



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Valg av opioid for akutte, sterke smerter på legevakt

Spørsmål til RELIS

En interkommunal legevakt som dekker snaut 20 000 innbyggere reviderer medikamentlisten og ønsker kvalitetssikring i forhold til valg av opioid til injeksjonsbehandling av sterke smerter. Per i dag har legevakten morfin og petidin injeksjonsvæske, men det er stort sett kun morfin som brukes. Legevakten har diskutert dette med anestesilog ved en akuttmedisinsk avdeling som mener at det er tilstrekkelig med kun morfin. Det er videre spørsmål om hvorvidt legevakten i stedet for petidin bør ha ketobemidon (Ketorax), og hovedargumentet her er morfinalergi. Spørsmålet er derfor: er det tilstrekkelig å kun være utstyrt med morfin på en legevakt av denne størrelsen?

Legevakthåndboken anbefaler legevakter å ha både morfin og ketobemidon (1). Den samme anbefalingen er også å finne i Norsk legemiddelhåndbok med tanke på sammensetningen av legevesker (2).

Morfin, ketobemidon og petidin

Alle opioider har lik analgetisk effekt ved ekvianalgetiske doser (3a, 4). Morfin og ketobemidon er anslått å være ekvipotente (5, 6), mens petidin injeksjon er rundt ti ganger svakere enn morfin injeksjon (6, 7a). Morfin anses som førstevalg ved akutte, sterke smerter (3a). Ved redusert nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min.) er dosereduksjon nødvendig, på grunn av opphopning av den aktive metabolitten morfin-6-glukuronid (4).

Ketobemidon, som hovedsakelig bare markedsføres i Norden, er lite omtalt i litteraturen, og har i liten grad vært gjenstand for systematiske studier (3a,5). Det er vist at ketobemidon har en NMDA-blokkerende effekt, noe som er en fordel ved nevrologiske smertetilstander der NMDA-reseptoraktivisering antas å spille en stor rolle (5). Det er uklart for RELIS om dette har noen betydning i behandlingen av akutte, sterke smerter. Ketobemidon og morfin er i følge Norsk elektronisk legehåndbok andrealg ved symptomatisk behandling av gallesteinsanfall (NSAIDs er førstevalg) (3b). Morfin kan i følge denne kilden gi gallegangspasmer, men det er i praksis et lite problem. Ifølge en annen kilde gir morfin og ketobemidon kontraksjon av glatt muskulatur i like stor grad ved ekvianalgetiske doser (8).

Petidin er ikke egnet for kritisk syke og er ikke anbefalt for behandling av sterke smerter hos barn og voksne på grunn av bivirkninger og lavere potens (4,7a), i tillegg til høyere interaksjonspotensiale enn morfin (3a). Petidin har uheldige kardiovaskulære effekter (3a) og en metabolitt, som skilles ut via nyre-

ne, som er potensielt nevrotoksisk (epilepsianfall og delirium) (3a,7a).

Som et kuriosum kan nevnes at i UpToDate er hydromorfon injeksjon og fentanyl injeksjon anbefalt som alternativer til morfin hos kritisk syke pasienter; det «særnordiske» opioidet ketobemidon er ikke nevnt (4). Hydromorfon og fentanyl er imidlertid ikke tilgjengelig som injeksjon i Norge.

Opioidallergi

Nær alle opioider gir histaminfrigjøring som en direkte farmakologisk effekt (4, 7b). Histaminfrigjøring kan føre til reaksjoner av typen urtikaria, pruritus og nysing, og til astmaforverring og status asthmaticus hos pasienter med astma. Disse reaksjonene er ikke allergiske eller anafylaktiske av natur (7b). Histaminfrigjøringen er inverst korrelert med potensen (4) og er sett hyppigst for naturlige og semisyntetiske opioider (7b). Høyest histaminfrigjøring er rapportert for høye doser med petidin og morfin (4). Ketobemidon er et rent syntetisk opioid som er strukturelt svært likt petidin (og svært ulikt morfin) (9). Vi har ikke funnet spesifikke opplysninger om ketobemidons effekt på histaminfrigjøring. Men på grunnlag av strukturell likhet med petidin og ekvipotens med morfin kan vi ikke utelukke at ketobemidon kan gi tilsvarende grad av histaminfrigjøring som morfin og petidin. Histaminfrigjøring vil, etter vår oppfatning, kunne gi ubehagelige, men som regel ikke livstruende reaksjoner. Selv om morfin skulle ha større potensial for histaminfrigjøring kan man diskutere om dette i seg selv er grunn nok til å ha ulike opioider til akutt bruk.

