

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V02230103

Forskelle og ligheder af morphin og oxycodon

Anders Valentin A. Nielsen¹, Eva Aggerholm Sædder¹, Peter Gaarsdal Uhrbrand², Charlotte Runge³ & Peter Breining¹

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Operation og Intensiv, Regionshospitalet Randers, 3) Center for Planlagt Kirurgi, Regionshospitalet Silkeborg

Ugeskr Læger 2023;185:V02230103

HOVEDBUDSKABER

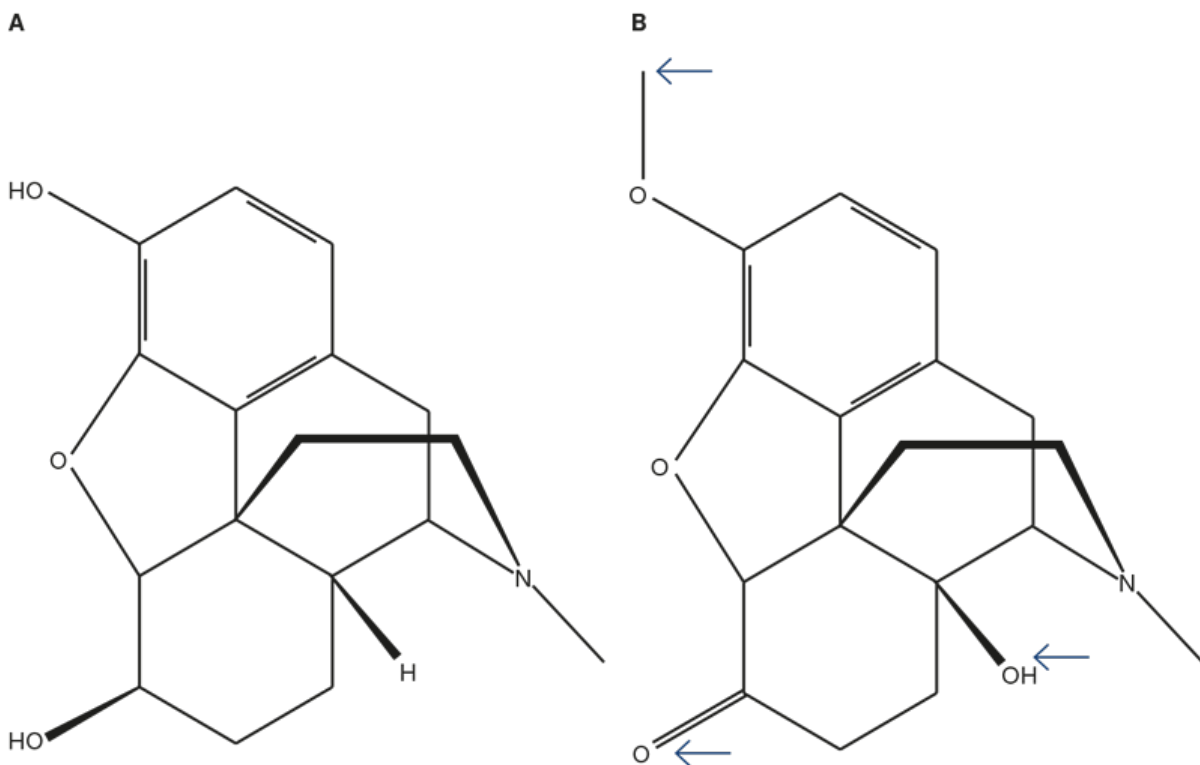
- Morphin og oxycodon har samme analgetiske effekt og sammenlignelig bivirkningsprofil.
- Studier tyder på en mulig højere risiko for afhængighed ved brug af oxycodon end ved brug af morphin.
- Der er ingen fordele ved anvendelse af oxycodon frem for morphin.

