

Statusartikel

Fentanyl

Søren Viborg Vestergaard^{1, 2}, Anders Valentin Abildgaard Nielsen³, Malene Hollingdal⁴, Charlotte Uggerhøj Andersen^{1, 3, 5}, Allan Bach⁶, Eva Aggerholm Sædder^{1, 5} & Marlene Lunddal Krogh^{1, 5}

1) Klinisk Farmakologi, Aarhus Universitetshospital, 2) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 3) Institut for Retsmedicin, Aarhus Universitet, 4) Hjertesygdomme, Hospitalsenhed Midt, 5) Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet, 6) Ambulancer og Akutlægebiler, Præhospitalet, Region Midtjylland

Ugeskr Læger 2025;187:V01250023. doi: 10.61409/V01250023

HOVEDBUDSKABER

- Fentanyl kan give umiddelbar smertelindring, men timelang respirationsdæmpning og sedation.
- Udskillelsen af fentanyl kan tage flere dage og forlænges bl.a. ved overvægt.
- Fentanyl bør doseres efter idealvægt, og sundhedspersonale bør oplyses om risikoen for forsinkede bivirkninger.

Fentanyl er et opioid, som siden 1960'erne har været anvendt ved behov for en hurtigt indsættende stærk analgetisk effekt [1]. De seneste år har der været globalt fokus på fentanyls potens og farlighed i misbrugssammenhæng, hvor stoffet har medført et betydeligt antal dødsfald, bl.a. i USA og Sverige [2]. Der er hverken officielle data på forekomsten af misbrug af lægeordineret fentanyl eller af respirationsstop efter behandling med fentanyl.

Den fælles lægemiddelrådgivning for Region Nordjylland og Region Midtjylland har de seneste år ydet farmakologisk rådgivning efter flere utilsigtede hændelser, hvor patienter behandlet med fentanyl i præhospitalet fik respirationsstop efter ankomst på hospitalet. Fælles for alle patienterne var, at de var ved fuld bevidsthed ved ankomst til hospitalet, voksne < 65 år med BMI > 25 kg/m² og diagnosticeret lungesygdom (KOL eller astma). Desuden havde de fået fentanyl doseret efter kropsvægt, ikke idealvægt, samt behandling med andre respirationsdæmpende midler i timerne før/efter fentanyl. Disse sager har understreget behovet for et læringsfokuseret system til indberetning og belysning af utilsigtede hændelser. Nedenstående søger at beskrive klinisk relevante aspekter af fentanyls farmakologiske egenskaber som et bidrag til at reducere risikoen for iatrogen overdosering.

Klinisk anvendelse i Danmark

I Danmark er fentanyl tilgængeligt som injektionsvæske, depotplastre, resoribletter eller sugetabletter. Den største »rus« opnås ved injektion i.v. eller i.m. [3], men hovedparten af forbruget i Danmark udgøres af de andre formuleringer [4]. Alle formuleringer af fentanyl har dog misbrugspotentiale [5].

Fentanyl til injektion anvendes bl.a. til behandling af akutte peri- og postoperative smerter i akutmodtagelser og som førstevalg ved svære smerter i præhospitalet [6, 7]. Ambulancebehandlere kan i Region Midtjylland efter rammeordination behandle voksne patienter med bolus fentanyl (0,5-1,5 µg/kg) til maks. samlet dosis på 4 µg/kg [7]. Dosisregimet er vist at være sikkert i to danske randomiserede studier med i alt > 7.500 patienter, hvor man

ikke så nogen alvorlige tilfælde af overdosering i præhospitalet [8, 9]. Studierne rapporterede dog ikke opfølgning på safety efter ankomst til hospitalet, og data på forsinkede bivirkninger savnes.

De øvrige danske regioner har næsten enslydende rammeordinationer, men instruksen i Region Midtjylland har efter ovennævnte utilsigtede hændelser specificeret, at fentanyl bør doseres efter »estimeret ideelvægt« frem for reel legemsvægt hos voksne patienter [1]. Vejledning til estimering af ideelvægt findes på promedicin.dk. Ideelvægt i kg svarer omtrent til højde i cm minus 100 [10]. Der er os bekendt ingen instrukser i Danmark vedrørende systematisk observation af patienter på hospitalet efter behandling med fentanyl i præhospitalet.

