

3. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505-13.
4. Maund E, McDaid C, Rice S et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106:292-7.
5. Schlachta CM, Burpee SE, Fernandez C et al. Optimizing recovery after laparoscopic colon surgery (ORAL-CS): effect of intravenous ketorolac on length of hospital stay. *Surg Endosc* 2007;21:2212-9.
6. Klein M, Gögenur I, Rosenberg J. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs increase anastomotic leakage rate after colorectal resection. *BMJ* 26. sep 2012 (e-pub ahead of print).
7. Olsen AMS, Fosbøl EL, Lindhardsen J et al. Duration of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123:2226-35.
8. van Hattum ES, Algra A, Lawson JA et al. Bleeding increases the risk of ischemic events in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2009;120:1569-76.
9. Ho HS. Patient-controlled analgesia versus oral controlled-release oxycodone – are they interchangeable for acute postoperative pain after laparoscopic colorectal surgeries? *Oncology* 2008;74:61-5.
10. Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery: what are the issues? *Anesthesiology* 2005;102:1083-5.
11. Senagore AJ, Delaney CP, Mekhail N et al. Randomized clinical trial comparing epidural anesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy. *Br J Surg* 2003;90:1195-9.
12. Neudecker J, Schwenk W, Junghans T et al. Randomized controlled trial to examine the influence of thoracic epidural analgesia on postoperative ileus after laparoscopic sigmoid resection. *Br J Surg* 1999;86:1292-5.
13. Taqi A, Hong X, Mistraletti G et al. Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program. *Surg Endosc* 2007;21:247-52.
14. Turunen P, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P et al. Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2009;23:31-7.
15. Levy BF, Scott MJ, Fawcett W et al. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg* 2011;98:1068-78.
16. Gendall KA, Kennedy RR, Watson AJ et al. The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9:584-98.
17. Virlos I, Clements D, Beynon J et al. Short-term outcomes with intrathecal versus epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg* 2010;97:1401-6.
18. Kong SK, Onsiom SM, Chiu WK et al. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after elective laparoscopic colorectal surgery. *Anaesthesia* 2002;57:1168-73.
19. Conaghan P, Maxwell-Armstrong C, Bedford N et al. Efficacy of transversus abdominis plane blocks in laparoscopic colorectal resections. *Surg Endosc* 2010;24:2480-4.
20. Zafar N, Davies R, Greenslade GL et al. The evolution of analgesia in an “accelerated” recovery programme for resectional laparoscopic colorectal surgery with anastomosis. *Colorectal Dis* 2010;12:119-24.
21. Petersen PL, Mathiesen O, Torup H et al. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:529-35.
22. Stuhldreher JM, Adamina M, Konopacka A et al. Effect of local anesthetics on postoperative pain and opioid consumption in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2012;26:1617-23.
23. Kahohehr A, Sammour T, Shoshtari KZ et al. Intraperitoneal local anaesthetic improves recovery after colon resection: a double-blinded controlled trial. *Ann Surg* 2011;254:28-38.
24. Park YH, Kang H, Woo YC et al. The effect of intraperitoneal ropivacaine on pain after laparoscopic colectomy: a prospective randomized controlled trial. *J Surg Res* 2011;171:94-100.
25. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;106:11-8.
26. Mathiesen O, Møjnich S, Dahl JB. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC Anesthesiol* 2007;7:6.
27. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P et al. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:307-14.
28. Vignali A, Di Palo S, Orsenigo E et al. Effect of prednisolone on local and systemic response in laparoscopic vs. open colon surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1080-8.
29. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011;115:575-88.

## Genetisk polymorfisme har betydning for opioiders smertestillende effekt efter kirurgi

Andreas Frydshou<sup>1</sup>, Egon Godthåb Hansen<sup>1</sup> & Ismail Gögenur<sup>2</sup>

Postoperativ smertebehandling skal ifølge gældende standard først og fremmest være tilpasset den anvendte kirurgiske procedure [1]. Mere og mere tyder dog på, at patienternes genetiske profil også er vigtig for det kliniske respons på den farmakologiske smertebehandling.

