

Tramadol

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	2
Kinetiek.....	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek.....	4
Therapie.....	4
Auteurs	4
Literatuur.....	6
Bijlagen.....	6
Revisie	9

Algemeen

Tramadol is een centraal werkend analgeticum en wordt toegepast bij de behandeling van matige tot hevige acute en chronische pijn. Het middel valt niet onder de Opiumwet.

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 toxiciteit¹⁻³. 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 (-)tramadol¹⁻³. Deze neurotransmitters zijn betrokken bij de remmende zenuwbanen die pijnprikkels kunnen blokkeren op spinaal niveau⁴. (+)-Tramadol is een potentere remmer van de serotonine heropname, terwijl (-)-tramadol voornamelijk de noradrenaline heropname remt^{1,5,6}.

Preparaten⁷

Tramadol

Bruistablet 50 mg

Capsule 50 mg

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

Druppelvloeistof 100 mg/ml in 10 ml
Tablet met gereguleerde afgifte `Retard` 100 mg, 150 mg en 200 mg
Zetpil 100 mg

Tramagetic
Tablet met gereguleerde 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 gereguleerde afgifte `Retard` 100 mg, 150 mg

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

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

Toxische dosis

Insulten zijn gemeld bij therapeutische doseringen vanaf 200 mg en treden op 20 minuten tot 6 uur na inname^{8,9}. Deze bijwerking wordt frequenter gezien bij intoxicaties. Insulten worden echter met name gerapporteerd bij chronisch tramadol gebruik, intentioneel misbruik/gebruik of TS¹⁰. 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 mg⁸. Bij een patiënt die Ultrarapid Metabolizer (UM) voor CYP2D6 was, is cardiotoxiciteit beschreven bij 4500 mg¹¹. Het serotonerg syndroom kan optreden bij therapeutische doseringen enkele minuten tot weken na inname. Houd 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 ⁹ .
Tmax	Oraal (capsule/tablet) : 1-2 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. ^{1,12} 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-desmethyltramadol) ¹² . De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 16 uur na toediening van een tablet met gereguleerde afgifte ⁷ . Bij patiënten met verslechterde nierfunctie is de halfwaardetijd van tramadol 1,5-2 x zo lang ³ , bij ernstige lever- of nierfunctiestoornissen twee- à drievoudig verlengd, na capsules/tabletten mga ca. 16 uur.
----------------	---

Toxicokinetiek

Absorptie kan vertraagd zijn na overdosering vanwege vertraagde maagmotiliteit¹²

Tot 400 mg (therapeutische dosering) heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel⁹.

Bij 11 volwassenen met een tramadol-overdosering was de gemiddelde halfwaardetijd 9,24 uur (range: 5-13,5 uur)^{12,13}. Deze studie liet een dosis-afhankelijke halfwaardetijd zien; hoe hoger de dosis hoe langer de halfwaardetijd.

Klinisch beeld

Toxische effecten van tramadol hangen samen met het werkingsmechanisme: agonisme van de opioïde μ -receptor (miosis, bradycardie, hypotensie, misselijkheid, braken, depressie van CZS en ademdepressie) en remming van de heropname van serotonine en van noradrenaline (tachycardie, hypertensie, mydriasis en convulsies). De meest gerapporteerde effecten zijn misselijkheid, duizeligheid, sedatie, obstipatie en hoofdpijn^{1,12}. Vanwege de geringere affiniteit voor de opioïde μ -receptor, zou tramadol minder respiratoire bijwerkingen hebben dan de klassieke opiaten^{21,22} en chronisch gebruikers kunnen tolerantie ontwikkelen voor de analgesie en euforie effecten, maar niet voor ademdepressie¹². Echter is dit ook afhankelijk van CYP2D6 activiteit aangezien ultrarapid metabolizers verhoogd risico lopen op ademdepressie^{3,23}. In situaties van een overdosering zijn ook ernstige verschijnselen beschreven zoals ademhalingsdepressie, levertoxiciteit en nierfalen^{12,15,20,24}. Tevens zijn intoxicaties gerapporteerd met een fatale afloop^{15,17,18,24}. De kans op fatale intoxicatie neemt toe bij gelijktijdig gebruik van alcohol, SSRI's en MAO remmers en/of voorgeschiedenis met depressie, verslaving en insulden⁸.

Tramadol kan ook insulden geven, bij therapeutische doseringen in 0.025-14.6% en bij overdoseringen in 33- 52.4%, hoewel in een population-based studie een percentage van 0.86% beschreven is²⁵. Het risico en de ernst van de insulden door tramadol is niet duidelijk maar lijkt geassocieerd met dosis, langdurig gebruik, comorbiditeit, CYP2D6 activiteit (slechte/trage metaboliseerders hebben hogere tramadolspiegels wat geassocieerd zou zijn met convulsies) en co-ingestie van drugs of alcohol²⁵⁻²⁸. In geval van insulden tijdens een intoxicatie met tramadol wordt de behandeling met een benzodiazepine, zoals midazolam of diazepam (zie tabel 1), aanbevolen. Meestal zijn convulsies eenmalig en kortdurend, maar herhaalde insulden komen in 15% van gevallen voor²⁹.