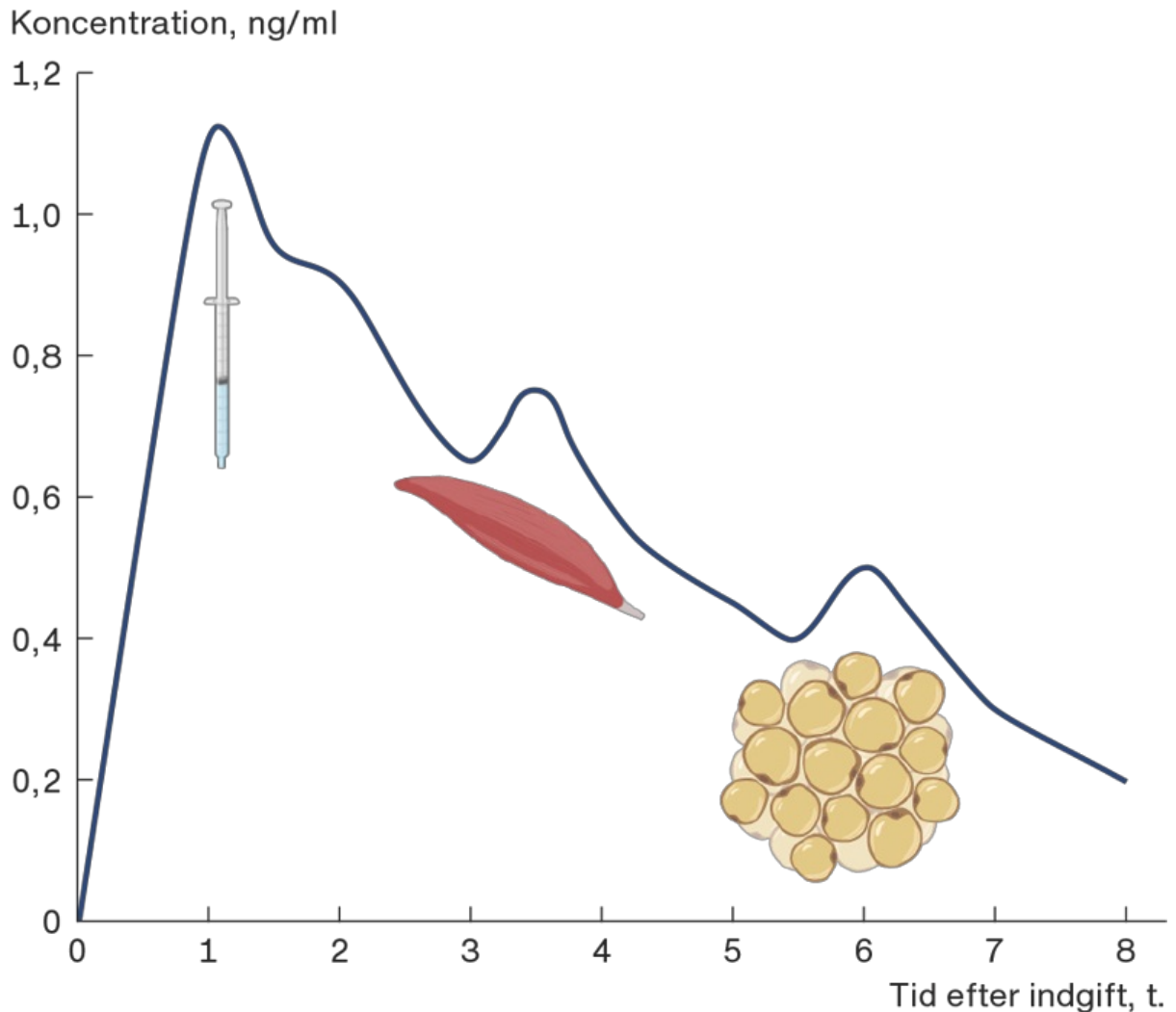
Farmakodynamik

Efter indgift passerer fentanyl over blod-hjerne-barrieren, hvor stoffet ligesom andre opioider, f.eks. morfin, aktiverer μ -receptorer, hvilket medfører den smertestillende effekt samt bivirkninger og symptomer på forgiftning som bl.a. bevidsthedssvækkelse, respirationsdæmpning og eufori [1, 11-14]. Sammenlignet med morfin har fentanyl en højere fedtopløselighed og en større affinitet for μ -receptorerne i centralnervesystemet. Dette er grundlaget for, at fentanyl virker 50-400 gange mere potent end morfin [13, 14], og for at det i terapeutiske doser kan medføre eufori, udvikling af afhængighed og dødelig forgiftning.

Farmakokinetik

Lægemidler fordeles i forskellige væv afhængigt af koncentrationsforskelle og opløselighed. Fentanyl fordeler sig groft set i tre typer væv (kompartments), nemlig blod, muskelvæv og fedtvæv. Når fentanyl indgives direkte i blodet (første kompartment), vil stoffet hurtigt distribueres videre til muskelvæv (andet kompartment) og fedtvæv (tredje kompartment). Dette skyldes bl.a. fentanyls høje fedtopløselighed. Grundet den meget hurtige distribution væk fra blodbanen er den initiale halveringstid meget lav (1-3 min) [1, 11, 15, 16]. Efterfølgende vil fentanyl langsomt diffundere fra muskel- og fedtvæv tilbage til blodet, hvorfor den terminale halveringstid er lang, idet fedtvævet vil virke som depot for det aktive stof [1, 12, 13]. Fordelingen i de tre kompartments er beskrevet at medføre forsinkede mindre peaks i fentanylplasmakoncentrationen svarende til 2-3 t. og 5-7 t. efter en enkelt i.v. bolus fentanyl (**Figur 