Det naturlige opioid morphin og det semisyntetiske opioid oxycodon har været benyttet som smertelindrende lægemidler i over 100 år. Opioiders primære anvendelsesformål er at lindre smerter i en grad, som fremmer restitution, uden at der nødvendigvis opnås komplet smertefrihed. De stærke lægemidler er behæftet med en række bivirkninger som f.eks. afhængighed og respirationsdepression, men alligevel er brugen af oxycodon steget på verdensplan siden slutningen af 1990'erne. Stigningen blev initialt båret af en intens markedsføring, der udgik fra USA, hvor det øgede forbrug har forårsaget en regelret »opioidepidemi«. I Danmark kom der øget politisk opmærksomhed og mediebevågenhed på opioidforbruget i 2016. Fokus på området har medvirket til en reduktion på 9% af det samlede opioidforbrug i perioden 2015-2019. På trods af dette lå Danmark i 2020 stadig på en global niendeplads over opioidforbrug pr. indbygger [1]. I 2022 havde 405.000 danskere et opioidforbrug. Den internationale bevågenhed har også resulteret i en øget national debat, godt illustreret af nyhedsbrevet i Ugeskrift for Læger fra februar 2022 med titlen »Vi skal tilbage til morfin« [2]. I nedenstående vil vi ud fra den tilgængelige evidens sammenligne morfin og oxycodon med fokus på analgetisk effekt, farmakokinetik, bivirkninger og afhængighed. Det er ønsket med denne artikel at bidrage med evidens til den danske debat om differentieret brug af opioider.

FARMAKOLOGI

Morphin og oxycodon er velkendte opioider med udtalt homologe molekylære strukturer (Figur 1). Deres analgetiske effekt medieres via binding til μ -, κ - og δ -receptorer i centralnervesystemet, hvor μ -receptoren er primært ansvarlig for både de ønskede analgetiske effekter og eufori samt bivirkninger [3].

FIGUR 1 Den molekylære struktur af morphin (A) og oxycodon (B). De blå pile indikerer, hvordan oxycodon adskiller sig fra morphin.



Et opioids lipofile egenskaber er af betydning for transporten over blod-hjerne-barrieren (BHB). F.eks. er opioidet heroin et meget lipofilt prodrug, der efter i.v. administration hurtigt krydser BHB og omdannes til aktivt morphin med momentan og udtalt eufori til følge [3]. Til sammenligning er morphin ikke særlig lipofilt [4], mens oxycodons lipofile egenskab er mere omdiskuteret [5]. I mus, rotter og aber er oxycodon vist at have en heroinlignende potens i diskriminative stimulusforsøg [6]. I fåremodeller er oxycodon estimeret at have ca. syv gange højere BHB-penetrans end morphin [7, 8], og i rotter er det estimeret, at den frie fraktion af oxycodon bliver op til seks gange højere i hjernen [9, 10]. Centrale koncentrationsstudier kan ikke etisk forsvarligt udføres med mennesker, hvorfor indirekte mål er nødvendige for at kunne overføre fund i dyr til mennesker. Indikativt er den smertelindrende effekt observeret efter 28 min ved oxycodon og efter 46 min ved morphin efter i.v. administration hos mennesker [11]. Ud fra de samlede tilgængelige data fra celler, dyr og mennesker må oxycodon vurderes som havende en højere penetrans af centralnervesystemet end morphin [7, 8, 12].

Både morphin og oxycodon absorberes i varierende grad fra mave-tarm-kanalen, men oxycodons biotilgængelighed er højere (Tabel 1), idet morphin undergår udtalt first pass-metabolisme ved passage igennem leveren. Biotilgængeligheden er vigtig for, hvor lang tid der går før smertelindringens indtræden samt størrelsen heraf. Både morphin og oxycodon omdannes i leveren til aktive metabolitter, som udskilles renalt, hvorfor dosisreduktion for begge præparater er nødvendig ved en estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 50 ml/min. Ved eGFR < 20 ml/min tilrådes brug af oxycodon frem for morphin jf. Sundhedsstyrelsens smerteguide.

TABEL 1 Generelle farmakokinetiske egenskaber for oxycodon og morphin.

	Oxycodon	Morphin
Biotilgængelighed, %	60-87	20-60
<i>Tid til C_{max}^a, t.</i>		
Alm. tablet	1	1
Depot	4	2
Metabolisme	Omsættes i leveren bl.a. til aktive metabolitter	
<i>Elimination</i>	Udskilles primært som metabolitter via nyrerne Forsigtighed ved nedsat nyrefunktion	
Uomdannet, %	8	10

C_{max} = maks. plasmakoncentration.

a) C_{max} er lavere ved depotformuleringer, da indholdet frigives over længere tid.

