a]hus.fi



**Vesa Kontinen**  
dosentti, osastonylilääkäri  
HYKS, ATEK, Jorvin sairaala  
vesa.kontinen[a]helsinki.fi

# Opioidin vaihtaminen

**Opioidien väliset vaihtosuhteet ovat suuntaa antavia. Annokset on aina sovittava yksilöllisesti huomioiden potilaan ikä, yleistila ja muu lääkitys.**

## Miksi opioidia pitää vaihtaa?

Syy opioidin vaihtamiseen akuuttihoidossa on yleensä käytännöllinen: esimerkiksi leikkauksen tai akuutin sairauden yhteydessä potilaan normaalisti käyttämää opioidia ei voida annostella tavanomaista reittiä. Annostelureitin lisäksi joudutaan toisinaan vaihtamaan myös opioidi, jos potilaalla käytössä olevasta opioidista ei ole käytettävissä parenteraaliseen annosteluun soveltuvaa valmistetta.

Kroonisen kivun hoidossa opioidin ja/tai annostelureitin vaihto liittyy useimmiten analgeettisen tehon parantamiseen ja/tai haittavaikutusten

vähentämiseen (ns. opioidirotaatio<sup>1</sup>). Syöpäkivun hoidossa hyvin suuret opioidiannokset voivat olla epäkäytännöllisiä annostella ja vaihto toiseen opioidiin tai annostelureittiin voi olla tarpeen. Opioidien välillä on eroja reseptorisitoutumisessa, fysikokemiallisissa ja farmakokineettisissä ominaisuuksissa ja aktiivisten metaboliittien vaikutuksissa. Myös yksilöiden välillä on eroja opioidien farmakokinetiikassa, reseptoreissa, opioidimetaboliaan osallistuvissa entsyymeissä sekä kuljetusmolekyyleissä. Kliininen tutkimusnäyttö opioidirotaatiosta on kuitenkin toistaiseksi

**Taulukko 1. Suomessa tällä hetkellä käytössä olevat vahvat opioidit ja niiden antoreitit sekä oraalinen hyötyosuus**

Opioidi	Käytettävissä olevat antoreitit	Oraalinen hyötyosuus (vaihteluväli) (viite)
Fentanyyli	transdermaalinen, transmukosaalinen, iv, it, epid	
Buprenorfiini	sl, iv, im	60% (±10% SD) (17)
Hydromorfoloni	oraalinen	60% (29–95%) (18)
Metadoni	oraalinen	80% (±12% SD) (19)
Morfiini	oraalinen, iv, im, sc, epid, it	30% (15–65%) (20)
Oksikodoni	oraalinen, iv, im, sc	60% (±20% SD) (21, 22)
Selitykset lyhenteille: iv laskimonsisäinen, sc ihonalainen, im lihaksensisäinen, epid epiduraalinen, it intratekaalinen		

<sup>1</sup> Termiä opioidirotaatio on arvosteltu: laboratoriomalleissakin on ollut vaikeaa osoittaa epätäydellisen ristitoleranssin kehitystä eri opioideilla. Harvoin myöskään päädytään karusellimaisesti aikaisemmin käytettyyn opioidiin. Suomeksi voi olla luontevampaa puhua opioidin vaihtamisesta.

**Taulukko 2. Opioidin reitin vaihtaminen toiseksi.**

Opioidi	Vaihtosuhte (vaihteluväli)	Esimerkki	Huomautus
<b>Morfiini</b>			
po : iv/sc	3 : 1 (3 : 1 – 2 : 1)	100 mg po ≈ 30 mg iv 100 mg po ≈ 30–50 mg sc	Huomattava yksilöiden välinen vaihtelu (katso taulukko 1).
iv : sc	1:1	100 mg iv = 100 mg sc	
iv : epid	10 : 1	10 mg iv ≈ 1 mg epid	
epid : it	10 : 1	10 mg epid ≈ 1 mg it	
<b>Oksikodoni</b>			
po : iv/sc	2 : 1	100 mg po ≈ 50–60 mg iv	(22)
<b>Fentanyl</b>			
iv : td	1 : 1		(5, 6, katso teksti)