1**) [16]. Trods en ultrakort første halveringstid kan depotet i fedtvævet bevirke, at der kan gå flere dage, før stoffet er komplet udskilt fra kroppen. Således er kun ca. 75% af den indgivne dosis fentanyl elimineret inden for 72 t. ved en enkelt dosering [1]. Der er dog beskrevet betydelig interindividuel variation med terminale halveringstider på 2-18 t. efter en enkelt bolus fentanyl i.v. [17], og gentagne administrationer kan muligvis forlænge udskillelsen [1, 12].

FIGUR 1 Plasmakoncentrationen af fentanyl efter indgift af én bolus i.v. Tegnet ud fra [15].



Fra blodbanen metaboliseres fentanyl via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i leveren til inaktive, ikke toksiske metabolitter og udskilles næsten komplet omdannet i urinen [1, 12]. Selv om produktresuméet angiver, at kombinationsbehandling med stærke CYP3A4-inhibitorer ikke påvirker plasmakoncentrationen af fentanyl [1], er det beskrevet, at lægemidler, der påvirker CYP3A4-aktivitet, f.eks. fluconazol (inhibitor) og carbamazepin (inducer), kan påvirke omsætningen og dermed koncentration af fentanyl i blodet [12]. Desuden er der fundet genetiske CYP3A4-varianter med ændret omsætning af fentanyl [18], men den kliniske betydning af dette er endnu uklar.

Respirationsdæmpende effekt og hjertestop

Fentanyl kan virke respirationsdæmpende ved 1) at sænke respirationsfrekvens (RF) og respirationsdrive, 2) at sænke følsomhed for hypoxi og hyperkapni og 3) at øge sedation [14, 19]. Hvor morphin primært sænker RF, er fentanyl i museforsøg vist at medføre mere potent respirationsdepression ved både at sænke RF og tidalvolumen

