

Säker tidsmarginal mellan opioidintag och partus går inte att fastställa

? Vad finns dokumenterat om säker tidsmarginal mellan systemisk opioidadministration till mor och partus, med avseende på andningsdepression hos barnet?

Ett barn hittades livlöst 1 timme efter partus. Modern hade fått ketobemidon 5,5 timmar före partus, och man fann ingen annan orsak till livlösheten. Barnet mår nu bra. Ett liknande fall är känt vid samma klinik. (Förr gavs petidin, nu ketobemidon, varför?)

SVAR: MAGNUS AXELSSON, leg läkare, med dr/ANNA ERIKSSON, specialistläkare i klinisk farmakologi, med dr; båda LUPP (Göteborg), oktober 2009
 Drugline nr: 23988

Produktresuméer/Fass-texter för opioider inbegriper följande standardformulering: »Analgetika av morfintyp kan förorsaka neonatal andningsdepression. Under 2–3 timmar före väntad förlösning bör dessa preparat ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för barnet« [1-5]. På förfrågan har Läkemedelsverket gått igenom underliggande dokumentation, som är av gammalt datum, och funnit att tidsintervallet 2–3 timmar baseras på indirekta farmakokinetiska överväganden och inte på empiriska data [Lennart Forslund, Läkemedelsverket, pers medd; 9 oktober 2009].

Vid sökning i PubMed påträffas ingen litteratur/inga data som definierar en säker tidsmarginal för någon opioid. Ingen studie med apné som effektvaria-

bel påträffas; överväganden får därför göras utifrån tänkbara surrogatvariabler såsom serumkoncentration, Apgar-poäng och basöverskott (base excess, BE). Ketobemidon har liten användning i ett globalt perspektiv, och denna substans berörs mycket sparsamt i den vetenskapliga litteraturen. Ingen publicerad dokumentation hittas som ger någon fingervisning om lämplig tidsmarginal. Tillverkaren har heller inga sådana data [Lena Hasselberg, Pfizer AB, pers medd; 4 mars 2009].



Foto: Colourbox

Fosters och nyföddas förmåga att eliminera opioider är begränsad.

För petidin återfinns data i litteraturen som indikerar att risk kvarstår även när tiden från läkemedelsadministration till partus (dose-delivery interval, DDI) är >5 timmar, förutsatt att det finns ett samband mellan opioidkoncentration hos barnet och neonatal andningsdepression, något som dock inte är empiriskt visat [6-8]. Således påvisade en studie maximal petidinkoncentration i kapillärplasma hos nyfödda när DDI låg i intervallet 2–5 timmar. Koncentrationen minskade sedan långsamt med ökande DDI i intervallet 5–20 timmar [8]. I en annan studie definierades två grupper med kort (1,1–5,3 timmar) respektive lång (8,1–9,9 timmar) DDI, och mediankoncentrationen av petidin i blandat navelsträngsblod var i dessa grupper 103 respektive 91 ng/ml [9]. En studie på fetalt skalpblod/navelsträngsartärblod visade på en koncentrationsplata i intervallet 1–6 timmar efter petidintillförsel [10].

Kvarstående signifikant effekt av petidin vid DDI >5 timmar finns visad även för andra parametrar än plasmakoncentration. Proportionen nyfödda med Apgar-poäng under 8 efter 1 minut var förhöjd även vid DDI >5 timmar (cirka 10 procent) jämfört med proportionen barn till obehandlade mödrar (cirka 4 procent) [11]. Sänkt neonatal BE har observerats vid DDI i intervallet 1–6 timmar [12].

På teoretiska grunder kan man miss tänka att likartade tidsförhållanden kan gälla för ketobemidon, eftersom ketobemidon och petidin har liknande maternella eliminationshastigheter (halveringstid hos vuxna 2,3 respektive 2–4 timmar) [1, 2]. I vilken grad metaboliter av dessa båda substanser kan komplicera bilden genom att bidra till andningsdepression förefaller dock inte vara känt. Petidin har en långlivad aktiv metabolit, norpetidin, som har viss analgetisk effekt men framför allt exciteriska egenskaper [6, 13]. Den har dock rapporterats kunna förorsaka andningsdepression hos mus [14]. Ketobemidons metaboliter antas allmänt vara inaktiva, men detta är inte väl undersökt [15].

Fosters och nyföddas förmåga att eliminera opioider är begränsad, något som illustreras av att petidins halveringstid hos nyfödda är 16–23 timmar, jämfört med 2–4 timmar hos vuxna [2, 16]. Fostret får således huvudsakligen förlita sig på maternell elimination. Opioider är svaga baser, och vid fetal acidosis hindras deras utträde från fostret genom att de joniserats och blir mindre benägna att passera den lipofila placentarriären (ion trapping), vilket leder till fetal anrikning [6, 7]. Vid fetal acidosis kan därför längre DDI krävas för elimination av opioider från fostret, och det kan föreligga större risk för neonatal andningsdepression i relation till DDI, än annars. Bilden kompliceras av att opioider föreslagits kunna påverka fostrets syra-basstatus [6, 11, 12, 16]. Risken för anrikning ökar (ytterligare) vid multipla injektioner [6, 7]. I de refererade arbetena studerades förhållandena efter en injektion.

