

## Traumadol, Tipparull, eller Tralalala-piller ?

### *Tramadol: en knepig substans med många namn*

#### **Tramadol är narkotikaklassat**

Tramadol uppfanns i början av 1970-talet, men lanserades inte i Sverige förrän cirka 20 år senare.

I början av 90-talet ansågs tramadol ha låg potential för missbruk och läkemedelsberoende. Denna uppfattning har fått revideras med åren. Sedan 2007 är tramadol narkotikaklassat. Sedan mars 2012 är det olagligt för privatpersoner att föra in tramadol via post till Sverige.

#### **Enantiomerer med olika effekt**

Tramadol är ett racemat, dvs. en blandning av (+)- och (-)-tramadol. Enantiomererna har olika farmakologisk effekt: (+)-tramadol binder med låg affinitet till opioid-receptorer samt hämmar återupptaget av serotonin, medan (-)-tramadol hämmar återupptaget av noradrenalin (1).

Alla tre verkningsmekanismerna anses kunna bidra till smärtlindring och biverkningar.

#### **Aktiv metabolit ger opioid-effekt**

Tramadol metaboliseras via enzymet CYP2D6 till metaboliten O-desmetyltramadol. (+)-formen av denna metabolit har mycket högre affinitet till mu-opioid-receptorn än modersubstansen, och anses stå för tramadols opioideffekter. (-)-formen av O-desmetyltramadol har låg affinitet till opioid-receptorn, men hämmar noradrenalin-återupptaget (1, 2).

Metabolism sker även via enzymerna CYP3A4 och CYP2B6 till N-desmetyltramadol, som inte tycks ha någon farmakologisk betydelse.

Både O- och N-desmetyltramadol metaboliseras vidare. Slutprodukterna utsöndras via njurarna

#### **CYP2D6-funktion påverkar effekten**

Individer med nedsatt förmåga att metabolisera via CYP2D6 får mindre opioid-effekt av tramadol. De med ovanligt hög funktion i CYP2D6 kan få uttalade opioideffekter (1,2).

#### **Interaktioner!**

Kombination med antidepressiva ökar risken för biverkningar, däribland serotonergt syndrom. I synnerhet gäller det för antidepressiva som hämmar enzymet CYP2D6, t ex paroxetin, fluoxetin,

upropion (Voxra, Zyban), samt duloxetin (Cymbalta)!

Ondansetron kan minska den analgetiska effekten av tramadol (sannolikt via 5HT3-receptorer) (3).

**Var restriktiv med tramadol till äldre (65+) !  
(Socialstyrelsen; se referens 4)**

#### **Effekt och biverkningar: jämförande studier**

I en systematisk review inkluderades 12 randomiserade kliniska studier där i.v. tramadol jämfördes med annan i.v. opioid avseende postoperativ smärtlindring med patientstyrd analgesi (PCA) (5). Tramadol jämfördes med morfin i 8 studier, fentanyl i 2, och med oxykodon och petidin i vardera en studie. I majoriteten av studierna sågs ingen skillnad mellan tramadol och jämförelsepreparatet i graden av smärtlindring. Däremot var det cirka 50% vanligare med postoperativt illamående och kräkningar hos patienter som fick tramadol. Klåda var mindre vanligt med tramadol än med andra opioider. Trötthet och sedation var ungefär lika vanligt med tramadol som med de andra medlen.

I en randomiserad dubbel-blind studie jämfördes tramadol 200 mg/dag med kombinationen kodein plus paracetamol (150/2500 mg/dag) respektive hydrokodon plus paracetamol (25/2500 mg/dag) avseende effekt på måttlig till svår cancerrelaterad smärta (6). Omkring 70% av patienterna i varje grupp fick smärtlindring. Illamående noterades hos 46% i tramadolgruppen, 29% i kodeingruppen och 27% i hydrokodongruppen (p=0,056). Förstoppning förekom hos 25% i tramadolgruppen, 36% i kodeingruppen och 29% i hydrokodongruppen.

I en öppen randomiserad studie jämfördes Norspan (buprenorfin)-plåster med tramadol i Retard-tabletter med avseende på smärtlindring vid artros (7). Effekten av Norspan var inte sämre än (non-inferior) med tramadol. Illamående, förstoppning och yrsel var vanligt i båda grupperna, med tendens till högre frekvens i Norspan-gruppen.

**Start low, go slow!  
Följ alltid upp vad du ordinerar!**

Läkemedelskommittén genom Ellen Vinge

**REFERENSER**

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinetics* 2004;43:879-923.
2. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology* 2011;87:274-285.
3. Vale C et al. Co-administration of ondansetron decreases the analgesic efficacy of tramadol in humans. *Pharmacology* 2011;88:182-187.
4. Socialstyrelsen: Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, 2010.  
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-6-29>
5. Murphy JD et al. Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids. *J Opioid Management* 2010;6:141-147.
6. Rodriguez RF et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliative Med* 2007;10:56-60.
7. Karlsson M, Berggren AC. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine (5,10 and 20 µg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009;31: 503-513.