

Kasuistik

Manglende opioidfølsomhed associeret med genetiske varianter i μ -opioidreceptoren

Anton Lund¹, Malene Djursby², Pia Jæger¹ & Jakob Højlund³

1) Afdeling for Bedøvelse og Operation i Juliane Marie Centret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Afdeling for Genetik, Diagnostisk Center, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Anæstesiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2026;188:V11250924. doi: 10.61409/V11250924

Opioider er en hjørnesten inden for anæstesi og smertebehandling. Der er betydelig interindividuel variation i effekten, hvilket delvist er genetisk betinget; f.eks. kan hyppigt forekommende polymorfier i CYP2D6-leverenzymet medføre betydeligt reduceret effekt af codein og tramadol [1]. Komplet opioidinsensitivitet er dog yderst sjældent beskrevet.

Sygehistorie

En 32-årig i øvrigt rask kvinde blev indlagt med akutte mavesmerter og planlagt til en laparoskopisk appendektomi. Anamnestisk havde patienten tidligere oplevet insufficient anæstesi og smertedækning trods store doser opioider ved et laparoskopisk indgreb, hvorfor der blev givet en testdosis på 500 μg af det potente opioid remifentanil i.v. før anæstesiinduktion. Dette var helt uden klinisk effekt, og den videre anæstesi blev derfor gennemført uden opioider. Anæstesien blev indledt med 300 mg propofol (5 mg/kg), 50 mg ketamin og 50 mg suxamethon i.v. og vedligeholdt med høje doser propofol, sevofluran og samlet 100 mg esketamin i refrakte doser. Patienten var smerteforpint postoperativt, men fik anlagt epiduralblokade med god effekt og udskrevet dagen efter.

På mistanke om opioidinsensitivitet blev patienten efterfølgende indkaldt til et behandlingsforsøg med en trinvist optrappet remifentanilinfusion, hvor der blev givet 0,25-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (typisk dosering ved generel anæstesi: 0,4-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Ingen ændringer i bevidsthedsniveau, kognition, pupilforhold eller respiration blev observeret under infusionen.

Efterfølgende genetisk udredning med exomsekventering påviste to missense-varianter i *OPRM1*, der koder for μ -opioidreceptoren: c.541C>T, p. (Arg181Cys) samt c.656G>T, p. (Cys219Phe),

NM_000914.5, der begge klassificeres som varianter af usikker betydning. Det var uvist, om varianterne lå på samme eller hver sin allel.

Ved en senere laparoskopi for endometriose blev der præoperativt anlagt et epiduralkateter, og patienten blev bedøvet med højdosis propofol, sevofluran og esketamin. Anæstesen forløb ukompliceret fraset takykardi ved insufflationen, hvilket blev håndteret med esketamin i.v. og boli af bupivacain via epiduralkateteret. Det postoperative forløb var ukompliceret.

Diskussion

Sygehistorien beskriver et sjældent tilfælde af komplet opioidinsensitivitet muligvis relateret til variation i *OPRM1*. Der er tidligere i norske individer rapporteret to lignende tilfælde hos patienter homozygote for p. (Arg181Cys)-varianten samt to tilfælde af nedsat opioidfølsomhed hos heterozygote bærere [2, 3]. Varianten er relativt hyppig i gnomAD-databasen v.4.1 (2.848 ud af 1.614.054 alleller, herunder seks gange i homozygot form), og in silico-data indikerer, at den kan have betydning (CADD-score 27,7, REVEL-score 0,54 og Alpha Missense-score 0,97). In vitro-studier har tillige påvist, at den inaktiverer μ -opioidreceptorens intracellulære signalering [4].

p. (Cys219Phe)-varianten er sjælden og kun rapporteret tre gange i gnomAD-databasen ud af 1.613.380 alleller og aldrig i homozygot form. Dens kliniske betydning er uafklaret, men in silico-data indikerer, at den også kan være betydende (CADD-score 28,3, REVEL-score 0,88 og Alpha Missense-score > 0,99).

Nedsat opioidsensitivitet udgør en betydelig udfordring ved generel anæstesi og smertebehandling. Vanlige anæstetika (propofol, thiopental, sevofluran) kan anvendes til induktion, men udfordringen består i at opnå sufficient intraoperativ reflekshæmning, reduktion af det kirurgiske stressrespons og postoperativ analgesi. Derudover potenserer opioider anæstesimidlers effekt, hvilket også afspejles i de høje behov for anæstetika i denne case. Intraoperativt er sevofluran og esketamin velegnede til vedligehold af generel anæstesi, da de også har en analgetisk effekt. Postoperativt må smertebehandlingen bero på paracetamol, NSAIDs og glukokortikoider (typisk dexamethason i en engangsdosering på 8-24 mg i.v.). Ved moderate til svære smerter kan N-metyl-D-aspartatreceptor-antagonister (esketamin), α_2 -receptoragonister (clonidin) og gabapentinoider overvejes til udvalgte patienter [5]. Behandling med lavdosis esketamin kan fortsættes de første postoperative dage i stamafsnit. Herudover bør lokal, regional og neuraksial anæstesi anvendes på vid indikation i denne patientgruppe og ideelt anlægges allerede præ- eller intraoperativt.

I den aktuelle sygehistorie muliggjorde en kombination af paracetamol, ibuprofen, dexamethason, esketamin og epiduralblokade effektiv anæstesi og smertekontrol ved to laparoskopiske indgreb.

Korrespondance Anton Lund. E-mail: anton.lund@regionh.dk

Antaget 17. februar 2026

Publiceret på ugeskriftet.dk 4. maj 2026

Interessekonflikter MD har modtaget støtte til konferencedeltagelse fra Sanofi samt foredragshonorar fra Dansk Dermatologisk Selskab. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2026;188:V11250924

doi 10.61409/V11250924

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Opioid insensitivity associated with genetic variants in the μ -opioid receptor

Interindividual variation in opioid response is well described, but complete insensitivity is exceedingly rare. In this case report, a healthy 32-year-old female demonstrated no clinical effect of large doses of opioids. Exome sequencing revealed two variants in the *OPRM1* encoding the μ -opioid receptor, offering a plausible genetic explanation. The patient was anaesthetised for two laparoscopic procedures, and successful management relied on a multimodal strategy including esketamine and epidural analgesia.

REFERENCER

1. Obeng AO, Hamadeh I, Smith M. Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-1121. <https://doi.org/10.1002/phar.1986>
2. Skorpen F, von Hofacker S, Bjørngaard M et al. The rare Arg181Cys mutation in the μ opioid receptor can abolish opioid responses. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(8):1084-91. <https://doi.org/10.1111/aas.12739>
3. Olsen TCR, Rasmussen AR, Kringen MK, Molden E. A girl of early school-age with no response to opioids during general anaesthesia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(7). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0561>
4. Ravindranathan A, Joslyn G, Robertson M et al. Functional characterization of human variants of the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(26):10811-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904509106>
5. El-Boghdady K, Levy NA, Fawcett WJ et al. Peri-operative pain management in adults: a multidisciplinary consensus statement from the Association of Anaesthetists and the British Pain Society. *Anaesthesia*. 2024;79(11):1220-1236. <https://doi.org/10.1111/anae.16391>