Selitykset lyhenteille: iv laskimonsisäinen, sc ihonalainen, epid epiduraalinen, it intratekaalinen, td transdermaalinen

**Käytännössä vaihdot eri opioideista lasketaan ensin oraaliseksi morfiiniksi, koska sille on vaihtokertoimia parhaiten saatavissa.**

melko vaatimatonta (1, 2). Silti palliatiivisen hoidon piirissä olevilla potilailla kertynyt kliininen kokemus tukee opioidin vaihtamista tarvittaessa yhtenä menetelmänä hankalien kiputilanteiden hoidossa. Myös siirtyminen suuresta systeemisestä opioidiannoksesta intratekaaliseen hoitoon parantaa usein kivun lievitystä ja samalla vähentää lääkityksen haittavaikutuksia.

Tässä kirjoituksessa käsitellään säännöllisesti annosteltavan opioidin annostelureitin vaihtamista tai lääkkeen vaihtamista toiseen vakiintunutta opioidiannosta käyttävällä potilaalla. Artikkelissa olevan tiedon taustaksi lukijalla odotetaan olevan perustiedot opioidien farmakodynamiikasta ja farmakokinetiikasta. Mukaan on otettu Suomessa yleisesti käytetyt vahvat opioidit (taulukko 1).

Lääkeaineen teho (efficacy) kuvaa sillä saavutettavissa olevan maksimivasteen suuruutta. Lääkevaikutuksen voimakkuus (potency) tarkoittaa pitoisuuteen, jolla lääkeaine kykenee aiheuttamaan tietyn vasteen. Teho ja voimakkuus eivät riipu toisistaan. Kipulääkkeen analgeettinen voimakkuus tarkoittaa annosta, joka tarvitaan määritellyn vasteen saavuttamiseksi. Ekvianalgesia viittaa kahden eri lääkkeen annoksiin, joilla saavutetaan samansuuruinen kivun lievitys. Aiheesta on käytettävissä hyvin vähän satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Näyttö opioidien vaihtosuhteista perustuu yleensä joko kerta-annostelututkimuksiin tai syöpäpotilailla tehtyihin avoimiin seurantatutkimuksiin tai tapausselostussarjoihin (2–4). Tutkimuksiin liittyy paljon ongelmakohtia: ne eivät useinkaan ole satunnaistettuja, potilasryhmät eri tutkimuksien välillä eivät ole vertailukelpoisia, potilailla saattaa olla samanaikaisesti

käytössä monia lääkkeitä. Useimmiten kyseessä ovat laajasti levinnyttä syöpää sairastavat potilaat, joiden sairaus edelleen etenee tutkimuksen aikana.

Opioidien väliset vaihtosuhteet toimivat yleensä melko hyvin käytettäessä pienehköjä ja keskisuuria opioidiannoksia. Muunnettaessa suuria opioidiannoksia lääkkeestä tai annostelureitistä toiseen epävarmuus kasvaa ja on aiheellista käyttää varovaisempia vaihtosuhteita tai käyttää esimerkiksi 25% laskettua pienempää annosta pitkävaikutteista opioidia. Syöpäpotilaan kärsiessä kivusta tilanne korjataan lyhytvaikutteisella opioidilla (läpilyöntikipulääkkeellä) ja tarkistetaan pitkävaikutteisen opioidivalmisteen annosta jatkossa. Potilaan ikä, munuaisten ja maksan toiminta sekä muu lääkitys tulee huomioida (esimerkiksi entsyymi-induktorit tai inhibiittorit, jotka voivat vaikuttaa eri tavoin eri opioidien metaboliaan ja siten vasteeseen). Eri opioidien ja käytettyjen lääkemuotojen erilaiset farmakokineettiset ominaisuudet tulee huomioida vaihdossa.

