



Tramadol

Synoniemen

Tramadol

Algemeen

Tramadol is een centraal werkend analgeticum en wordt toegepast bij de behandeling van milde tot ernstige acute en chronische pijn.

Tramadol is een racemisch mengsel, bestaande uit (+)-tramadol en (-)-tramadol en wordt tot N- en O-tramadol gedemethyleerd door het cytochroom P 450 enzym systeem.¹ De (+)- O-desmethyl metaboliet is farmacologisch actief met een 6 tot 200 keer grotere affiniteit voor de opioïde μ -receptor dan tramadol en is grotendeels verantwoordelijk voor het opioïd gemedieerde analgesie en toxiciteit.^{1,2,30} Het analgetisch effect wordt, in aanvulling op het zwakke opioïde effect via de μ -receptor, eveneens bewerkstelligd door remming van de serotonine en noradrenaline heropname met name door (+) en (-) tramadol.^{1,2,30} Deze neurotransmitters zijn betrokken bij de remmende zenuwbanen die pijnprikkels kunnen blokkeren op spinaal niveau.^{3,4} (+)-Tramadol is een potentere remmer van de serotonine heropname, terwijl (-)-tramadol voornamelijk de noradrenaline heropname remt.^{1,5,6} Een recente studie suggereerde een andere mogelijke werking van tramadol; agonist van de 'transient receptor potential vanilloïd-1' (TRPV-1). De exacte rol van TRPV-1 is onbekend.⁷

Preparaten:

Tramadol

Bruistablet 50 mg

Capsule 50 mg

Capsule met geregleerde afgifte `Retard` 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg

Druppelvloeistof 100 mg/ml in 10 ml

Tablet dispergeerbaar 50 mg en 100 mg

Tablet met geregleerde afgifte `Retard` 100 mg, 150 mg en 200 mg

Zetpil 100 mg

Tramagetic

Tablet met geregleerde afgifte `Once dialy` 200 mg en 300 mg

Tramal

Capsule 50 mg

Druppelvloeistof 100 mg/ml in 10ml

Injectievloeistof 50 mg/ml in 2 ml

Tablet met geregleerde afgifte `Retard` 100 mg, 150 mg en 200 mg

Monografie Tramadol – versie 5 februari 2015

**Combinatiepreparaten**

Tramadol/paracetamol

Tablet bevat per tablet Paracetamol 325 mg en Tramadol HCl 37,5 mg

Zaldiar

Bruistablet. Bevat per bruistablet Paracetamol 325 mg en Tramadol HCl 37,5 mg

Tablet. Bevat per tablet Paracetamol 325 mg en Tramadol HCl 37,5 mg

Toxische dosis

Insulten zijn gemeld bij doseringen vanaf 200 mg en treden op 20 minuten tot 6 uur na inname³¹. Toxische effecten zoals misselijkheid, tachycardie en hypertensie kunnen worden verwacht vanaf een dosis van 500 mg. Coma en ademhalingsdepressie zijn waargenomen bij doseringen vanaf 800 mg. De laagst gerapporteerd dosis die hartstilstand kan veroorzaken is 5000 mg³¹. Bij een patiënt die Ultrarapid Metabolizer (UM) voor CYP2D6 was, is cardiotoxiciteit beschreven bij 4500 mg³². Het serotonerg syndroom kan optreden bij therapeutische doseringen enkele minuten tot weken na inname. Hou bij combinatiepreparaten (paracetamol/tramadol) rekening met de paracetamol.

Kinetiek

Absorptie	De orale, rectale en intramusculaire absorptie van tramadol is vrijwel volledig en de biologische beschikbaarheid is hoog (60 - 95%). Tramadol passeert de bloed hersen barrière.
Tmax	Oraal (capsule/tablet) : 1 uur. Tablet met gereguleerde afgifte: 5-6,5 uur Rectaal (zetpil): 3 uur Intramusculair (injvls): 45 min
Vd	Het verdelingsvolume van tramadol bedraagt ca 2,7 L/kg.
Eiwitbinding	De eiwitbinding van tramadol bedraagt circa 20%.
Eliminatie	Ongeveer 60% van een dosering wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen en aansluitend uitgescheiden via de nieren. CYP2D6 katalyseert de O-demethylering, de N-demethylering wordt gekatalyseerd door CYP3A4 en CYP2B6. ^{1,8} . Het wordt uitgescheiden met de urine waarbij 10-15 % in onveranderde vorm.
Halfwaardetijd	De eliminatie halfwaardetijd van tramadol en de actieve O-desmethylmetaboliet zijn nagenoeg gelijk, ongeveer 6-7 uur (6,3 uur voor tramadol en 7,4 uur voor O-