Farmakogenetiska faktorer såsom genetiska variationer hos metaboliserande

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <<http://www.lic.nu>>.

enzymerna och transportproteiner kan också påverka effekten av opioider. Väl beskrivna är de genetiska polymorfier hos enzymet CYP2D6 respektive transportproteinet P-glykoprotein [17, 18], men inget av dessa proteiner har någon känd betydelse för ketobemidons farmakokinetik [13, 19, 20]. Tillverkaren har inte heller några data rörande genetisk polymorfi med påverkan på ketobemidon [Lena Hasselberg, Pfizer AB, pers medd; 4 mars 2009].

Polymorfi är också känd hos μ -opioidreceptorn, men denna förefaller inte påverka effekten av externt tillförda opioider [17]. Man får dock räkna med att okända genetiska faktorer kan påverka ketobemidons (och givetvis andra opioiders) effekt och försvåra tillämpningen av en säker tidsmarginal i det enskilda fallet.

Den minskade obstetriska användningen av petidin torde relatera till de långvariga effekter som tillskrivits metaboliten norpetidin [6, 16]. Denna har hos nyfödda en halveringstid på 60 timmar och misstänks ligga bakom den subtila neonatala depression som observerats under 3–5 dagar efter partus, även efter små petidindoser [16].

Vid upprepade petidindoser kan norpetidin ackumuleras och ge upphov till excitotoxiska effekter som irritabilitet,

ångest, tremor och generaliserade kramper [6, 13]. Denna hyperexcitabilitet reverseras inte, utan kan tvärtom förvärras, av naloxon [6]. Som nämnts har norpetidin även rapporterats förorsaka andningsdepression hos mus [14]. Allt sammantaget kan det ändå vara svårt att rättvist jämföra risk–nyttabalsen hos petidin med den hos ketobemidon, eftersom den sistnämnda substansen är så sparsamt dokumenterad.

Sammanfattningsvis hittar vi i litteraturen inget underlag för att fastställa en

säker tidsmarginal för någon opioid. Surrogatdata rörande petidin indikerar att 2–3 timmar som nämns i samtliga opioiders produktresuméer/Fass-texter kan vara inadekvat: hög koncentration av petidin kvarstår vid DDI ≥ 5 timmar liksom sämre Apgar-poäng och BE, och den långlivade metaboliten norpetidin kan vara andningsdeprimerande. Därtill kan i det enskilda fallet faktorer som fetal acidosis och genetisk polymorfi göra att tiden från läkemedelsadministration till partus kan behöva ökas.

REFERENSER

- Moreland TA, Brice JE, Mohamdee O, Walker CH. The influence of dose-delivery time interval on neonatal plasma pethidine levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983;62(6):549-53.
- Nissen E, Widström AM, Lilja G, Matthiesen AS, Uvnäs-Moberg K, Jacobsson G, et al. Effects of routinely given pethidine during labour on infants' developing breastfeeding behaviour. Effects of dose-delivery time interval and various concentrations of pethidine/norpethidine in cord plasma. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):201-8.
- Tomson G, Garle RI, Thalme B, Nisell H, Nylund L, Rane A. Maternal kinetics and transplacental passage of pethidine during labour. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13(5):653-9.
- Bundsen P, Peterson LE, Selstam U. Pain relief during delivery. An evaluation of conventional methods. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61(4):289-97.
- Rooth G, Lysikiewicz A, Huch R, Huch A. Some effects of maternal pethidine administration on the newborn. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90(1):28-33.
- Nagar S, Raffa RB. Looking beyond the administered drug: metabolites of opioid analgesics. *J Fam Pract.* 2008;57(6):S25-32.
- Svensson JO, Säwe J, Al-Shurbaji A. Determination of ketobemidone and its metabolites in plasma and urine using solid-phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2001;23(4):399-405.
- Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(3):181-5.
- Al-Shurbaji A, Säwe J. The pharmacokinetics of ketobemidone are not affected by CYP2D6 or CYP2C19 phenotype. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;57(12):877-81.
- Yasar U, Annas A, Svensson JO, Lazorova L, Artursson P, Al-Shurbaji A. Ketobemidone is a substrate for cytochrome P4502C9 and 3A4, but not for P-glycoprotein. *Xenobiotica.* 2005;35(8):785-96.

beställ boken

INFLAMMATORISK TARMSJUKDOM

– en medicinsk kunskapsbok från Läkartidningen

IBD HAR BLIVIT EN FOLKSJUKDOM

IBD har blivit en folksjukdom. En procent av Sveriges befolkning lider numera av IBD (inflammatory bowel disease), en grupp sjukdomar som tidigare var ovanliga. Sjukdomarna kan ge svåra, ibland mångåriga besvär som sänker livskvaliteten. Boken speglar den snabba medicinska utvecklingen på området.

Redaktör Robert Löfberg, professor, institutionen för medicin, Karolinska Institutet; verksamhetschef, IBD-enheten/Stockholm Gastro Center, Sophiahemmet.



Köp och beställ

på Lakartidningen.se under fliken »Butiken»
Pris 210 kr (inkl moms, frakt tillkommer)
Vid beställning över 50 ex, mejla din order till
ulf.jansson@lakartidningen.se

Läkartidningen
förlag ab