Na inname van een overdosis tramadol zijn de symptomen van het serotonine syndroom gemeld: cognitieve en gedragsveranderingen (verwardheid, opwinding, agitatie, rusteloosheid en angst), autonome verschijnselen (koorts, rillingen, zweten, maagdarmstoornissen, tachycardie, hypertensie) en neuromusculaire stoornissen (ataxie, hyperreflexie, tremor en myoclonus)³⁰⁻³³. De serotonerge toxiciteit is frequenter en ernstiger indien tramadol is ingenomen in combinatie met andere serotonerg werkende geneesmiddelen zoals SSRI's, pethidine, TCA of lithium. In poor metabolizers, met lagere CYP2D6 activiteit, kunnen (+)-tramadol spiegels stijgen waardoor meer serotonine-heropname remming en toename van het risico op serotonine syndroom^{1,30}.

Experimentele studies hebben aangetoond dat hoge doseringen tramadol de hartcontractiliteit kunnen verminderen en hypotensie veroorzaken^{34,35}. Ook is QTc verlenging beschreven na tramadolintoxicatie (Masterstudie L. Binkhorst, D.J. Touw)³⁶.

Bij tramadol overdosering zijn zowel hypoglycemie^{11,37}, als hyperglycemie beschreven³⁷.

Differentiaal diagnose

Serotonerg syndroom, CSZ infectie, intracraniële bloeding, ethanol/benzodiazepine/barbituraat, antipsychotica, opioid, or clonidine intoxicatie, hypoglycemie, en/of hypoxie kunnen gelijke presentatie hebben¹².

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

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 paracetamolspiegel bepaling.

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 : >1 mg/L; Potentieel fataal >1,6 mg/l

Bloedspiegelbepaling zal weinig klinische consequenties hebben. Als er wel een bepaling is gedaan, kan het in verband met de beschikbaarheid van preparaten met vertraagde afgifte 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
- Elektrolyten, glucose
- Leverenzymen, nierfunctie, CK, troponine

Therapie

Algemeen

Observeren en bewaken vitale functies gezien eigenschappen van tramadol.

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 aannemelijk dat geactiveerde kool de klaring van tramadol doet toenemen, gezien er geen klinisch relevante entero-hepatische kringloop is. Darmlavage kan bij inname van veel retard tabletten zinvol zijn³⁸.

2 Eliminatieversnelling

Wordt tijdens hemodialyse of hemofiltratie in geringe mate en zeer langzaam uit het lichaam verwijderd en is derhalve niet zinvol^{9,12}.

3 Symptoombestrijding

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

Convulsies kunnen met midazolam of diazepam worden bestreden (zie tabel 1). Men dient alert te zijn op (verergering) van ademdepressie, dus bewaking en zo nodig intubatie is geïndiceerd. Let op naloxon werkt niet tegen convulsies en kan deze eerder verergeren^{12,29}.

In geval van serotonine syndroom kan het naast sedatie met benzodiazepines nodig zijn de patiënt extern te koelen bij hyperthermie. Cyproheptadine, een antihistaminicum met een 5-HT_{1A} en 5-HT_{2A} antagonistische werking, is in Nederland niet meer als geneesmiddel geregistreerd.

4 Antidotum

Naloxon bestrijdt de ademhalingsdepressie en bewustzijnsdaling¹². Let op dat patiënten niet vroegtijdig ontslagen worden van bewaking bij klinische verbetering van de bewustzijnsdaling na een gift Naloxon, omdat de werking van Naloxon korter kan zijn dan de werking van tramadol (andere oorzaken van bewustzijnsdaling zoals hypoxie of hypoglycemie dienen te worden uitgesloten)¹².

In geval van chronisch gebruik dient rekening te worden gehouden met mogelijke onttrekkingsverschijnselen.

TOXICOLOGIE.ORG

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen^{7,39,40}

geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Norit)	> 12	50-100 g (ca. 400-800ml suspensie, 1-2 flacons)	evt. vervolgen met elke 4-6 uur 20 g
	< 12	1g/kg of 25 g (½ flacon)	zn herhalen
	< 4	1g/kg of 12,5 g (¼ flacon)	zn herhalen
Naloxon	>18	0.04mg i.v. of i.m. met 2-3 min tussentijd herhalen tot klinische verbetering	Indien een totale dosis van 10mg geen verbetering geeft dan betreft het geen intoxicatie met opioïden
	<18	0.01mg/kg i.v. of i.m.	Max 0.4mg/dosis, zo nodig herhalen met verhoogde dosis 0.1mg/kg indien na 3 min effect uitblijft
Midazolam	>18	10 mg i.v. of i.m.	Indien nodig herhalen na 3-5 min
	<18	0,2 mg/kg/dosis i.v. of i.m. (max 5mg/dosis)	Indien nodig 1x herhalen na 5 minuten
Diazepam*	> 18	0,15-0,25 mg/kg i.v. (max. 30 mg per dag)	indien nodig na 10-15 min herhalen of als druppelinfuus (max. 30mg).
	< 18	0,1-1 mg/kg i.v. (max. 20 mg per dosis)	

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;43:879-923.

2. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. 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. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg* 2008;107:926-9.
4. Liu ZY, Zhuang DB, Lunderberg T, Yu LC. 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;112:399-407.
5. 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.
6. 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.
7. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via <https://farmacotherapeutischkompas.nl>
8. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: a review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med* 2014;23:32-6.
9. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen(CBG-MEB). Samenvatting van de Productkenmerken (SPC). Beschikbaar via www.geneesmiddeleninformatiebank.nl; Geraadpleegd: 25-05-2022.
10. Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005;39:1039-44.
11. Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:855-8.
12. Tramadol. Thomson Reuters Micromedex® (Healthcare Series).
13. Khosrojerdi H, Alipour Talesh G, Danaei GH, Shokooh Saremi S, Adab A, Afshari R. Tramadol half life is dose dependent in overdose. *Daru* 2015;23:22.
14. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2012;16:R136.
15. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG. Fatal intoxication due to tramadol alone: case report and review of the literature. *Forensic Sci Int* 2008;175:79-82.
16. Jones AW, Kugelberg FC, Holmgren A, Ahlner J. Drug poisoning deaths in Sweden show a predominance of ethanol in mono-intoxications, adverse drug-alcohol interactions and poly-drug use. *Forensic Sci Int* 2011;206:43-51.
17. Daubin C, Quentin C, Goullé JP, et al. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:961-4.
18. Clarot F, Goullé JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int* 2003;134:57-61.
19. Raffa RB. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol as example. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:101-8.
20. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Queirós O, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain* 2018;22:827-44.

21. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-4.
22. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and oxycodone. *J Clin Anesth* 1997;9:582-5.
23. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015;135:e753-5.
24. Musshoff F, Madea B. Fatality due to ingestion of tramadol alone. *Forensic Sci Int* 2001;116:197-9.
25. Nakhaee S, Amirabadizadeh A, Brent J, et al. Tramadol and the occurrence of seizures: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Toxicol* 2019;49:710-23.
26. Murray BP, Carpenter JE, Dunkley CA, et al. Seizures in tramadol overdoses reported in the ToxIC registry: predisposing factors and the role of naloxone. *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57:692-6.
27. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20:1423-31.
28. Jovanović-Cupić V, Martinović Z, Nesić N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:143-6.
29. Taghaddosinejad F, Mehrpour O, Afshari R, Seghatoleslami A, Abdollahi M, Dart RC. Factors related to seizure in tramadol poisoning and its blood concentration. *J Med Toxicol* 2011;7:183-8.
30. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.
31. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
32. Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M. Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anaesth* 2007;99:919.
33. Mittino D, Mula M, Monaco F. Serotonin syndrome associated with tramadol-sertraline coadministration. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:150-1.
34. Müller B, Wilsmann K. Cardiac and hemodynamic effects of the centrally acting analgesics tramadol and pentazocine in anaesthetized rabbits and isolated guinea-pig atria and papillary muscles. *Arzneimittelforschung* 1984;34:430-3.
35. Raimundo JM, Sudo RT, Pontes LB, Antunes F, Trachez MM, Zapata-Sudo G. In vitro and in vivo vasodilator activity of racemic tramadol and its enantiomers in Wistar rats. *Eur J Pharmacol* 2006;530:117-23.
36. Emamhadi M, Sanaei-Zadeh H, Nikniya M, Zamani N, Dart RC. Electrocardiographic manifestations of tramadol toxicity with special reference to their ability for prediction of seizures. *Am J Emerg Med* 2012;30:1481-5.
37. Nakhaee S, Brent J, Hoyte C, et al. The effect of tramadol on blood glucose concentrations: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:531-43.
38. Verschueren MV, Jansman FGA, Touw DJ, Kramers C. De behandeling van vergiftigingen: hoe kies je de beste vorm van maag-darmdecontaminatie? *Ned Tijdschr Geneeskd* 2018;162.
39. Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen. Kinderformularium. Beschikbaar via <https://www.kinderformularium.nl/>.

40. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis. 2017. Beschikbaar via <https://internistennl/files/Richtlijn-intoxicaties-18122017-geautoriseerd.pdf>.

Bijlagen

Geen

Revisie

drs. D. den Hollander & prof. dr. C. Kramers (1^e revisie, mei 2022)