Hele 99,9% af det humane genom er ens for alle mennesker, men uligheder i den sidste promille bidrager til individuelle fænotypiske forskelle og kaldes genetiske polymorfismer. I farmakologisk sammenhæng ses disse typisk i forskellige gener, der regulerer den biokemiske omsætning af lægemidler, således at et lægemiddel kan have forskellig farmakokinetik fra individ til individ, men genetiske polymorfismer ses også i gener for specifikke receptorer, der indgår i

selve farmakodynamikken af nogle lægemidler. Et godt eksempel på dette er genet *OPRM1*, der koder for  $\mu$ -opioidreceptoren. På gens position 118 findes et nukleotid med basen adenin, hvori der hyppigt ses en såkaldt *single nucleotide polymorphism* (SNP), således at adenin er erstattet af guanin (Figur 1). Hver allel kan have erstattet sin 118-adenin med guanin, således at man kan være AA-homozygot, AG-heterozygot eller GG-homozygot (mindst hyppigt).

I litteraturen er betydningen af denne A118G-polymorfisme i *OPRM1* for postoperativ smertebehandling især beskrevet i forbindelse med gynækologiske og abdominalkirurgiske indgreb.

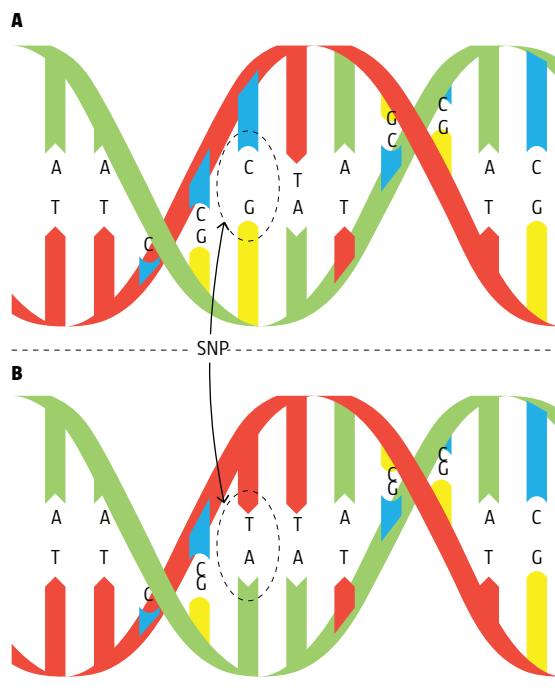
I denne artikel vil vi beskrive, hvordan genetisk polymorfisme i  $\mu$ -opioidreceptor-genet i flere under-

### STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling I, Herlev Hospital  
2) Gastroenheden Afdeling D, Herlev Hospital

**FIGUR 1**

Single nucleotid polymorphism (SNP) (Ref: Wikipedia).



søgelses synes at have haft en betydning for effekten af postoperativ smertebehandling med opioider hos patienter, der har gennemgået gynækologisk kirurgi eller abdominalkirurgi.

#### A118G-POLYMORFISME OG GYNÆKOLOGISK KIRURGI

I de foreliggende studier om A118G-polymorfisme og gynækologisk kirurgi (**Tabel 1**) er den hyppigst beskrevne patientgruppe kvinder, der har fået foretaget sectio. To af de største studier, der begge er fra Singapore, omfatter tilsammen 1.582 patienter, der har fået foretaget sectio. Af disse patienter var 42% genotype AA, 42% var genotype AG, og 16% var genotype GG.

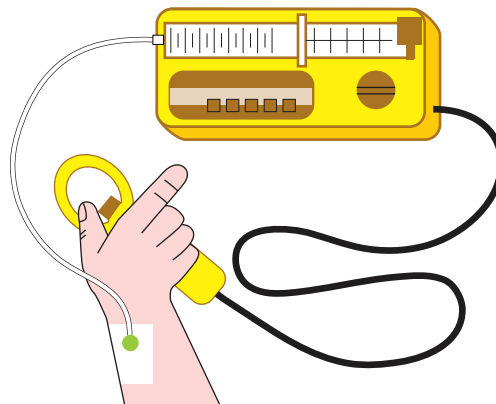
I begge studier fandt man en signifikant højere smertescore hos GG-homozygote end hos de øvrige og et signifikant højere postoperativt morfinforbrug hos samme gruppe ved patientkontrolleret intravenøs analgesi (PCA) (**Figur 2**) [2, 3].

Morfinforbruget anføres i den største undersøgelse med 994 patienter til at være gennemsnitligt 87% højere i gruppen med genotype GG end i gruppen med genotype AA [3].