Anafylaksi og ekte allergi mot opioider er svært sjeldent og lite beskrevet i litteraturen. Tilstedeværelsen av kryssensitivitet mellom ulike opioider er i følge en kilde tvilsom og



risikoen er ekstremt lav. Kilden angir videre at risikoen for kryssensitivitet har sammenheng med om opioidmolekylet inneholder en 6-OH gruppe, slik som morfin har, eller ikke (7b). Det er for eksempel vist kryssensitivitet mellom morfin og strukturelt like molekyler som kodein, dihydrokodein, etylmorfin og diacetylmorfin (heroin) (10). Vi har ikke funnet dokumentasjon om kryssensitivitet mellom morfin og ketobemidon, men ut i fra at de har ulik kjemisk struktur vil man ikke forvente dette.

Ekte allergiske reaksjoner mot opioider synes altså å være svært sjeldne. Studier har også vist at enkelte pasienter med påstått opioidallergi har vist seg likevel å tolerere opioider, og at det dermed ikke var snakk om ekte allergi, men kjente farmakologiske bivirkninger av opioidene (11).

Konklusjon

Morfin og ketobemidon er svært like både når det gjelder effekt og bivirkninger, men morfin er førstevalget ved akutte, sterke smerter. Vi vil ikke anbefale petidin på grunn av bivirkningsprofilen og lavere potens. Nær alle opioider kan gi histaminfrigjøring som en direkte farmakologisk effekt, mens ekte allergiske og anafylaktiske reaksjoner mot opioider er svært sjeldne. Vi mener derfor at det trolig er tilstrekkelig med kun morfin på denne legevakten.

REFERANSER:

1. Legevakthåndboken. Utstyr for legevakt. <http://www.legevakthandboken/> (Lest: 1. november 2011).
2. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Legevesken. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Lest: 1. november 2011).
3. Norsk elektronisk legehåndbok. a) N02 A A - opioider, b) Gallesteinsykdom. <http://www.legehandboka.no/> (Lest: hhv. 1. og 3. november 2011).
4. Tietze KJ. Pain control in the critically ill adult patient. In: UpToDate. <http://www.uptodate.com/> (Sist oppdatert: 9. juni 2011).
5. Mørch-Johnsen G, Westergren T. Risiko for alvorlige bivirkninger ved bruk av ketobemidon. <http://www.relis.no/> (Publisert: 31. oktober 2011)
6. Svendsen K, Borchgrevink PC et al. Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses. *Palliat Med* 2011;25(7): 725-32.
7. Klasco RK, editor. a) Narcotic analgesics comparative review (Sist oppdatert: 18. mai 2011), b) Opioid analgesics - cross allergenicity (Sist oppdatert: 6. februar 2009) (Drug Consult). Micromedex. <http://www.thomsonhc.com/>
8. RELIS database 2001; spm.nr. 276, RELIS Nord-Norge. (www.relis.no/database)
9. Felleskatalog. Formelregister. <http://www.felleskatalogen.no/> (Lest: 2. november 2011).
10. RELIS database 2010; spm.nr. 4758, RELIS Sør. (www.relis.no/database)
11. RELIS database 2008; spm.nr. 1636, RELIS Nord-Norge. (www.relis.no/database)

Per-Jostein Samuelsen,
rådgiver, master i farmasi.

Elisabet Nordmo,
seniorrådgiver, cand. pharm.

RELIS Nord-Norge, Universitetssykehuset Nord-Norge
per-jostein.samuelsen@unn.no, relis@unn.no