* Rettelse til tabel 1 pr. 2/10-2023

ÆKVIPOTENS

Højere potens medfører et indsnævret terapeutisk interval med større risiko for over- eller underdosering til følge. Peroralt administreret oxycodon er ca. 1,5 gange mere potent end morphin ved samme dosis, når den smertestillende effekt vurderes [11, 13, 14]. Forskellen beror primært på forskellig farmakokinetik, men en direkte sammenligning bør foregå ved ækvipotente doseringer. Potensen afhænger dog af administrationsmåden, samt af om der måles på den analgetiske eller psykofarmakologiske effekt, herunder koncentrationsbesvær og oplevelse af eufori [15, 16]. I analgetisk ækvipotente doser er der fundet sammenlignelig smertelindring ved administration af morphin og oxycodon hos patienter med cancersmerter [17], postoperative smerter og viscerale smerter [13, 18]. Ækvipotensen synes dog at være anderledes i relation til nonanalgetiske effekter, hvilket kan have betydning for afhængighed. Dette er bl.a. undersøgt i to placebokontrollerede, dobbeltblindede overkrydsningsstudier med frivillige forsøgspersoner uden tidligere misbrug (n = 18 og n = 20), hvor der administreredes varierende doser oxycodon og morphin [15, 16]. Studierne indikerer, at peroral ækvipotens i forhold til bivirkninger eller subjektive effekter (drømmende følelse, følelse af glæde, behagelige tanker, eufori) snarere er 1:3 eller 1:4 end 1,5 [15, 16]. Frem for at sammenligne ud fra subjektiv analgetisk effekt forsøgte forfatterne at sammenligne doser på baggrund af graden af myose. Her fandt man en hurtigere og mere potent indsættende miotisk og psykofarmakologisk effekt med kortere varighed ved oxycodon, med en oxycodon-morphin-ratio på 1:3, hvilket korrelerede med forsøgspersonernes subjektive følelse af at være opioidpåvirket. Der kan altså være en diskrepans, når en læge ordinerer morphin eller oxycodon ud fra den mest accepterede ratio på 1,5, der kan betyde, at patienten i behandling med oxycodon vil

oplevelse stærkere positive psykofarmakologiske effekter relativt til egentlig smertestillende effekt.

BIVIRKNINGER

Forskelle i bivirkningsprofilen er generelt dårligt belyst, da komparative studier af morphin og oxycodon primært er designet til at sammenligne den analgetiske effekt og derfor ikke har en størrelse, som adækvat tillader vurdering af sjældnere bivirkninger. Bivirkninger ved ældre lægemidler er generelt underrapporteret, især når det gælder kendte og komplicerede bivirkninger som f.eks. kvalme og afhængighed. De tilgængelige undersøgelser viser dog en sammenlignelig bivirkningsprofil i forbindelse med smertebehandling (Tabel 2) fraset et signal om øget risiko for respirationsdepression ved brug af oxycodon.

TABEL 2 Sammenfatning af data fra randomiserede studier med publicerede data på forekomsten af kendte bivirkninger ved administration af morphin og oxycodon. I følgende studier anvendes epidural administration: [19, 22, 23].

Symptom	Forekomst	Referencer
Respirationsdepression	Potentielt øget hyppighed ved oxycodon	[5, 11, 19]
	Flere studier beskriver ingen forskel	[13, 18, 20-23]
Sedation	Vurderet klinisk sammenlignelige	[11, 13, 14, 17-22, 24]
Kvalme og opkastninger	Vurderet klinisk sammenlignelige	[11, 13, 14, 17-24]
Hudkløe	Vurderet klinisk sammenlignelige	[11, 13, 14, 17-23]

I et mindre, komparativt studie af smertelindring ved abdominalkirurgi havde 23% i oxycodongruppen en respirationsfrekvens under otte åndedrag/min, mens det gjaldt for kun 10% i morphingruppen til trods for lavere ækvivalente doser af oxycodon [11]. I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 52 patienter designet til netop at sammenligne respirationsdepression ved smertelindring med morphin og oxycodon under indlæggelse efter elektiv kirurgi, var der i højere grad behov for naloxon (antidot) ved brug af oxycodon end ved brug af morphin, selv ved en lavere ækvivalent dosis af oxycodon [5].

