

SÄNK KETOROLAK-DOSEN!

EU-anpassning minskar blödningsrisken
med marginell sänkning av analgetisk effekt

Som analgetika i den postoperativa perioden vann ketorolak initialt stor popularitet då det lanserades 1991. Senare visade sig emellertid preparatet förorsaka ökad blödning såväl intra- som postoperativt. En nyligen publicerad studie har visat att dessa effekter är starkt dosberoende, något som gjort att man i många länder (främst inom EU) har modifierat dosrekommendationerna för ketorolak. Dock har Fass i allt väsentligt samma doseringsanvisningar 1996 som vid preparatets lansering. Den som följer dessa torde utsätta patienten för en onödigt ökad blödningsrisk, varför Fasstexten snarast bör ändras i enlighet med gällande EU-normer.

Icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) har under senare år vunnit ökad popularitet som alternativ till opioider för behandling av postoperativ smärta, inte minst efter introduktionen av ketorolak (Toradol, Syntex) 1991. Orsaken torde främst vara avsaknaden av sederande och andningsdeprimerande effekt hos dessa medel, samt mindre risk för gastrointestinala biverk-

ningar (illamående/kräkning samt förstoppning) [1].

Rapporter om biverkningar i form av blödningar och njurpåverkan har emellertid dämpat den initiala entusiasmen för användandet av NSAID i den postoperativa vården, och har t o m lett till att licensen för ketorolak har dragits in i två europeiska länder.

I Sverige har dessa rapporter inte lett till någon ändring vad gäller rekommendationer för postoperativ användning av NSAID, men osäkerheten tycks ändå på sina håll vara stor när det gäller deras användning.

Effekter på trombocyterna

NSAID minskar cyklooxygenasaktiviteten, vilket i sin tur hämmar trombocytfunktionen [2]. Detta leder till förlängd blödningstid, och därigenom ökad risk för blödning, främst från operationsområdet och gastrointestinalkanalen. Risker är särskilt stora vid samtidig behandling med antikoagulantia av dikumaroltyp [3]. Däremot förefaller inte NSAID potentiellt antikoagulerande effekter av vare sig heparin [4] eller lågmolekylärt heparin [5].

Renala effekter

Cyklooxygenashämningen leder också till renal vasokonstriktion, vilket i sin tur åstadkommer nedsatt glomerulusfiltration och nedsatt kaliumutsöndring [6]. Dessa effekter torde sakna klinisk betydelse hos friska, men kan vålla problem hos patienter med prognostiskt beroende renal cirkulation, t ex patienter med njursufficiens, hypovolemi, sepsis eller vänsterkammersvikt [6, 7], liksom hos brännskadade [8].

Kliniska studier

Kontrollerade kliniska studier avseende perioperativ användning av NSAID och blödningsrisk har främst gjorts inom öron-, näs- och halsområdet. Som exempel kan nämnas tre randomiserade studier på barn som genomgick tonsillektomi, där intravenöst ketorolak jämfördes med rektalt paracetamol [9], intravenöst morfin [10] eller intramuskulärt kodein [11]. I samtliga studier kunde en signifikant större blod-

förlust och fler åtgärder för hemostas noteras hos de ketorolakbehandlade barnen. Ketorolak var förenat med en lägre incidens postoperativt illamående än morfin [10], men den analgetiska effekten föreföll inte skilja sig signifikant vid en jämförelse med de övriga preparaten. Gemensamt för de tre studierna [9, 10, 11] är att ketorolakdosen var 1 mg/kg, vilket motsvarar minst dubbel rekommenderad maximal singeldos till vuxna. Detta utgör en möjlig förklaring till den ökade blödningsbenägenheten.