Om administrationsvejen af morfin har en betydning, står ikke klart, men i et mindre, amerikansk studie med 103 kvinder, der fik foretaget sectio, undersøgte man behovet for supplerende peroral morfin op til 72 timer efter en intraoperativt og intratekalt indgivet standarddosis. I dette studie fandt man ikke no-

**FIGUR 2**

Princippet i pumpe til patientkontrolleret analgesi. (Ref: Westfalz-Klinikum GmbH).



gen signifikant forskel mellem patienter med og uden G-allelen (genotype AG og GG vs. AA), men forfatterne noterede sig dog en mulig tendens i retning af større opioidforbrug hos patienter med G-allelen [4].

I mange studier forholder man sig kun til de første 24 timer postoperativt, og noget tyder på, at det for de fleste kirurgiske procedurer også kun er i det mest smerteintensive første døgn, at *OPRM1*-polymorfisme spiller en rolle [4]. I et mindre studie med 80 patienter, der fik foretaget abdominal hysterektomi, påviste man et signifikant større morfinforbrug hos GG-homozygote end hos AA-homozygote, men kun i de første 24 timer postoperativt. Efter 48 timer var der ingen signifikant forskel mellem grupperne [5]. At postoperativ smertebehandling dog til enhver tid kræver en procedurespecifik tilgang, understreges af, at samme forfattere i en anden undersøgelse med patienter, der havde gennemgået total knæalloplastik, fandt signifikant større morfinforbrug – også efter 48 timer – hos GG-homozygote. Hos disse patienter ville man generelt set også forvente postoperative smerter efter det første døgn i forbindelse med mobilisering [7].

Morfin er det mest undersøgte opioid i forbindelse med A118G-polymorfisme, men i andre studier har man fundet, at også intravenøst givet fentanylforbrug fra PCA-pumpe er større hos GG-homozygote end hos patienter med genotype AA og AG i de første 24 timer postoperativt efter gynækologiske procedurer [6].

#### A118G-POLYMORFISME OG ABDOMINALKIRURGI

Også for patienter, der har fået foretaget abdominalkirurgiske indgreb, er der evidens for at A118G-

polymorfisme har betydning for effekten af postoperative opioidbehandling (Tabel 2).

I et studie med 189 patienter, der havde fået foretaget laparoskopisk abdominalkirurgi, påviste man en signifikant højere visuel analog skala-score (VAS-score) hos GG-homozygote end hos patienter med genotype AA og AG henholdsvis 15 min og 30 min efter indgivelsen af en standardiseret fentanylbolus i opvågningen [8]. Dog stillede forfatterne selv spørgsmålstegn ved, om deres resultatet kunne være påvirket af en ikkesignifikant tendens til, at GG-gruppen intraoperativt havde fået en gennemsnitligt mindre fentanyl-dosis end AG- og AA-gruppen.

Effekt af A118G-polymorfisme er ikke kun fundet efter laparoskopiske procedurer, men også efter større åben abdominalkirurgi: Hos 138 japanske patienter, der havde været i kombineret universel anæstesi og epiduralanæstesi til et større åbent abdominalt indgreb, fandt Hayashida et al, at GG-homozygote havde et større epiduralt opioidbehov i de første 24 timer postoperativt end patienter med genotype AA og AG [9].

I et tredje studie med 74 patienter, der gennemgik kolorektal kirurgi, fandt man til gengæld ingen signifikant forskel i postoperativt intravenøst opioidbehov mellem de samme genotypegrupper [10].

#### A118G-POLYMORFISME OG OPIOIDBIVIRKNINGER

Ud over A118G-polymorfismens betydning for den analgetiske effekt af opioider har man i flere studier også undersøgt, om hyppigheden af opioidbivirkninger er forskellig mellem genotypegrupperne. I studiet med det største antal patienter fandt man, at patienter med genotype AA havde en højere incidens af kvalme efter selvadministreret intravenøst indgivet morfin efter sectio end patienter med genotype GG, trods at morfinforbruget faktisk var mindre hos gruppe AA [3]. I flere mindre studier har man dog ikke fundet nogen signifikant forskel i hyppigheden af kvalme og opkastninger [10, 11]. Til gengæld fandt man i to andre studier en større hyppighed af kløe hos patienter med genotype AA end hos patienter med genotype GG efter henholdsvis spinalt og epiduralt indgivet morfin i forbindelse med sectio [4, 12].