[2]. Disse mekanismer er dosisafhængige, og tidalvolumen påvirkes allerede ved lave koncentrationer, hvorimod RF først påvirkes ved højere koncentrationer [19]. Kasuistisk er der beskrevet livstruende respirationsdepression ved selv lave doser fentanyl (50-100 µg) hos voksne patienter [20], og raske forsøgspersoner er vist at få ca. 50% nedsat peakminutventilation få minutter efter en bolus fentanyl i.v. på 1,5 µg/kg legemsvægt [21]. I tillæg til bevidsthedssvækkelse og respirationsdepression kan den serotonerge effekt af fentanyl ved svær overdosering forårsage serotonergt syndrom med krampelignende anfald og muskelrigiditet i brystområdet kendt som »wooden chest syndrome«, hvilket kan føre til respirationsstop [1, 22]. Trods dette er fentanyl i terapeutiske doser fundet sikkert at anvende i akutmedicinen med en rapporteret lav risiko for betydelig respirationsdepression (< 1%) [6].

Udvikling af hjertestop ved behandling med fentanyl i terapeutiske doser tilskrives primært respirationsdepression medførende hypoxi og hyperkapni og i mindre grad direkte virkning på hjertet, da fentanyl først i supratherapeutiske doser medfører stærkere blokade af *hERG*-kanalerne i hjertet [23-26]. Dermed adskiller fentanyl sig fra f.eks. metadon, der kan medføre forlængelse af QT-intervallet og potentiel fatal arytmie [27]. Hjerterovervågning vil potentielt kunne anvendes til uden forsinkelse at identificere hjertestop blandt patienter behandlet med fentanyl, men der er foreløbigt ingen kliniske vejledninger herom.

Varighed af (bi)virksomheder

Fentanyls analgetiske effekt indsætter inden for få minutter, hvis det administreres i.v. [1, 12, 14], og den maksimale virkning af en enkelt bolus fentanyl indtræder 30-60 min efter indgift [1, 7, 12]. Som ovenfor beskrevet kan der i timerne efter indgift ses mindre andet- og tredjepeaks i plasmakonzentrationen (Figur 1). Den langvarige elimination af fentanyl kan bidrage til respirationsdæmpning over flere timer. I et studie blandt raske personer fandt man således en betydelig langvarig respirationsdæmpning med minutventilation på 40-80% af udgangspunktet i 4 t. efter én bolus fentanyl 4,3 µg/kg [21]. Tilsvarende er beskrevet i forsøg på hunde, som fandt maks. respirationsdepression i 5-30 min efter i.v.-administration af en enkelt bolus fentanyl, men vedvarende nedsat CO₂-følsomhed i op til 4 t. efter [18]. Desuden er der beskrevet tilfælde med forsinket debut af kvalme 3-4 t. efter en enkelt bolus fentanyl, hvilket muligvis kan tilskrives andet peak i plasmakonzentrationen [16].

Grundet fentanyls potente respirationsdæmpende virkning og lange halveringstid kan der ved overdosering være behov for gentagne høje doser naloxon administreret over flere timer [11, 13]. Vejledninger til behandling af erkendt fentanyloverdosering findes i regionale/lokale instrukser i alle danske regioner.

Risikogrupper

Fentanyl til akut smertebehandling er kontraindiceret ved tegn på respirationsdepression eller sedation, og der bør være særlig opmærksomhed på risikoen for respirationsstop i døgnnet efter indgift af fentanyl [1, 7, 19]:

- Ved kombination med andre respirationsdæmpende midler, f.eks. morfin, benzodiazepiner og alkohol.
- Når tilstrækkelig smertedækning er opnået.
- Under søvn.
- Ved kendte risikofaktorer, f.eks. overvægt, høj alder, opioidnaivitet og hjerte-/lunge-/nyre-/leversygdom.
- Ved sektorovergange, f.eks. fra præhospitalet til akutafdeling.