Gastrointestinal blödning

I en stor retrospektiv kohortstudie från Philadelphia i USA av epidemiologen Brian Strom och medarbetare [12] jämfördes omkring 10 000 patienter som erhållit ketorolak för postoperativ smärtlindring med ungefär lika många matchade kontroller som erhållit opioider (morfin eller meperidin). Man kunde inte påvisa någon ökad risk för postoperativ blödning från operationsområdet, däremot en ökad risk för gastrointestinal blödning hos patienter som behandlats med ketorolak (odds ratio 1,3, där 1 innebär att risken för en biverkning är lika stor i de bägge grupperna). Vidare noterades en starkt ökad biverkningsfrekvens med ökad dos; t ex var frekvensen gastrointestinal blödning hos patienter som erhållit mer än 120 mg/dygn (vilket är maximal rekommenderad dygnsdos i Sverige) så hög som 14 procent, med odds ratio 3,9.

Signifikant ökad risk

Hos patienter över 65 år var motsvarande siffror 29 procent och 6,7. Liknande effekter kunde ses vid ökande behandlingstid (ökning av odds ratio för gastrointestinal blödning från 1 till 1,7 vid behandlingstid över 5 dagar). Således var dos, ålder och behandlingstid av avgörande betydelse för risken för gastrointestinal blödning. Då det gällde sårblödning var risken signifikant ökad i ketorolak-gruppen vid dygnsdoser över 75 mg, men var oberoende av ålder och behandlingstid.

EUs rekommendationer

Under 1993, inför registrering i Nederländerna, gjordes en noggrann

Författare

MICHAEL LAGERKRANSER
docent, överläkare, anestesioch intensivvårdskliniken, Karolinska sjukhuset

MÅNS BELFRAGE
överläkare, smärtsektionen, kliniken för anestesi och intensivvård, S:t Görans sjukhus AB

PER-ANDERS FLORDAL
docent, överläkare, kirurgkliniken, Danderyds sjukhus

EDDIE PERSSON
med dr, överläkare, anestesioch intensivvårdskliniken, Karolinska sjukhuset.

granskning av ketorolak i European Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Rapporter hade då inkommit om ett antal dödsfall och allvarliga biverkningar hos patienter behandlade med detta läkemedel, främst i Frankrike. Det visade sig emellertid att t ex i Storbritannien var mortaliteten så låg som 1,8, och över hela världen 3,6 per 1 miljon behandlade patienter, vilket är siffror som ligger väl till vid en jämförelse med övriga NSAID-preparat. Med stöd av preliminära data från Philadelphiastudien [12] och studier som visat att en lägre dos (10 mg) endast ger en marginell sänkning av den analgetiska effekten jämfört med 30 mg [13], kunde CPMP utfärda nya dosrekommendationer i juni 1993. Dessa innebar en avsevärd sänkning från tidigare rekommendationer (30 mg/dos och 120 mg/dygn) till 10 mg/dos och 90 mg/dygn (60 mg till äldre) under högst två dagar (sju dagar för den orala beredningsformen, godkänd av Läkemedelsverket i mars 1995) (se ruta).

Accepterade av de flesta

Dessa rekommendationer accepterades av de flesta EU-länder samt, med viss modifikation, av Norge, Schweiz och senare även Australien. Undantag var Tyskland, där ketorolak aldrig rönt någon större framgång, och där Syntex gjorde en frivillig indragning av licensen, samt Frankrike, där licensen drogs in av myndigheterna (i dessa länder ansågs inte Syntex ha kunnat visa, att risk/nytta-kvoten för ketorolak var lägre än för opioider).

I Sverige och Finland, som då ännu inte var medlemmar av EU, vidtogs inga särskilda åtgärder med anledning av CPMPs rekommendationer. Sverige har emellertid senare infört restriktioner avseende doseringen till äldre. Vore det då inte logiskt att även i Sverige anpassa den rekommenderade dosen enligt CPMPs riktlinjer? Svaret torde ge sig självt.