Monografie Tramadol – versie 5 februari 2015



desmethyltramadol).⁸ Bij patiënten met verslechterde nierfunctie is de halfwaardetijd van tramadol 1,5-2 x zo lang³⁰. Bij preparaten met vertraagde afgifte is de fictieve eliminatie halfwaardetijd circa 16 uur.

Therapeutische/Toxische waarde:

Naam	Therapeutisch (mg/l)	Toxisch (mg/l)
Tramadol	0,1-0,8 mg/l	>1mg/l

Therapeutische plasmaconcentraties van tramadol variëren van 0,1-0,8 mg/L^{1,8,9,10,11} en toxische concentraties >1 mg/L.⁹ Dodelijke concentraties (gerapporteerde casussen) tramadol in het bloed variëren tussen 1.85 – 88.8 mg/l en indien gecombineerd met andere geneesmiddelen tussen 0,15-39 mg/l³¹.

Therapeutische en toxische plasma concentraties van de actieve metaboliet, O-desmethyltramadol, zijn niet goed bekend. De minimaal effectieve plasma concentratie van O-desmethyltramadol voor postoperatieve 'patient-controlled analgesia' bedraagt 0,036 mg/L.^{1,9} Ultrarapid metabolizers (UM) CYP2D6 kunnen een tot 30-voud hogere concentratie van (+)- O-desmethyl metaboliet hebben ten opzichte van poor metabolizers³⁴.

Klinisch beeld

Toxische effecten van tramadol hangen samen met het werkingsmechanisme; Remming van de heropname van serotonine en van noradrenaline en agonisme van de opioïde μ -receptor. De meest gerapporteerde effecten zijn misselijkheid, duizeligheid, sedatie, obstipatie en hoofdpijn.^{1,8} Vanwege de geringere affiniteit voor de opioïde μ -receptor, zou tramadol minder respiratoire bijwerkingen hebben dan de klassieke opiaten.^{17,18,19} In situaties van een overdosering zijn echter ernstige verschijnselen beschreven zoals ademhalingsdepressie en levertoxiciteit.^{12,13} Tevens zijn intoxicaties gerapporteerd met een fatale afloop.^{10,12,14,15,16} De kans op fatale intoxicatie neemt toe bij gelijktijdig gebruik van alcohol, SRI's en MAO remmers en/of voorgeschiedenis met depressie, verslaving en insulten³¹.

Tramadol kan ook insulten geven, bij therapeutische doseringen en bij overdoseringen. Het risico en de ernst van de insulten door tramadol is niet duidelijk maar lijkt geassocieerd met langdurig gebruik, comorbiditeit en co-ingestie van drugs of alcohol.^{20,21,22,23} In geval van insulten tijdens een intoxicatie met tramadol wordt de behandeling met een benzodiazepine aanbevolen. Herhaalde insulten komen in 15% van gevallen voor³⁶.