AFHÆNGIGHED

Euforiserende stoffer inklusive opioider aktiverer belønningssystemet. Mere specifikt er påvirkning af de dopaminerge neuroner i den limbiske del af basalganglierne vigtige for udviklingen af afhængighed [3]. Indtag af alle typer opioider kan medføre eufori. Eufori inddeles i den initiale følelse af intens karakter »the rush«/»suset« og den efterfølgende længerevarende periode af velvære »the high«/»rusen«. Intensiteten af den initiale rus er, ligesom hastigheden for den smertelindrende effekts indtræden (se ovenfor), afhængig af stoffets evne til at trænge hurtigt over BHB samt derudover af den maksimale koncentration (peak) efter passagen. Der ses et øget afhængighedsskabende potentiale ved i.v., intranasal og inhalatorisk administration, som alle er karakteriseret ved en høj peakkoncentration [3]. Lave peakkoncentrationer ses f.eks. ved indtag af depottabletter. Dyrestudier har indikeret, at oxycodon og morphin påvirker dopaminfrigivelsen forskelligt i nucleus accumbens, som er involveret i belønning og afhængighedsadfærd. Oxycodon medfører her en kraftigere og længerevarende dopaminfrigivelse, end morphin gør, hvilket har betydning for eufori og udvikling af afhængighed [25].

Afhængighed er en kompleks tilstand, hvor både biologiske og psykosociale faktorer spiller vigtige roller. I det følgende beskrives afhængighed ud fra en biologisk model, vel vidende at psykosociale mekanismer også

bidrager til udviklingen af misbrug. Da sidstnævnte mekanismer ikke vurderes at være forskellige for oxycodon og morphin, diskuteres de ikke yderligere i denne artikel. Pga. det store antal variable er afhængighedspotentialet ved de forskellige opioider primært forsøgt opgjort ved større registerstudier og kvalitative studier. Et overblik over de væsentligste resultater findes i **Tabel 3**. I et stort amerikansk registerstudie med mere end 1 mio. opioidnaive patienter fik 56% af patienterne postoperativ opioidbehandling, og af disse udviklede 0,6% et opioidmisbrug [26]. Oxycodon og hydromorphon blev som de eneste opioider fremhævet som selvstændige markører for misbrug sammen med benzodiazepiner, bariatrisk kirurgi, rygning, kronisk smertetilstand og depression. I studiet sammenlignede man dog ikke oxycodon og morphin direkte. Dette er forsøgt gjort i et systematisk review, hvor misbrugspotentialet af peroralt administreret oxycodon, morphin og hydrocodon er analyseret [29]. Her identificeredes ni studier, hvor man i de fire sammenlignede oxycodon og morphin. Der konkluderedes, at oxycodon havde et større misbrugspotentiale end morphin og hydrocodon, da misbrugere oplevede oxycodon som mere behageligt (såkaldt likability) end morphin og havde større lyst til at indtage stoffet igen (såkaldt reinforcing effect) samt oplevede færre negative effekter ved oxycodon. Desuden er området forsøgt belyst via spørgeskemaundersøgelse med misbrugere [30].

TABEL 3 Oversigt over studiers resultater i relation til afhængighed af morphin og oxycodon.

	Resultater	Referencer
Dyr (species)	Oxycodon har ca. 7 x højere BHB-penetrans sammenlignet med morphin (får)	[7, 8]
	Det er estimeret at den frie fraktion af oxycodon bliver op til 6 x højere i hjernen sammenlignet med morphin (rotter)	[9, 10]
	Oxycodon medfører en kraftigere og længerevarende dopaminfrigivelse sammenlignet med morphin (rotter)	[25]
Mennesker	Oxycodon har en hurtigere indtrædende effekt end morphin	[11]
	Oxycodon forårsager færre negative psykofarmakologiske effekter ^a sammenlignet med morphin	[27, 28]
	I ækvivalgetiske doser forårsager oxycodon hurtigere og mere potent indsættende miotiske og positive psykofarmakologiske effekter ^b men med kortere varighed sammenlignet med morphin	[15, 16]
	I registerstudie er oxycodon associeret til udvikling af afhængighed	[26]

BHB = blod-hjerne-barrieren

a) Træthed, nervøsitet, irritabilitet, koncentrationsbesvær, kvalme.

b) Drømmende, følelse af glæde, behagelige tanker, eufori.