Ved kombination med stoffer (f.eks. morfin) med tilsvarende (bi)virkningsprofiler kan der ses en additiveffekt

og risiko for bivirkninger, herunder respirationsdepression [12, 19]. Derudover kan smerter forskyde CO₂-responskurven, hvilket vil kunne modvirke og maskere den nedsatte CO₂-følsomhed induceret af bl.a. fentanyl [22, 28]. Derfor kan risikoen for respirationsdepression øges ved umiddelbar analgesi ved fentanyl eller med forsinkelse ved efterfølgende analgetisk behandling [1, 22, 28]. Dødsfald forårsaget af opioider, f.eks. methadon, morphin, oxycodon eller fentanyl, sker ofte uventet under søvn, hvilket tilskrives den opioidinducerede nedsatte følsomhed for hypoxi og hyperkapni [19]. Selv ved overfladisk søvn er respirationen afhængig af denne kemoreception for at opveje den sænkede RF, tidalvolumen og sedation [19]. Slutteligt er risikoen for respirationsdepression ved fentanyl højere ved behandling af opioidnaive patienter, imens personer tilvænnet opioider kan tåle højere doser uden at opleve betydelige bivirkninger [1]. Hos patienter tilvænnet andre typer opioider findes der værktøjer til at estimere en omtrentlig tilsvarende (ækvianalgetisk) dosis fentanyl [10].

Der er ikke klare retningslinjer for, hvordan respirationsdepression bør vurderes før indgift af fentanyl, hvilket er problematisk af flere grunde. For det første kan den rutinemæssigt målte saturation og RF være upåfaldende trods begyndende respirationsdepression på grund af samtidigt ilttilskud, øget arousal og smerter. For det andet vil den ikkerutinemæssigt målte CO₂-følsomhed være nedsat ved smerter samt påvirket i flere timer efter fentanylbehandling [19, 28]. Disse forhold kan hindre identifikation af tiltagende respirationsdepression og dermed forhindre rettidig behandling med opioidantidot for at undgå udvikling af respirationsstop.

Konklusion

Fentanyl er et effektivt smertestillende lægemiddel, og brugen i præhospitalet er vist at være sikker. Det er dog usikkert, om der er tilstrækkeligt fokus på behov for overvågning af patienterne efter ankomst til sygehuset. Der bør være opmærksomhed på risikoen for alvorlige bivirkninger, ikke kun umiddelbart efter administration, men i timer til dage efter behandling med fentanyl. Risikoen er særligt høj under søvn, ved overvægt eller kendt lungesygdom samt ved efterfølgende behandling med sløvende eller respirationsdæmpende midler. Det er afgørende, at vi opnår større viden om mekanismerne bag og hyppigheden af alvorlige bivirkninger med henblik på at få udarbejdet evidensbaserede retningslinjer for monitorering efter behandling med fentanyl og andre opioider.

Korrespondance *Søren Viborg Vestergaard*. E-mail: sovi@clin.au.dk

Antaget 2. maj 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. august 2025

Interessekonflikter ingen. 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 2025;187:V01250023

doi 10.61409/V01250023

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

SUMMARY

Fentanyl

Fentanyl is an opioid used for acute pain relief, but its slow elimination may lead to prolonged respiratory depression and sedation. As fatty tissue serves as fentanyl storage and prolongs its elimination, fentanyl should

be dosed based on estimated ideal body weight. High-risk patients include those who are overweight, have lung disease and are exposed to other sedative drugs. The risk of severe side effects increases in sleep; delayed side effects may present several hours after administration. This review finds that there is a need for clinical guidelines on the monitoring of patients after treatment with fentanyl.