Na inname van een overdosis tramadol zijn de symptomen van het serotonine syndroom gemeld.^{25,26,27,28,29} De serotonerge toxiciteit is frequenter en ernstiger indien tramadol is ingenomen in combinatie met andere serotonerg werkende geneesmiddelen zoals SRI's, pethidine, TCA of lithium. In een systematische analyse van 22 casus van een tramadol intoxicatie is bij 6 patiënten QTc verlenging waargenomen (Masterstudie L. Binkhorst, D.J. Touw). Experimentele studies hebben aangetoond dat hoge doseringen tramadol de hartcontractiliteit kunnen verminderen en hypotensie veroorzaken. Voornaamste reden wordt genoemd remming van noradrenaline heropname en excessieve adrenaline spiegels bij UM CYP2D6. Bij UM's is een correlatie aangetoond tussen een hoge (+)- O-desmethyl metabolieten en hoge plasma adrenaline spiegels. Hoge adrenaline spiegels kunnen de cardiale bijwerkingen verklaren³². Tramadol overdosering kan leiden tot hyponatriemie (tox casus met tramadol 3000 mg)³⁵. Tramadol verhoogt serotonine spiegels door remming van de heropname ervan wat kan leiden tot stimulatie van antidiuretisch hormoon (vergelijkbaar effect van SSRI's)³⁵. Bij intoxicaties met tramadol dient ook rekening te worden gehouden met mogelijke verslaving in verband met het optreden van afkick verschijnselen na detoxificatie.

Differentiaaldiagnose

Serotonerg syndroom

Bloedspiegelbepaling

Tramadol wordt middels chromatografie bepaald (HPLC-DAD of LC-MSMS). De metabolieten O- en N-desmethyltramadol worden in de regel niet bepaald. Denk bij combinatiepreparaten (paracetamol/tramadol) ook aan paracetamol.

Benodigd voor het bepalen van de tramadolconcentratie:

medium	:	1 ml serum
methode	:	HPLC of LC-MS/MS
bepalingsduur	:	ca. 1-2 uur.
therapeutische waarden	:	0,1-0,75 mg/L
toxische waarden	:	>0,8 mg/L; Fataal >2 mg/l

In verband met de beschikbaarheid van preparaten met vertraagde afgifte kan het zinvol zijn om enkele uren na het eerste monster een tweede monster af te nemen.

Tramadol wordt niet gezien bij de opiaten screening in urine

Overige diagnostiek

- ECG
- Bloeddruk
- Elektrolyten

Monografie Tramadol – versie 5 februari 2015



- Lever/nierfunctie

Therapie

1 Absorptievermindering

Maagspoelen is zinvol tot ca. 1 uur na ingestie. Bij sufheid, cave aspiratie, eerst intuberen. Herhaaldelijk toedienen van actieve kool is niet geïndiceerd. Het is niet aangetoond dat geactiveerde kool de klaring van tramadol doet toenemen.

2 Eliminatieversnelling

Wordt tijdens hemodialyse of hemofiltratie in geringe mate en zeer langzaam uit het lichaam verwijderd³³.

3 Symptoombestrijding

Convulsies kunnen met diazepam worden bestreden (zie tabel 1.). Let op naloxon werkt niet tegen convulsies en kan deze eerder veregeren³⁶. Corrigeer vocht- en electrolytenbalans indien nodig.

4. Antidotum

Naloxon bestrijdt de ademhalingsdepressie en kan worden toegepast ter overbrugging tot de beademing

De rol van een *benzodiazepine* in een tramadol intoxicatie is niet onomstreden. Aan de ene kant kunnen benzodiazepinen de kans op insulden verkleinen en tevens kunnen benzodiazepinen van nut zijn in geval van een serotonine syndroom^{10,24}, aan de andere kant is fatale afloop van een intoxicatie met tramadol in combinatie met een benzodiazepine gemeld.^{10,11}

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g (bijv. in 100 ml water)	concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar (Kompass) 0,5 g/kg (IM)	
Diazepam*	> 16	0,15-0,25 mg/kg i.v. (max. 20 mg per dag)	max. 5 mg/min. evt. om de 4 uur herhalen
	< 16	0,15-0,25 mg/kg i.v. (max. 10 mg per dag)	
	< 5	0,15-0,25 mg/kg i.v. (max. 5 mg per dag)	



*: de toepassing van een benzodiazepine is niet onomstreden, zie 'Klinisch beeld'.