Blandt 1.818 patienter tilknyttet et amerikansk behandlingscenter for opioidmisbrug angav 75%, at oxycodon (og hydrocodon) var de mest foretrukne misbrugsstoffer. Patienterne blev også spurgt om, hvilket opioid de ville anvende, hvis tilgængelighed ikke var et problem. Hertil svarede over 50% oxycodon, mens under 10% svarede morphin. For både oxycodon og hydrocodon var der primært tale om misbrug af depotformuleringer, hvilket formentlig skyldes muligheden for knusning, så de i stedet kan optages som hurtigvirkende tabletter. Dette resulterer i en markant højere peakkoncentration for oxycodon, hvilket ikke i samme grad er tilfældet for morphin pga. høj first pass-metabolisme. I 2010 blev der af samme årsag markedsført en manipulationsresistent formulering af oxycodondepotmedicin i USA.

I et studie med otte heroinmisbrugere blev psykiske og fysiske aspekter af i.v. administration af forskellige opioider undersøgt [27]. Man undersøgte fentanyl, buprenorphin, heroin, morphin og oxycodon. I studiet fandt man i overensstemmelse med resultaterne fra andre studier, at buprenorphin formentlig har det laveste

misbrugspotentiale. Desuden fandtes, at misbrugspotentialet af morphin og oxycodon var nogenlunde ligeværdigt, men at oxycodon ikke forårsager negative psykofarmakologiske effekter, når det indtages i høje doser i forbindelse med misbrug (træthed, nervøsitet, irritabilitet, koncentrationsbesvær, kvalme) i modsætning til morphin og især buprenorphin. Fraværet af negative effekter havde ifølge deltagerne betydning for lysten til gentaget indtag. Denne hypotese bekræftes i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, hvor tidligere i.v.-misbrugere angav en lavere score af negative psykofarmakologiske effekter ved oxycodon end ved både hydrocodon og morphin [28].

KONKLUSION

Morphin og oxycodon har samme analgetiske effekt uanset smertetilstandens karakter og lokalisation og kan anvendes ligeværdigt selv ved moderat nedsat nyrefunktion. Hovedparten af de publicerede undersøgelser viser ingen forskel i forekomsten af bivirkninger, når morphin og oxycodon sammenlignes. Den eneste undtagelse er, at oxycodon potentielt øger risikoen for respirationsdepression. Den tilgængelige litteratur tyder desuden på, at oxycodon kan være forbundet med højere risiko for afhængighed end morphin.

Hvis opioidbehandling findes indiceret, anbefales det baseret på evidensgennemgangen fortsat at rekommandere morphin frem for oxycodon.

* RETTELSE PR. 2. OKTOBER 2023 – rettelser i Tabel 1.

Tid til Cmax (Også betegnet Tmax) for hurtigtvirkende peroral morphin er på pro.medicin angivet til 4 timer som gengivet i tabel 1. Denne værdi viser sig dog at ikke være korrekt. To studier i mennesker samt et systematisk review [1-3] indikerer alle at den korrekte Tmax værdi for hurtigtvirkende peroral morphin er cirka 1 time. Pro.medicin er gjort opmærksom på fejlen, og denne rettes i deres database pr. 2/10 2023.

1: R. Osborne, S. Joel, D. Trew, M. Slevin: Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther.* 47:12-19 1990 2295214

2: Hasselström J, Säwe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Apr;24(4):344-54. doi: 10.2165/00003088-199324040-00007. PMID: 8491060.

3 : Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Dec;16(6):388-402. doi: 10.1016/s0885-3924(98)00094-3. PMID: 9879164.

Korrespondance *Eva Aggerholm Sædder.* E-mail: ea@biomed.au.dk

Antaget 7. august 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. september 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V02230103

SUMMARY

Differences and similarities of morphine and oxycodone

Anders Valentin A. Nielsen, Eva Aggerholm Sædder, Peter Uhrbrand, Charlotte Runge & Peter Breining

Ugeskr Læger 2023;185:V02230103

This review summarises the current knowledge of the effects of morphine and oxycodone. The analgesic effect is estimated to be equal. However, the relative potency of oxycodone is variably higher which increases the risk of over- and underdosing. The time to onset of analgesia following intravenous or oral administration of oxycodone is shorter than the one of morphine. This, among other factors, may lead to a higher risk of addictive behaviour.