Förpackningen ett hinder

Tyvärr medger inte nuvarande förpackning (30 mg/ml) något enkelt sätt att administrera den lägre dosen (mot-svarande 0,33 ml). Preparatet lanserades från början med två koncentrationer: 30 och 10 mg/ml, den senare med tanke på en eventuell registrering av ketorolak till barn. Denna blev emellertid av olika skäl aldrig genomförd, och 10 mg-ampullerna drogs därför in. Det är vår förhoppning att Roche (som köpte upp Syntex 1995) åter marknadsför den lägre koncentrationen och samtidigt i Fäss ändrar dosrekommendationen i enlighet med CPMPs riktlinjer (den första svenska EU-anpassningen inom läkemedelsområdet?).

CPMPs rekommendationer

beräknande dosering av ketorolak, juni 1993

Indikation: postoperativ smärta

Initial dos: 10 mg

Dygnsdos ≤65 år: max 90 mg

>65 år: max 60 mg

Behandlingstid: max 2 dagar¹ (7 dagar vid oral behandling)

¹ Stoms och medarbetares [12] rekommendation är 5 dagar.

Övriga NSAID

När det gäller diklofenak (Voltaren, Ciba-Geigy) föreligger, enligt WHO's databas, ungefär samma biverkningsprofil som för ketorolak vid ekvianalgetisk dosering (ketorolak 30 mg motsvarar diklofenak 75 mg). Voltaren har verterligt inte genomgått samma grundliga utvärdering som Toradol då det gäller dosrelaterade effekter.

Här pågår dock några stora, jämförande multicenterstudier i Europa, men dessa har ännu inte resulterat i några nya dosrekommendationer från CPMP beräknande diklofenak. Ytterligare två parenterala NSAID är registrerade och godkända under indikationen »Postoperativ smärtlindring», nämligen tenoxicam (Alganex), också detta ett Roche-preparat, samt ketoprofen (Orudis) från Rhône-Poulenc Rorer. Dessa har marknadsförts sedan 1995, varför endast begränsad klinisk erfarenhet finns.

Referenser

1. Munro HM, Riegger LQ, Reynolds PI, Wilton NCT, Lewis IH. Comparison of the analgesic and emetic properties of ketorolac and morphine for paediatric outpatient strabismus surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 624-8.
2. Power I, Chambers WA, Greer IA, Ramage D, Simon E. Platelet function after intramuscular diclofenac. *Anaesthesia* 1990; 45: 916-9.
3. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-70.
4. Spowart K, Greer IA, McLaren M, Lloyd J, Bullingham RES, Forbes CD. Haemostatic effects of ketorolac with and without concomitant heparin in normal volunteers. *Thrombosis and Haemostasis* 1988; 60: 382-6.
5. Weale AE, Warwick DJ, Durant N, Prothero D. Is there a clinical interaction between low molecular weight heparin and non-steroidal analgesics after total hip replacement? *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 35-7.
6. Aitken HA, Burns JW, McArdle CS, Kenny GNC. Effects of ketorolac trometamol on renal function. *Br J Anaesth* 1992; 68: 481-5.

7. Stenvinkel P. Akut njursvikt kan förebyggas. Nya rön om betydelsen av hypoxi i njurmär-gen. *Läkartidningen* 1995; 92: 3667-9.
8. Jonsson CE, Ericsson F. Impairment of renal function after treatment of a burn patient with diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Burns* 1995; 21: 471-3.
9. Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ, Ohlms LA, Jones DT, McGill TJ et al. A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80: 226-9.
10. Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, Wittkugel EP, Patankar SS, Matar MM et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg* 1995; 81: 1136-41.
11. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW, Reid CW, MacNeill HB. Preoperative ketorolac-increases bleeding after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1996; 43: 560-3.
12. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996; 275: 376-82.
13. Stouten EM, Armbruster S, Houmes RJ, Prakash O, Erdmann W, Lachmann B. Comparison of ketorolac and morphine for post-operative pain after major surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 716-21.