



Naltrekson og opioider – en smertefull interaksjon

DEBATT

ESPEN SKARSTEIN KOLBERG

E-post: espen.skarstein.kolberg@sykehusapoteket.no

Espen Skarstein Kolberg er cand.pharm. og klinisk farmasøyt ved Sykehusapoteket i Trondheim. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han mottok i 2018 honorar fra Boehringer Ingelheim for utarbeidelse av tekst om inhalasjonsmedisin.

TROND OLAV SKJERVE MADSEN

Trond Olav Skjerve Madsen er lege, tannlege og er for tiden lege i spesialisering i anesthesiologi ved Anestesiavdelingen, St. Olavs hospital i Trondheim. Han er konstituert overlege i anestesi ved Kirurgisk klinikk, Nordlandssykehuset i Bodø og har i flere år vært lege ved Smerteenheten samme sted.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PÅL-DIDRIK HOFF ROLAND

Pål-Didrik Hoff Roland er cand.pharm. ved Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) Midt-Norge, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Forskrivning av legemidler med naltrekson til vektreduksjon er økende. Dette kan ha betydelige konsekvenser ved behov for opioidanalgesi.

Naltrekson er en opioidantagonist som, i motsetning til nalokson, har god oral biotilgjengelighet (1). I Norge har preparatet vært registrert til bruk ved opioid- eller alkoholavhengighet, men forskrives også til bruk utenfor godkjent bruksområde (off-label) ved et utall ulike indikasjoner (2). Dette til tross for at dokumentasjonen av effekt er variabel. Ved sistnevnte type forskrivning brukes vanligvis doser i intervallet 3–5 mg, såkalt lavdose naltrekson (LDN) (2).

Høsten 2017 ble også et kombinasjonspreparatet som inneholder naltrekson og bupropion, tilgjengelig. Indikasjonen er vektreduksjon (3). Doseringsintervallet for naltrekson/bupropion ligger langt høyere enn ved lavdose naltrekson, med en måldose på 32 mg naltrekson per døgn etter fire uker. Behandlingen skal vurderes etter 16 ukers bruk, men kan pågå i flere år (3).

Gir uforutsigbarhet

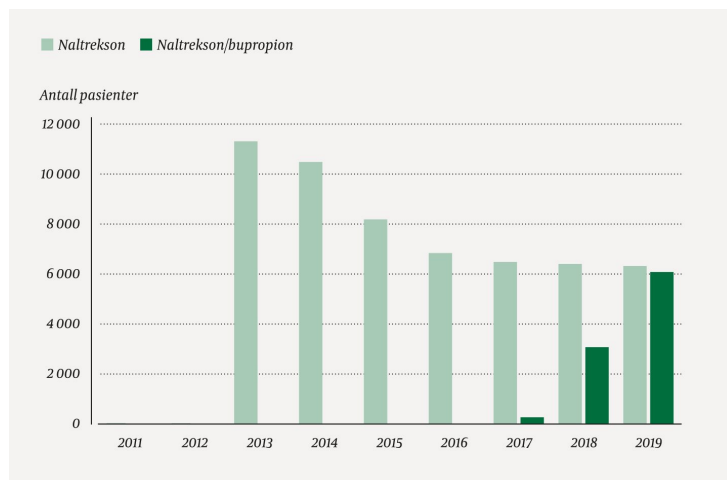
Opioidblokaden ved naltrekson er doseavhengig, med henholdsvis 100 %, 85 % og 50 % blokade 24, 48 og 72 timer etter en dose på 100 mg gitt peroralt (1). Naltrekson har høy reseptoraffinitet og vil i selv små konsentrasjoner kunne fortrenge høyere konsentrasjoner

av agonister med lavere affinitet, som for eksempel morfin (4). Man må derfor være oppmerksom på en bifasisk uforutsigbarhet i opioidbehandling hos pasienter som bruker naltrekson. Dosebehovet kan være økt mens pasienten fortsatt har sirkulerende naltrekson i blodet, for deretter å bli kraftig redusert ved opphør av antagonisme. En kasuistikk fra 2017 beskriver problematisk postoperativ smertelindring i over ett døgn etter siste inntak av naltrekson/bupropion (5).

Det er ingen grunn til å anta at veksten i bruk av naltrekson/bupropion vil avta

Naltrekson kan også oppregulere antall opioidreseptorer og potensielt gi økt sensitivitet for opioider i en periode etter seponering (6). Den kliniske relevansen framstår som noe uklart. I en studie med friske frivillige fant man ingen økt følsomhet for morfin i etterkant av naltreksonbruk (7), mens i en annen gjennomgang fant man økt risiko for overdose hos misbrukere som tidligere hadde brukt naltrekson (8). Vår kliniske erfaring tilsier at man bør være oppmerksom på dette fenomenet, spesielt hos mer sårbare pasienter.