### Opioidin annostelureitin vaihtaminen

Reittiä vaihdettaessa todelliseen vaihtosuhteeseen vaikuttaa mm oraalinen hyötyosuus sekä toistussa annostelussa potilaskohtaiset erot opioidien eliminaatiossa (geneettiset ja lääkeinteraktioiden vaikutukset, sairauden vaikutus maksametaboliaan, munuaisfunktioon ja proteiinisisäytymiseen) ja mahdolliset aktiiviset metaboliitit. Opioidien oraaliosuudessa on suurta vaihtelua potilaiden välillä. Yksilöiden välinen vaihtelu korostuu lääkkeillä, joiden hyötyosuus on matala, kuten morfiinilla, jonka biologinen

>>

**Taulukko 3. Opioidin vaihtaminen toiseksi samaa antoreittiä käyttäen, poikkeuksena td fentanyyli ja sl buprenorfiini. Huomaa, että vaihdon suunta voi vaikuttaa kertoimeen.**

Mistä	Mihin	Vaihtosuhte (vaihteluväli)	Esimerkki (mistä ≈ mihin)	Huomaus/viite
Morfiini	Oksikodoni	1.3 - 1.5 : 1 (1.3–2:1)	Mo 100 mg ≈ Ox 67 mg po	(22)
	td Fentanyyli	70 : 1	Mo 100 mg/vrk ≈ td fent 60 µg/h	(13, katso teksti)
	Metadoni	4-12 : 1	Katso teksti ja taulukko 4	(23)
	Hydromorfon	5 : 1	Mo 100 mg ≈ Hydromo 20 mg	(12)
	Buprenorfiini (sl)	60 : 1	Mo 100 mg ≈ Bu 1.7 mg	
Oksikodoni	Morfiini	1 : 1.5	Ox 100 mg ≈ Mo 150 mg	(11, 22)
Hydromorfon	Morfiini	1 : 3.7	Hydromo 100 mg ≈ Mo 370 mg	(12)
Metadoni	Morfiini	1 : 5-8	Met 100 mg ≈ Mo 500-800 mg	(24, 25, katso teksti)

Selitykset lyhenteille: td transdermaalinen, sl sublinguaalinen Mo morfiini, Ox oksikodoni, fent fentanyyli, Hydromo hydromorfon, Bu burprenorfiini

hyötyosuus oraalisen annostelun jälkeen voi olla 15–65%. Taulukossa 2 on esitetty opioidikohtaisesti vaihtosuhteet eri reittien välillä.

Siirryttäessä fentanyylin laskimonsisäisestä annostelusta transdermaaliseen annosteluun viive lääkkeen imeytymisessä ihon läpi huomioidaan puolittamalla laskimonsisäisen infuusion nopeus 12 tunnin kuluttua laastarin liimaamisesta iholle ja lopettamalla infuusio 24 tunnin kuluttua laastarin liimaamisesta. Kahden pienen potilas-sarjan perusteella vaihtosuhte näyttäisi olevan 1:1 molempiin suuntiin vaihdettaessa (5, 6).

Infuusion purkaminen voidaan tehdä samalla tavalla myös siirryttäessä morfiini- tai oksikodoni-infuusiosta td-fentanyyliin. Kakektisilla potilailla transdermaalisen fentanyylin imeytyminen on heikentynyt (7) mikä tulee huomioida siirryttäessä transdermaalisesta fentanyylistä toiseen annostelureittiin tai opioidiin.

Käytännössä vaihdot eri opioideista lasketaan ensin oraaliseksi morfiiniksi, koska sille on vaihtokertoimia parhaiten saatavissa. Muunnosta voi jatkaa laskimoannokseen ja siitä edelleen spinaaliseen annokseksi. Tällainen laskelma sisältää ymmärrettävästi useita epävarmuustekijöitä. Taulukossa 2 esitetyistä vaihtokertoimista voi vetää yhteen oraalisen ja intratekaalisen morfiinin vaihtosuhteen 300:1 (morfiini 300 mg po → 100 mg iv → 10 mg epiduraalisesti → 1 mg intratekaalisesti) (8). Kotimaisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa ihonalaisen ja epiduraalisen morfiinin

vaihtosuhteeksi saatiin 3:1 (9). Potilaiden välinen vaihtelu oli huomattavaa, 1:1–10:1.

