

Publisert: 31.10.2011

## Risiko for alvorlige bivirkninger ved bruk av ketobemidon (Ketorax)

Ketobemidon og risiko for alvorlige bivirkninger er for tiden diskutert i ulike media. Vi har sett nærmere på dokumentasjon for dette legemiddelet.

### Metode

Vi har gjort søk i PubMed og Ovid (med litt over 100 treff begge steder) og gjennomgått bivirkningslitteratur, farmakologiske databaser og relevante oppslagsverk for å finne data vedrørende ketobemidon. Det er relativt sparsomt med informasjon om ketobemidon i forhold til f.eks. morfin.

### Indikasjon og dosering av ketobemidon

Ketobemidon er et opioidanalgetikum og har indikasjon for bruk ved sterke, akutte smerter. Det titreres intravenøst i små doser svarende til 1-2,5 mg hvert 2.-5. minutt inntil pasienten er smertefri eller viser tegn til overdosering med respirasjonsdepresjon eller sterk sedasjon. Preparatomtalen for ketobemidon angir ingen maksimalgrense for den intravenøse titreringen ved sterke akutte smerter. Det står at sikkerhet og effekt ikke er tilfredsstillende dokumentert ved titrering til høyere døgndoser enn 30-40 mg parenteralt, men ikke hvor stort tidsintervall en slik dose må fordeles på. Til sammenlikning angis det for morfin at en langsom intravenøs dose på 5-10 mg om nødvendig kan gjentas med 4-5 timers intervall inntil 6 ganger i døgnet. Virkningen av morfin inntreffer straks etter intravenøs administrasjon, men maksimal analgetisk effekt oppnås etter ca. 20 minutter. Maksimal analgetisk effekt er ikke angitt i ketobemidons preparatomtale (1-3). Referanseområdet ved terapeutisk serumkonsentrasjon av ketobemidon er 200-500 nmol/L (4) og dette gjenspeiler den serumkonsentrasjon som oppnås hos 80 % av pasientene ved bruk av anbefalte terapeutiske doser. Medikamentet har tilsvarende smertestillende effekt som morfin og anses generelt for å være ekvipotente (5-8). Det finnes også artikler der forfatterne konkluderer med at ketobemidon er mer potent enn morfin (9,10).

### Andre farmakologiske egenskaper

Ketobemidon er en opioidreseptoragonist med sterk affinitet for  $\mu$ -reseptoren (1,8). I tillegg er det vist at ketobemidon har en NMDA-blokkerende effekt, noe som er en fordel ved nevrologiske smertetilstander der NMDA-reseptoraktivitet antar å spille en stor rolle (11).

Det er publisert få systematiske undersøkelser av plasmakonsentrasjonen etter administrering av ketobemidon. Det er gjort enkelte små studier som har vist store interindividuelle variasjoner (12,13). Vi har ikke funnet data for passasje av ketobemidon over blod-hjernebarrieren eller tidsforløp for ekvilibrerings av plasma- og CNS-konsentrasjon. For morfin har en estimasjon vist at konsentrasjonen kan fortsette å stige så lenge plasmakonsentrasjonen overstiger CNS-konsentrasjonen, og dette kan vedvare også etter at maksimalkonsentrasjon i plasma er passert (14). Det er mulig at samme prinsipp gjelder for ketobemidon.

Medikamentet er gjenstand for en omfattende metabolisme som delvis synes å være gjenstand for CYP-enzymsystemet i leveren. CYP2C9 og CYP3A4 katalyserer N-demetyleringen av ketobemidon ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. CYP2C9 er et polymorft enzym der flere av variantene har redusert aktivitet (15). Hos kauasiere er forekomsten av disse variantene relativt høy (i størrelsesorden 40 % av befolkningen) (16), noe som innebærer at enkelte pasientgrupper kan ha betydelig nedsatt nedbrytning av ketobemidon. Av denne grunn er det foreslått at ketobemidon bør doseres individuelt og at behandlingen bør monitoreres med konsentrasjonsmålinger (13). Hovedmetabolitten synes å være norketobemidon, i mindre grad metaboliseres ketobemidon til hydroksyketobemidon og metoksyketobemidon. Ca. 75 % av ketobemidon og dets metabolitter gjenfinnes i urinen, ca. 2 % gjenfinnes i feces. Plasmahalveringstiden angis i gjennomsnitt å være mellom 2-3 timer (1,12,17). Denne øker ved synkende glomerulær filtrasjonsrate (GFR) og hos kritisk syke pasienter (13).

### Tilgjengelig litteratur om bivirkningsprofil og toksisitet

Vanlig forekommende bivirkninger er respirasjonsdepresjon og sirkulatoriske bivirkninger som bradykardi

og blodtrykksfall (1). Kardiovaskulære bivirkninger har ikke vært spesielt omtalt i litteraturen og har ikke blitt studert systematisk. Det er begrenset erfaring med overdosering/toksisitet og blodkonsentrasjoner relatert til dette.