Forskjellene i dosering gjør at man vil kunne forvente langt høyere grad av antagonisme og uforutsigbarhet ved bruk av naltrekson/bupropion sammenlignet med lavdose naltrekson. Det er i denne sammenhengen interessant å merke seg at mens forskrivningen av naltrekson har avtatt og flatet ut, er bruken av naltrekson/bupropion økende (figur 1). Antallet pasienter som har hentet ut minst én resept med naltrekson/bupropion per år, økte fra 3 071 i 2018 til 6 081 i 2019. Den voldsomme økningen i forskrivning i 2013 tilskrives for øvrig et program på TV2 viet de påståtte effektene av lavdose naltrekson (2). Tallene er hentet fra Reseptregisteret (9).



Figur 1 Forskrivning av naltrekson og kombinasjonen naltrekson/bupropion i perioden 2011–19. Tallene er fra Reseptregisteret (9).

Økt bruk må gi bedre rutiner

Andelen med overvekt og fedme er økende i befolkningen (10). Det er dermed ingen grunn til å anta at veksten i bruk av naltrekson/bupropion vil avta. På bakgrunn av dette er det viktig at tiltak settes i verk for å unngå feildosering av opioider hos denne pasientgruppen.

Ved all forskrivning er det viktig å vurdere både indikasjon og virkningsmekanisme. I tilfellet med naltrekson/bupropion vil nettopp virkningsmekanismen kunne få store konsekvenser for pasienten, for eksempel ved kirurgiske inngrep eller i akutsituasjoner. Pasienter som forskrives naltrekson/bupropion, må få god informasjon om interaksjonen med opioider og de potensielle problemene dette kan medføre. Bruk av opioider sammen med naltrekson/bupropion frarådes i preparatomtalen (3), men denne informasjonen må gis *aktivt* til pasienten, både av forskrivende lege og på apotek. I tillegg må en god legemiddelanamnese sikres for å avdekke bruk av naltrekson/bupropion ved akutte og elektive innleggelse. Dette gjøres best gjennom systematisk legemiddelsamstemming av pasienters medisinlister.

Pasienter som forskrives naltrekson/bupropion, må få god informasjon om interaksjonen med opioider og de potensielle problemene dette kan medføre

God kunnskap og gode rutiner vil gjøre det mulig å ta de nødvendige grepene i forkant hos elektive pasienter. I en systematisk gjennomgang fra 2018 foreslås seponering av naltrekson 72 timer i forkant av elektiv kirurgi (11), mens preparatomtalen til naltrekson/bupropion foreslår reoppstart av legemiddelet 7–10 dager etter seponering av opioider (3).

Ved akuttinnleggelser fordres det i tillegg retningslinjer for anestesi og postoperativ smertelindring hos pasienter som bruker naltrekson i de doser behandling med naltrekson/bupropion gir. Lignende lokale retningslinjer eksisterer allerede for pasienter i legemiddelasistert rehabilitering (LAR)-program på de fleste sykehus.

LITTERATUR:

1. Verebey K. The clinical pharmacology of naltrexone: pharmacology and pharmacodynamics. *NIDA Res Monogr* 1981; 28: 147–58. [PubMed]
2. Raknes G, Småbrekke L. A sudden and unprecedented increase in low dose naltrexone (LDN) prescribing in Norway. Patient and prescriber characteristics, and dispense patterns. A drug utilization cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 136–42. [PubMed][CrossRef]
3. Felleskatalogen. Mysimba. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/mysimba-orexigen-642598> Lest 21.8.2020.
4. Bachs L, Waal H. Behandling av opioidavhengige med naltrekson. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1665–7. [PubMed]
5. Ninh A, Kim S, Goldberg A. Perioperative pain management of a patient taking naltrexone HCl/Bupropion HCl (Contrave): A case report. *AA Case Rep* 2017; 9: 224–6. [PubMed][CrossRef]
6. Yoburn BC, Luke MC, Pasternak GW et al. Upregulation of opioid receptor subtypes correlates with potency changes of morphine and DADLE. *Life Sci* 1988; 43: 1319–24. [PubMed][CrossRef]
7. Cornish JW, Henson D, Levine S et al. Naltrexone maintenance: Effect on morphine sensitivity in normal volunteers. *Am J Addict* 1993; 2: 34–8. [PubMed][CrossRef]
8. Ritter AJ. Naltrexone in the treatment of heroin dependence: relationship with depression and risk of overdose. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 224–8. [PubMed][CrossRef]
9. Folkehelseinstituttet. Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister. www.reseptregisteret.no Lest 21.8.2020.
10. Folkehelseinstituttet. Overvekt og fedme blant voksne (indikator 14). <https://www.fhi.no/nettpub/ncd/overvekt/voksne/> Lest 14.08.2020
11. Ward EN, Quayle AN, Wilens TE. Opioid use disorders: Perioperative management of a special population. *Anesth Analg* 2018; 127: 539–47. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. oktober 2020. *Tidsskr Nor Lægeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0687

Mottatt 27.8.2020, godkjent 21.9.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no