### Opioidin vaihtaminen toiseen

Vaihdettaessa opioidi toiseen on vaihdon suunta voi olla tärkeä. Farmakodynaamisista ja -kineettisistä syistä vaihto ei välttämättä onnistu samalla kertoimella molempiin suuntiin (10). Ekvianalgeettisen suhteen riippuminen vaihdon suunnasta on osoitettu ainakin oksikodonin ja morfiinin sekä hydromorfonin ja morfiinin välisissä vaihdoissa (11, 12).

Oksikodonin ja morfiinin vaihtosuhteesta on useita toisistaan kohtuullisen paljon poikkeavia laskelmia (12). Taulukossa 3 esitetyn 1.3 - 1.5 : 1 vaihtosuhteen lisäksi on oraalisille valmisteille ehdotettu suhdetta 2:1 vaihdettaessa morfiinista oksikodoniin ja jopa 1:1 vaihdettaessa oksikodonista morfiiniin (12).

Transdermaalisen fentanyylivalmisteiden tuoteselosteissa esitetty vaihtosuhte morfiinista (100:1) on varsin konservatiivinen. Syöpäpotilailla tehdyn monikeskustutkimuksen perusteella vaihtosuhte vaikuttaisi olevan 70:1 (13). Kun aloitusannos oli laskettu käyttäen vaihtokerrointa 100:1, lähes 60% potilaista tarvitsi transdermaalisen fentanyylin annoksen nostamista (13). Vaihdettaessa transdermaalisesta fentanyylistä muihin opioideihin konservatiivisempi vaihtosuhte 1:100 saattaa olla turvallisempi. Kahdessa pienehkössä tutkimuksessa vaihtosuhte transdermaalisesta fentanyylistä oraaliseen metadoniin oli keskimäärin 1:17 ja 1:20, mutta potilaiden välillä oli huomattavaa vaihtelua (1:8–1:33) (14, 15).

### Farmakodynaamisista ja -kineettisistä syistä opioidin vaihto ei välttämättä onnistu samalla kertoimella molempiin suuntiin

Metadoni ja morfiini ovat kerta-annoksina suurin piirtein yhtä voimakkaita (potentteja, vaihtosuhte 1:1), mutta toistetussa annostelussa ja varsinkin suurilla annoksilla tilanne on aivan toinen (vaihtosuhte annoksesta riippuen 4–12:1, katso taulukko 4). Suurilla annoksilla vaihto muista opioideista metadoniin tulisi tapahtua vuodeosastolla. Vaihtoon metadonista muihin opioideihin löytyy vain vähän tutkimustietoa (katso taulukko 3). Metadonin pitkä ja yksilöiden välillä vaihteleva eliminaation puoliintumisaika (15–60 h) on huomioitava vaihdossa. Kliiniseen työhön sopii nyrkkisääntö, että metadonin annosta ei tule nostaa tiheämmin kuin kolmen vuorokauden välein. Kroonisissa tilanteissa voidaan vaihto myös tehdä asteittain, vaihtamalla aluksi 25–30 % lähtö-opioidista toiseen opioidiin ja jatkamalla sen rinnalla lähtö-opioidia vastaavasti pienennetyllä annoksella. Lisäksi ainakin syöpäpotilaalla pitää olla mahdollisuus käyttää lyhytvaikutteista opioidia paikkaamaan kipulääkitystä.