#### DISKUSSION

Sammenfattende ses, at A118G-polymorfisme har en betydning for effekten af opioider i den postoperative behandling efter både gynækologisk kirurgi og abdominalkirurgi. Evidensen er indtil videre stærkest for patienter, der får foretaget gynækologiske indgreb, og herunder i særdeleshed for patienter, der får foretaget sectio.

Der synes dog også at være en tendens til, at man

TABEL 1

Gynækologisk kirurgi og A118G-polymorfisme.

Reference	Undersøgt kirurgisk indgreb	Deltagere, n	Resultater
Sia et al, 2008 [2]	Sectio	588	Selvadministreret morfinforbrug efter en standarddosis var lavere i AA-gruppen end i AG- og GG-gruppen. Smertescore var højest i GG-gruppen og lavest i AA-gruppen. AA-gruppen havde højeste incidens af kvalme
Tan et al, 2009 [3]	Elektivt sectio	994	GG-homozygote personer rapporterede om højere smertescore og havde større selvadministreret morfinforbrug i de første 24 timer end genotyperne AG og AA
Wong et al, 2010 [4]	Sectio	103	Ingen forskel i behov for supplerende p.o.-morfin til behandling af gennembrudssmerter mellem grupper med og uden G-allel (GG/AG vs. AA). Heller ingen forskel i varigheden af morfinanalgesi. Større incidens af kløe hos gruppen uden G-allel
Chou et al, 2006 [5]	Abdominal hysterektomi	80	GG-homozygote personer krævede større morfindoser fra PCA-pumpe end AA-homozygote for at opnå adækvat smertelindring i de første 24 timer postoperativt. Ingen forskel mellem grupperne 48 timer postoperativt
Zhang et al, 2010 [6]	Gynækologisk kirurgi uden specifikation	174	Personer med genotype GG forbrugte mere selvadministreret fentanyl (PCA-pumpe) i de første 24 timer postoperativt end genotyperne AG og AA. Fentanylforbruget steg med antallet af G-alleler

PCA = patientkontrolleret smertebehandling.

TABEL 2

Abdominalkirurgi og A118G-polymorfisme.

Reference	Undersøgt kirurgisk indgreb	Deltagere, n	Resultater
Wu et al, 2009 [8]	Laparoskopisk abdominal kirurgi	189	Personer med genotype AG og GG havde højere VAS-score 15 og 30 min efter en standard-fentanylbolus end personer med genotype AA (men ingen forskel efter 5, 45 og 60 min). Ingen forskel i respirationsdepression. Personer med genotype GG havde kortere tid til opvågning og ekstuberering efter kirurgi end personer med genotype AA
Hayashida et al, 2009 [9]	Større åben abdominal-kirurgi i kombineret universel og epidural anæstesi	138	Personer med genotype GG havde større epiduralt opioidbehov i de første 24 timer postoperativt end genotype AA og AG
Coulbault et al, 2006 [10]	Kolorektal kirurgi uden specifikation	103	Ingen signifikante forskelle

VAS = visuel analog skala.



## FAKTABOKS

Ved genetiske polymorfismer forstås de variationer, som findes i ca. en promille af det humane genom, og som resulterer i fænotypiske forskelle fra person til person. Genetisk polymorfisme har stor betydning for farmakologisk respons på flere lægemidler.

Den hyppigste form for genetisk polymorfisme er *single nucleotide polymorphism*, hvor en enkelt nukleotidbase i et gen er erstattet af en anden.

A118G-polymorfisme i *OPRM1*, der koder for  $\mu$ -opioidreceptoren, har betydning for både smerteperception og klinisk effekt af opioider.

Polymorfismer i andre gener synes også at have betydning for klinisk respons på analgetika i postoperativ smertebehandling.

Hvis kortlægningen af en patients genetiske profil bliver hurtigere og billigere at foretage i fremtiden, kan postoperativ smertebehandling i højere grad tilrettelægges både procedurespecifikt og individualspecifikt, så unødvendige smerter og bivirkninger undgås.

i studier med fjernøstlige patienter finder større effekt af A118G-polymorfisme end i studier med europæiske og amerikanske patienter, uanset karakteren af det kirurgiske indgreb. Flere forfattere har også noteret sig, at etnicitet synes at have en væsentlig indflydelse på, om det er klinisk betydningsfuldt, at man er GG-homozygot [13]. Derudover fandt man i et af de gynækologiske studier fra Singapore, at der var signifikant forskel på, hvor hyppigt G-allelen forekommer hos Singapores tre største etniske grupper: kinesere, malaysiere og indere [3].