Auteurs

Darko Mitrovic, Ziekenhuisapotheker Tjongerschans Heerenveen, Klinisch Farmacoloog io UMCG
Drs. L. Binkhorst, Apotheker
prof. Dr. D.J. Touw UMCG

Literatuur

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43 (13): 879-923.
2. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275-85.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. *Pharmacology.* 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2003:562-9.
4. Liu ZY, Zhuang DB, Lunderberg T, et al. Involvement of 5-hydroxytryptamine 1A receptors in the descending anti-nociceptive pathway from periaqueductal gray to the spinal dorsal horn in intact rats, rats with nerve injury and rats with inflammation. *Neuroscience.* 2002;112-2:399-407.
5. Driessen B, Reimann W, Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol.* 1993;108:806-11.
6. Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol.* 1992;105:147-51.
7. Marincsa R, Toth BI, Czifra G, et al. The Analgesic Drug, Tramadol, Acts as an Agonist of the Transient Receptor Potential Vanilloid-1. *Anesth Analg.* 2008;106:1890-6.
8. Tramadol. Thomson Reuters Micromedex® (Healthcare Series).
9. Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie.* 2003;58:447-74.
10. Clarot F, Gouille JP, Vaz E, et al. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int.* 2003;134:57-61.
11. Michaud K, Augsburg M, Romain N, et al. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int.* 1999;105:185-9.
12. Musshoff F, Madea B. Fatality due to ingestion of tramadol alone. *Forensic Sci Int.* 2001;116:197-9.
13. Loughrey MB, Loughrey CM, Johnston S, et al. Fatal hepatic failure following accidental tramadol overdose. *Forensic Sci Int.* 2003;134:232-3.
14. Daubin C, Quentin C, Goullé JP, et al. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clin Toxicol.* 2007;45:961-4.
15. DeDecker K, Cordonnier J, Jacobs W, et al. Fatal intoxication due to tramadol alone case report and review of the literature. *Forensic Sci Int.* 2008;175:79-82.

Monografie Tramadol – versie 5 februari 2015



16. Tjaderborn M, Jonsson AK, Hagg S, et al. Fatal unintentional intoxication with tramadol during 1995–2005. *Forensic Sci Int.* 2007;173:107–11.
17. Houmes RJM, Voets MA, Verkaaik A, et al. Efficacy and safety of tramadol versus Morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg.* 1992;74:510–14.
18. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *Europe an Journal of Anaesthesiology.* 1998;15:64–8.
19. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of Respiratory Effects of Tramadol and Oxycodone. *Journal of Clinical Anesthesia.* 1997;9:582-5.
20. Labate A, Newton MR, Vernon GM, et al. Tramadol and new-onset seizures. *Med J Aust.* 2005;182:42–4.
21. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy.* 2000;20:1423–31.
22. Jovanovic-Cupic V, Marinovic Z, Nestic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:143–6.
23. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy.* 2000;20:629–34.
24. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *NEJM.* 2005;352:1112–20.
25. Kitson R, Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome. *Anaesthesia.* 2005;60:934–5.
26. Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M. Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anaesth.* 2007;99:919.
27. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother.* 2004;38:411–3.
28. Mittino D, Mula M, Monaco F. Serotonin syndrome associated with tramadol-sertraline coadministration. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:150–1.
29. Takeshita J, Litzinger MH. Serotonin Syndrome Associated With Tramadol. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(5):273.
30. Stamer U, Stuber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory Depression with Tramadol in Patients with Renal Impairment and CYP2D6 Gene Duplication. *Anesthesia and Analgesia* Vol.107, No.3 sept 2008
31. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: a review of cases from 1996 to 2012. *J of Forensic and Legal medicine* 23 (2014) 32-36
32. Elkalioubie A, Roriquet L, et al. Near fatal tramadol cardiotoxicity in an CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67:855-858
33. KNMP Kennisbank zie Tramadol 21 jan 2015
34. Hassanian-Moghaddam H, Farajidana H, Sarjami S, Owliaey H. Tramadol induced apnea. *Am J of Emergency Medicine* (2013) 31, 26-31
35. Lota A.S, Wills. Profound hyponatraemia following a tramadol overdose. *QJM.* 2012 Apr;105(4):397-8



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

36. Taghaddosinejad F, Mehrpour O, et al. Factors Related to Seizure in Tramadol Poisoning and its Blood Concentration. J Med Toxic (2011) 7: 183-188

Bijlagen

Geen.

Revisie