Buprenorfinia käytetään opioidivieroituksessa ja -ylläpito-hoidossa selvästi kivun hoitoa suuremmilla annoksilla (2–24 mg/vrk vs 0.4–2.4 mg/vrk). Potilaat ovat usein psyykkisesti hyvin kiinnittyneitä buprenorfiiniin, ja potilaan luottamusta opioidin vaihtamiseen esimerkiksi tapaturman yhteydessä voi olla vaikea luoda. Päihdepotilaalla tulee varsin usein vastaan myös suun kautta käytettäväksi tarkoitettujen valmisteiden väärinkäyttö injektioina. Taulukossa 3 esitetty vaihtosuhte ei liene luotettava suurilla annoksilla. Koska suurten buprenorfiniannosten jatkamisella akuutin kivun hoidon yhteydessä pyritään estämään opioidivieroitusoireiden kehittyminen, annoksen titrauksenkin tulee perustua mahdollisiin vieroitusoireisiin. Päihdekäytön tavoitteena potilaalla ei usein ole pelkästään vieroitusoireiden estäminen, ja potilaan kertoman laskimonsisäisen vuorokausiannoksen jatkaminen suun kautta on useassa tapauksessa riittänyt hyvin estämään vieroitusoireiden kehittymisen, vaikka buprenorfiinin biologinen hyötyosuus sublinguaalisessa annostelussa on noin 60 %. Potilaan kertomus käyttämistään annoksista ei toki aina ole luotettava.

Joskus selvästi opioidiriippuvaisen potilaan käytössä ollut annosta ei pysty lainkaan arvioimaan. Esimerkiksi heroiinin katukaupassa myytävät erät vaihtelevat koostumukseltaan. Kivun ja mahdollisten vieroitusoireiden hoidon perustuu annoksen titraamiseen oireiden mukaan.

**Taulukko 4 Morfiinin vaihtaminen metadoniksi (26). Metadonista morfiiniksi vaihdettaessa katso taulukko 3.**

Morfiini/vrk	Vaihtosuhte	Esimerkki metadoni-annoksesta mg/vrk
< 100 mg	4 : 1	Mo 100 mg ≈ Met 25 mg
100 – 300 mg	6-10 : 1	Mo 300 mg ≈ Met 30-50 mg
> 300 mg	10-12 : 1	Mo 1000 mg ≈ Met 83-100 mg

On ehdotettu, että yleisanestesian induktion yhteydessä potilaan opioiditoleranssin astetta voisi arvioida seuraamalla potilaan spontaanin hengityksen lamaantumista fentanyl-infuusion aikana (16), mutta menetelmä on käytännössä hankala. Opioidin tarve täytyy kuitenkin pyrkiä arvioimaan jo leikkauksen ja valvonnan aikana, tarvittaessa seuraamalla potilasta heräämössä normaalia pitempään.

### Lopuksi

Opioidien farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan tunteminen on anestesiologista ydinosaamista. Omien tietojen osoittautuessa riittämättömiksi kannattaa konsultoida esimerkiksi kipulääkärinä, jolla saattaa olla enemmän kokemusta suurista opioidiannoksista käyttävistä potilaista ja opioidin vaihtamisesta. Tilanteen aktiivinen seuraaminen ja annoksen titraus vasteen mukaan täydentää aikaisemman opioidilääkityksen perusteella tehtyä arviota annoksesta. Syöpäpotilaalla läpilyöntikipulääkettä riittävällä annoksella ei pidä unohtaa. ■

**Tilanteen aktiivinen seuraaminen ja annoksen titraus vasteen mukaan täydentää aikaisemman opioidilääkityksen perusteella tehtyä arviota annoksesta.**

### Viitteet

1. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2004;3:CD004847.
2. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011;25:494-503.
3. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: The science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:426-439.
4. Souter KJ, Fitzgibbon D. Equianalgesic dose guidelines for long-term opioid use: Theoretical and practical considerations. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2004;23:271-280.
5. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, ym. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001;92:3056-61.