Erfaringsmessig vil kontinuerlig infusjon av ketobemidon med konsentrasjoner på 500-1000 nmol/L ved intensivbehandling gi symptomer på sedasjon (13). Det er lite data vedrørende doser etter fatal intoksikasjon. I et dansk materiale med fatale intoksikasjoner ble det funnet konsentrasjoner etter injeksjon som lå mellom ca. 400-6400 nmol/L (18).

### **Kombinasjon med andre analgetika**

Ofte kombineres ulike smertestillende legemidler og administrasjonsformer. I slike tilfeller må det tas høyde for eventuelt additiv effekt med tanke på bl.a. respiratoriske og kardiologiske bivirkninger. Det må også ta hensyn til muligheten for endret absorpsjon fra tarm (og dermed tid for effekt) av et analgetikum dersom opioider har vært gitt i forkant, da det kan foreligge redusert gastrointestinal motilitet (1).

### **Oppsummering**

Vi har ikke funnet utfyllende data for sammenheng mellom dose, doseintervall og plasmakonsentrasjon av ketobemidon i forskjellige pasientgrupper. Det ser ikke ut til at det er gjort studier vedrørende overgang av ketobemidon til CNS. Andre opioider har en lett forsinket overgang fra blodbane til sentralnervesystem slik at den fulle effekten (inkludert respirasjonsdepresjon) ved gjentatt dosering kan komme en stund etter injeksjonen. Dette kan også gjelde for ketobemidon.

Litteraturen om ketobemidon beskriver ikke hvor store doser som kan gis per tidsintervall eller hvordan en pasient bør observeres etter behandling. Respirasjonsdepresjon eller andre bivirkninger kan potensielt være fatale, både hos våkne og sovende pasienter. Årvåkenhet bør spesielt utøves i tilfeller der moderate eller store doser opioid er gitt til opioidnaive pasienter.

### **Referanser**

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Ketorax. [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok) (Sist endret: 05. desember 2006).
2. Norsk legemiddelhandboka for helsepersonell. Ketobemidon. [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no) (30. mai 2011).
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Morfin. [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok) (Sist endret: 04. mai 2006).
4. Labhåndbok for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital. Ketobemidon. [www.helse-midt.no/ftp/stolav/labhandboker/Medisinsk\\_biokjemi/ambbok.html](http://www.helse-midt.no/ftp/stolav/labhandboker/Medisinsk_biokjemi/ambbok.html) (30. mai 2011).
5. Norsk legemiddelhandboka for helsepersonell. Smertestillende legemidler, tabell 1. [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no) (25. mai 2011).
6. Öhqvist G, Hallin R et al. A comparison between morphine, meperidine and ketobemidone in continuous intravenous infusion for postoperative relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 44-8.
7. Jylli L, Lunberg S et al. Comparison of the analgesic efficacy of ketobemidone and morphine for management of postoperative pain in children: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1256-9.
8. Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Analgetics and Anti-inflammatory Drugs* 2010; 16th ed.: 87.
9. Peltola P, Soisalo P. The analgesic properties and addiction liability of ketobemidone and morphine. *AMA Arch Intern Med* 1958; 101: 741-6.
10. Wolff T, Leward S et al. Analgesic treatment in acute myocardial infarction. A double-blind comparison of ketobemidone + the spasmolytic A29 (Ketogan) and morphine. *Acta Med Scand* 1988; 223: 423-30.
11. Andersen S, Dickenson AH et al. The opioid ketobemidone has a NMDA blocking effect. *Pain* 1996; 67: 369-74.
12. Bondesson U, Arnér S et al. Clinical pharmacokinetics and oral bioavailability of ketobemidone. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 45-50.
13. Al-Shurbaji A, Tokics L. The pharmacokinetics of ketobemidone in critically ill patients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 583-6.
14. Lötsch J, Dudziak R et al. Fatal respiratory depression after multiple intravenous morphine injections. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1051-60. Yasar Ü, Annas A et al.
15. Ketobemidone is a substrate for cytochrome P450C9 and 3A4, but not for P-glycoprotein. *Xenobiotica* 2005; 35: 785-96.
16. Dorado P, Berecz R et al. CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy

volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 221-5.

17. Bondesson U, Hartvig P et al. Quantitative determination of the urinary excretion of ketobemidone and four of its metabolites after intravenous and oral administration in man. Drug Metab Dispos 1981; 9: 376-80.
18. Steentoft A, Worm K. Cases of fatal intoxication with Ketogan. J Forensic Sci Soc 1994; 34: 181-5.