REFERENCER

1. Narcotic Drugs Estimated World Requirements for 2021. Statistics for 2019, 2020. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2020/Narcotic_Drugs_Technical_publication_2020.pdf (14. feb 2023).
2. <https://ugeskriftet.dk/nyhed/vi-skal-tilbage-til-morfin> (26. jun 2023).
3. James M, Ritter RF, Henderson G et al. Rang and Dale's Pharmacology 9th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2020:542-562, 642-648.
4. Mazák K, Noszál B, Hosztafi S. Advances in the physicochemical profiling of opioid compounds of therapeutic interest. *ChemistryOpen*. 2019;8(7):879-887.
5. Chang SH, Maney KM, Phillips JP et al. A comparison of the respiratory effects of oxycodone versus morphine: a randomised, double-blind, placebo-controlled investigation. *Anaesthesia*. 2010;65(10):1007-12.
6. Beardsley PM, Aceto MD, Cook CD et al. Discriminative stimulus, reinforcing, physical dependence, and antinociceptive effects of oxycodone in mice, rats, and rhesus monkeys. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2004;12(3):163-72.
7. Villesen HH, Foster DJ, Upton RN et al. Cerebral kinetics of oxycodone in conscious sheep. *J Pharm Sci*. 2006;95(8):1666-76.
8. Upton RN, Ludbrook GL, Martinez AM et al. Cerebral and lung kinetics of morphine in conscious sheep after short intravenous infusions. *Br J Anaesth*. 2003;90(6):750-8.
9. Boström E, Hammarlund-Udenaes M, Simonsson US. Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in in vivo potency between oxycodone and morphine. *Anesthesiology*. 2008;108(3):495-505.
10. Pöyhiä R, Kalso EA. Antinociceptive effects and central nervous system depression caused by oxycodone and morphine in rats. *Pharmacol Toxicol*. 1992;70(2):125-30.
11. Kalso E, Pöyhiä R, Onnela P et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35(7):642-6.
12. Huddart R, Clarke M, Altman RB et al. PharmGKB summary: oxycodone pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(10):230-237.
13. Curtis GB, Johnson GH, Clark P et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(6):425-9.
14. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1279-83.
15. Zacny JP, Gutierrez S. Characterizing the subjective, psychomotor, and physiological effects of oral oxycodone in non-drug-abusing volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170(3):242-254.
16. Zacny JP, Lichtor SA. Within-subject comparison of the psychopharmacological profiles of oral oxycodone and oral morphine in non-drug-abusing volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;196(1):105-16.
17. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S et al. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6):CD003870.
18. Pedersen KV, Olesen AE, Drewes AM, et al. Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery: a randomised double blinded study. *Urolithiasis*. 2013;41(5):423-30.
19. Backlund M, Lindgren L, Kajimoto Y et al. Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery.

- J Clin Anesth. 1997;9(1):30-5.
20. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47(5):639-46.
 21. Silvasti M, Rosenberg P, Seppälä T et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(5):576-80.
 22. Yanagidate F, Dohi S. Epidural oxycodone or morphine following gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):362-7.
 23. Sng BL, Kwok SC, Mathur D et al. Comparison of epidural oxycodone and epidural morphine for post-caesarean section analgesia: a randomised controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2016;60(3):187-93.
 24. Mercadante S, Tirelli W, David F et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain.* 2010;26(9):794-7.
 25. Vander Weele CMW, Porter-Stransky KA, Mabrouk OS et al. Rapid dopamine transmission within the nucleus accumbens: dramatic difference between morphine and oxycodone delivery. *Eur J Neurosci.* 2014;40(7):3041-3054.
 26. Brat GA, Agniel D, Beam A et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;360:j5790.
 27. Comer SD, Sullivan MA, Whittington RA et al. Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(5):1179-91.
 28. Stoops WW, Hatton KW, Lofwall MR et al. Intravenous oxycodone, hydrocodone, and morphine in recreational opioid users: abuse potential and relative potencies. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;212(2):193-203.
 29. Wightman R, Perrone J, Portelli I et al. Likeability and abuse liability of commonly prescribed opioids. *J Med Toxicol.* 2012;8(4):335-40.
 30. Cicero TJ, Ellis MS, Paradis A et al. Determinants of fentanyl and other potent μ opioid agonist misuse in opioid-dependent individuals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(10):1057-63.