>>

Kuva 1. Esimerkki iPhoneen tällä hetkellä monipuolisen opioidimuunnoslaskurin "Opioids app" toiminnasta. Ajattelutapa useamman opioidin yhteisvaikutuksen arvioinnissa on aivan sama kuin laskettaessa annoksia ruutupaperilla. Kukin lääke muunnetaan "yhteisvaluuttaan", jona kannattaa käyttää suun kautta annosteltua morfiinia, koska sille on parhaiten muuntokertoimia saatavissa. Tämän jälkeen vuorokausiannos voidaan muuntaa esimerkiksi ihonalaiseksi infuusioksi huomioimalla oraalisen annostelun biologinen hyötysuus.



### Helpottaisivatko laskurit opioidin vaihtamista?

Opioidin vaihtoa helpottamaan on älypuhelimiin ja nettisivuilla tarjolla laskuohjelmia, joihin syötetään potilaalla käytössä oleva opioidilääkitys, ja ohjelma antaa vaihtoehtoisten lääkkeiden annokset. Esimerkiksi iPhoneen on tarjolla ainakin Opioids (kuva 1), Opium, ja Opioid –nimisiä muunnosohjelmia, ja netistä löytyvät esimerkiksi sivut <http://www.globalrph.com/narcotic.cgi> ja <http://www.medcalc.com/narcotics.html>.

Laskurit voivat antaa epäohjonmukaisia tuloksia, ja esimerkiksi oksikodonin annostelu laskimoon tai ihonalaisesti puuttuu niistä usein, koska maailmalla ei injektiovalmistetta ole juuri tarjolla. Myöskään intratekaaliseen tai epiduraaliseen opioidiannosteluun ei laskimista juuri löydy tukea. Jos muunto-ohjelmaa käyttää, on tärkeää tarkistaa, että muuntokertoimet ovat järkeviä. Useimmat laskurit eivät esimerkiksi korjaa metadonin muuntokerrointa annoksen perusteella, vaikka juuri siihen tietokoneohjelma sopisi hyvin. Sähköisissä potilastietojärjestelmissä ei toistaiseksi ole apuvälineitä opioidin vaihtamiseen. Ruutupaperi, kynä ja yksinkertainen taskulaskin ovat usein kätevimät työkalut opioidiannoksen laskemiseen.

- Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, ym. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer* 2003;97:3121-4.
- Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, ym. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009;144:218-22.
- Krames ES. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symptom Manag* 1993;8:36-46.
- Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, ym. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996;76:443-449.
- Patanwala AE, Doby J, Waters D, Erstad BL. Opioid Conversions in Acute Care. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 255-266.
- Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer-related pain. *Pain* 1997;73:37-45.
- Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing: Conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manag* 2001;21:397-406.
- Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64:527-534.
- Benitez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martin A, ym. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer. *Cancer* 2004;101:2866-73.
- Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5229-5234.
- Davis JJ, Swenson JD, Hall RH, ym. Preoperative 'Fentanyl Challenge' as a Tool to Estimate Postoperative Opioid Dosing in Chronic Opioid-Consuming Patients. *Anesthesia & Analgesia* 2005;101:389-95.
- Koppert W, Ihmsen H, Körber N, Wehrfriz A, Sittl R, Schmelz M, Schüttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118:15-22.
- Vallner JJ, Steward JT, Kotzan JA, ym. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects. *J Clin Pharmacol* 1981;21:152-156.
- Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral morphine and methadone in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986;25:297-312.
- Twycross, RG. The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous/intramuscular morphine sulphate in cancer patients. *J Palliative Care* 1988; 4: 67-68.
- Pöyhä R, Seppälä T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:617-621.
- Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manag* 2005;29:547-56.
- Bruera E, Sweeney C. Methadone use in patients with pain. A review. *J Palliat Med* 2002;5:127-138.
- Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 1998; 82:1167-73.
- Bhimji K. Opioid rotation from methadone: Fraught with difficulties. *J Pain Symptom Manag* 2005;29:334-335.
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, ym. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998;16:3216-21.