REFERENCER

1. Lægemeddelstyrelsen. Fentanyl, summary of product characteristics, 2023. <http://www.produktresume.dk> (26. maj 2025)
2. Simonsen KW, Kriikku P, Thelander G et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2017. *Forensic Sci Int.* 2020;313:110343. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110343>
3. Nielsen AVA, Sædder EA, Uhrbrand P et al. Forskelle og ligheder af morfin og oxycodon. *Ugeskr Læger.* 2023;185:V02230103
4. Sundhedsdatastyrelsen. Medstat.dk, 2024. <https://medstat.dk/> (x16. dec 2024)
5. Department of Justice/Drug Enforcement Administration. Fentanyl, 2024. <https://www.dea.gov/sites/default/files/2025-01/Fentanyl-Drug-Fact-Sheet.pdf> (26. maj 2025)
6. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;106:49-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.005>
7. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G et al. Rang and Dale's Pharmacology, 9th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2019:542-562
8. Friesgaard KD, Nikolajsen L, Giebner M et al. Efficacy and safety of intravenous fentanyl administered by ambulance personnel. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(4):537-43. <https://doi.org/10.1111/aas.12662>
9. Friesgaard KD, Kirkegaard H, Rasmussen CH et al. Prehospital intravenous fentanyl administered by ambulance personnel: a cluster-randomised comparison of two treatment protocols. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019;27(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0588-4>
10. Medicin.dk. Oversigt over beregnere, 2024. <https://pro.medicin.dk/artikler/artikel/182> (25. maj 2025)
11. Hill R, Santhakumar R, Dewey W et al. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine. *Br J Pharmacol.* 2020;177(2):254-266. <https://doi.org/10.1111/bph.14860>
12. UpToDate. Fentanyl, 2024. https://www.uptodate.com/contents/fentanyl-drug-information?search=fentanyl&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 (16. dec 2024)
13. Chudnofsky CR, Wright SW, Dronen SC et al. The safety of fentanyl use in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1989;18(6):635-9. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(89\)80517-7](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(89)80517-7)
14. e-Dok. Fentanyl, 2024. <https://e-dok.rm.dk/edok/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=https://e-dok.rm.dk/edok/enduser/portal.nsf/Main.html?open&unid=X4A09E75EFD241CA3C12580170021EF72&level=AAUHKF&dbpath=/edok/editor/PRAEAM.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g> (16. dec 2024)
15. McClain DA, Hug Jr CC. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28(1):106-14. <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.138>
16. Reilly CS, Wood AJ, Wood M. Variability of fentanyl pharmacokinetics in man: computer predicted plasma concentrations for three intravenous dosage regimens. *Anaesthesia.* 1985;40(9):837-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1985.tb11043.x>
17. Harper MH, Hickey RF, Cromwell TH, Linwood S. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976;199(2):464-8
18. Murphy MR, Hug CC, McClain DA. Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthesiology.* 1983;59(6):537-40. <https://doi.org/10.1097/00000542-198312000-00009>
19. Dolinak D. Opioid toxicity. *Acad Forensic Pathol.* 2017;7(1):19-35. <https://doi.org/10.23907/2017.003>
20. Dahan A, Yassen A, Bijl H et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):825-34. <https://doi.org/10.1093/bja/aei145>
21. Doshi R, Majmundar M, Kansara T et al. Frequency of cardiovascular events and in-hospital mortality with opioid overdose hospitalizations. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1528-1533. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.068>

22. Stolbach A, Hoffmann RS. UpToDate: Acute opioid intoxication in adults. https://www.uptodate.com/contents/acute-opioid-intoxication-in-adults?search=fentanyl%20overdose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (16. dec 2024)
23. Tschirhart JN, Zhang S. Fentanyl-induced block of hERG channels is exacerbated by hypoxia, hypokalemia, alkalosis, and the presence of hERG1b. *Mol Pharmacol.* 2020;98(4):508-517. <https://doi.org/10.1124/mol.119.119271>
24. Grimsrud KN, Ivanova X, Sherwin CM et al. Identification of cytochrome P450 polymorphisms in burn patients and impact on fentanyl pharmacokinetics: a pilot study. *J Burn Care Res.* 2019;40(1):91-96. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry053>
25. Fanoë S, Jensen GB, Sjøgren P et al. Oxycodone is associated with dose-dependent QTc prolongation in patients and low-affinity inhibiting of hERG activity in vitro. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(2):172-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03327.x>
26. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(2):688-94. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.038240>
27. Krantz MJ, Palmer RB, Haigney MCP. Cardiovascular complications of opioid use: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(2):205-223. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.002>
28. Gupta DK, Krejcie TC, Avram MJ. Pharmacokinetics of opioids. I: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, red. *Anesthetic Pharmacology*, 2nd ed, 2011. Cambridge University Press, 2011:509-530