Samlet set er der endnu ikke stærk evidens for en sammenhæng mellem A118G-polymorfisme og forekomsten af opioidbivirkninger. Det kunne være ønskeligt med yderligere undersøgelser af, om patienter med genotypen GG ud over at have en mindre analgetisk effekt af opioider også er bedre beskyttet mod opioidbivirkninger.

*OPRM1*, der koder for  $\mu$ -opioidreceptoren, er det bedst undersøgte gen, når det gælder genetisk polymorfismes betydning for postoperativ smertebehandling, men i litteraturen er det også beskrevet, at polymorfisme i andre gener kan have betydning for analgetikabehovet i den postoperative smertebehandling.

Som eksempler kan nævnes polymorfisme i genet for serotonin-2A-receptoren [14], genet for produktion af enzymet cytochrom P2D6, der indgår i syntesen af endogen morfin [15] og *IL1RN*, der udløser produktion af en interleukin-1-receptor-antagonist og dermed regulerer IL-1 $\beta$ , der er med til at øge smertefølsomheden ved inflammatoriske tilstande [16].

Dertil kommer, at genetiske polymorfismer muligvis også kan have betydning for nogle nonopioid analgetikas farmakokinetik eller -dynamik [17].

Vores litteraturgennemgang har vist, at forskningspotentialet i genetisk polymorfisme og postoperativ smertebehandling er stort, og det langsigtede perspektiv er derfor, at hvis DNA-profilen på den enkelte patient i fremtiden bliver lettere og billigere tilgængelig, kan man med viden om genetiske polymorfismer få mulighed for at give en mere skræddersyet postoperativ smertebehandling. Man vil allerede inden operationen have en mere sikker prognose for den enkelte patients analgetikabehov postoperativt, således at man i større grad undgår underdosering med ledsagende postoperative smerter og overdosering med ledsagende bivirkninger.

Således kan der opnås en både procedurespecifik og individualspecifik postoperativ smertebehandling.

**KORRESPONDANCE:** Andreas Frydshou, Esrumvej 34, 3000 Helsingør.  
E-mail: andreas.fryd@get2net.dk

**ANTAGET:** 22. august 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 29. oktober 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HB et al. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:149-59.
2. Sia AT, Lim Y, Lim EC et al. A118G single nucleotide polymorphism of human  $\mu$ -opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology* 2008;109:520-6.
3. Tan EC, Lim EC, Teo YY et al. Ethnicity and OPRM1 variant independently predict pain perception and patient-controlled analgesia usage for post-operative pain. *Mol Pain* 2009;5:32.
4. Wong CA, McCarthy RJ, Blouin J et al. Observational study of the effect of  $\mu$ -opioid receptor genetic polymorphism on intrathecal opioid labor analgesia and post-cesarean delivery analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:246-53.
5. Chou WY, Wang CH, Liu PH et al. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006;105:334-7.
6. Zhang W, Chang YZ, Kan QC et al. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia* 2010;65:130-5.
7. Chou WY, Yang LC, Lu HF et al. Association of  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:787-92.
8. Wu WD, Wang Y, Fang YM et al. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (*OPRM1* 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol Diagn Ther* 2009;13:331-7.
9. Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with *OPRM1* gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 2008;9:1605-16.
10. Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:316-24.
11. Zhang W, Yuan JJ, Kan QC et al. Study of the *OPRM1* A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. *Minerva Anestesiol* 2011;77:33-9.
12. Tsai FF, Fan SZ, Yang YM. Human opioid  $\mu$ -receptor A118G polymorphism may protect against central pruritus by epidural morphine for post-cesarean analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:1265-9.
13. Landau R, Kraft JC. Pharmacogenetics in obstetric anesthesia. *Anesthesiology* 2010;23:323-9.
14. Aoki J, Hayashida M, Tagami M. Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett* 2010;479:40-3.
15. Candiotti KA, Yang Z, Rodriguez Y. The impact of CYP2D6 genetic polymorphisms on postoperative morphine consumption. *Pain Med* 2009;10:799-805.
16. Candiotti KA, Yang Z, Morris R. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with serum interleukin-1 receptor antagonist concentrations and postoperative opioid consumption. *Anesthesiology* 2011;114:1162-8.
17. Choi CI, Kim MJ, Jang CG. Effects of the CYP2C9\*1/\*13 genotype on the pharmacokinetics and lornoxicam. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109:476-80.