

Susanne Näslund, apotekare (susanne.naslund@pharm.umu.se)

Rune Dahlqvist, professor, överläkare; båda vid avdelningen för klinisk farmakologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Tramadolanvändning kan skapa beroende och missbruk

Tramadol är ett centralt verkande analgetikum som förskrivs alltmer som ett alternativ till dextropropoxyfen och kodein. Den analgetiska effekten av tramadol sammanhänger troligen med att substansen är en icke-selektiv, svag agonist på μ -, δ - och κ -opioida receptorer med högre affinitet till μ -receptorn samt inhiberar det neuronala återupptaget av noradrenalin och serotonin [1]. Det finns farhågor om att tramadol, på grund av dess opioida effekter, skulle kunna vara beroendeframkallande.

Opioida effekter

I en cross over-studie på tolv icke-beroende, tidigare opioidmissbrukare gavs tramadol (75, 150 och 300 mg), morfin (15 och 30 mg) och placebo dubbelblint intramuskulärt för att studera de opioida effekterna av tramadol [2]. Subjektiva symptom, beteende och pupillstorlek skattades före administrering och under sammanlagt 12 timmar efter injektion. Morfin gav typiska subjektiva effekter, identifierades som opioid och gav mios. I doserna 75 mg och 150 mg skiljde sig inte tramadol från placebo. Däremot identifierades tramadol i dosen 300 mg som skilt från placebo, identifierades som opioid och gav utslag på skattningsskalan »Feel the drug«. Däremot sågs inga signifikanta effekter i skalorna »High« eller »Like the drug«, varför man ansåg tramadol ha svaga opioida effekter. Pupillstorleken påverkades inte signifikant av någon av tramaldoserna.

I en annan studie gavs tramadol 100 mg och 300 mg samt placebo intramuskulärt dubbelblint till sex måttligt opioidberoende patienter med metadonunderhållsbehandling [3]. Tramadol gav varken morfinlika effekter eller utlöste utsättningsssymtom, det vill säga visade ingen agonistisk eller antagonistisk effekt hos opioidberoende individer.

När man gav 1,6 mg naloxon eller placebo dubbelblint som engångsdos till 109 (54+55) smärtpatienter som behandlats med oralt tramadol i tre veckor sågs ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller utsättningsssymtom [4]. Endast tre patienter som fick naloxon uppvisade milda utsättningsssymtom jämfört med en patient i placebogruppen.

De farmakologiska mekanismerna bakom beroende av olika substanser är inte helt klarlagda. Man anser dock att det endogena belöningssystemet i hjärnan, de dopaminerga nervbanorna mellan ventrala tegmentum och nucleus accumbens (N Acc) har en central roll [5]. Ökade nivåer av dopamin i synapserna i N Acc till följd av ökad frisättning eller hämmat åter-

SAMMANFATTAT

Beroende, missbruk och utsättningsreaktioner har rapporterats i samband med behandling med tramadol.

Förfälskade recept på tramadol har upptäckts på svenska apotek.

Missbrukspotentialen för tramadol anses vara låg.

Patienter med tidigare missbruk av andra substanser kan löpa större risk än andra patienter att utveckla ett beroende.

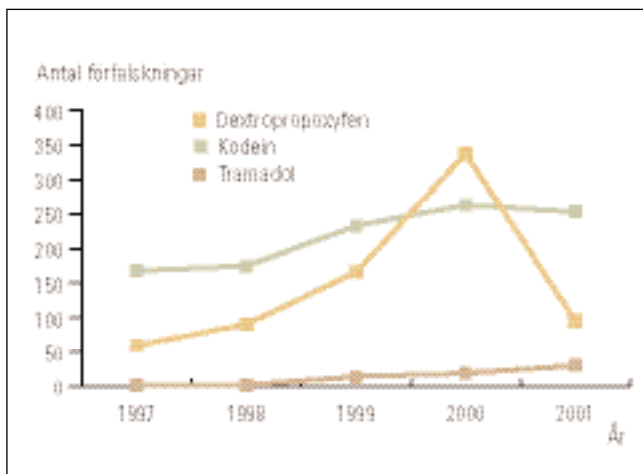
upptag av dopamin ger en känsla av välbefinnande/eufori. Många beroendeframkallande substanser, däribland opioider och etanol, har visats öka dopaminnivåerna extracellulärt i N Acc [5, 6].

Rapporter om missbruk, beroende och utsättningsreaktioner

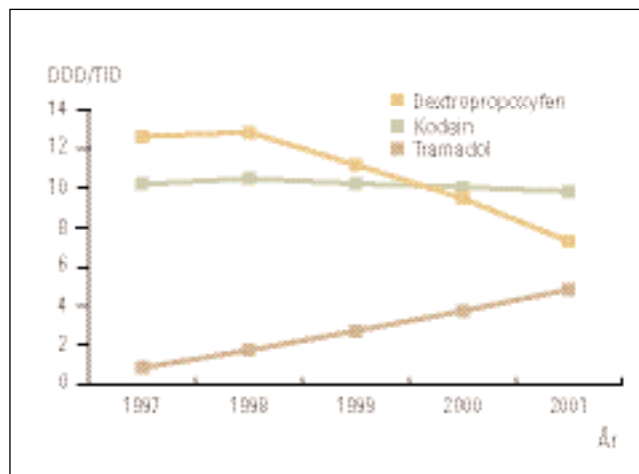
I Europa har missbruk av tramadol rapporterats hos ungefär 1–1,5 av 100 000 exponerade patienter [7]. Vid lansering av tramadol i USA i april 1995 valde man att inte kräva förskrivning på särskilda receptblanketter. I stället upprättades ett övervakningsprogram för att uppskatta missbrukspotentialen av läkemedlet.

Ett år efter lanseringen hade ungefär 2 fall av missbruk och 2–3 fall av utsättningsreaktion per månad per 100 000 behandlade patienter rapporterats. Antalet fall minskade därefter trots ökad försäljning samt fortsatt övervakning och låg tre år efter lansering på ungefär 0,5–1 fall av missbruk och ett fall av utsättningsreaktion per månad per 100 000 behandlade patienter.

Rapporterna om missbruk hade en tendens att komma klumpvis med flera rapporter under en kortare tid från ett ställe, för att därefter upphöra. Detta tolkades som att medlet periodvis testades i missbrukarkretsar utan önskad effekt. Ur de rapporter där information fanns tillgänglig kunde man utläsa att 97 procent av de individer som missbrukat tramadol hade ett förflutet med tidigare missbruk av alkohol eller droger.



Figur 1. Antal förfalskade recepten på tramadol, dextropropoxyfen och kodein som upptäcktes på svenska apotek under åren 1997–2001.



Figur 2. Försäljning av läkemedel med tramadol, kodein och dextropropoxyfen i Sverige mätt som definierade dygnsdoser per tusen invånare och dag (DDD/TID) under åren 1997–2001.

Denna siffra kan eventuellt vara något högre än den verkliga frekvensen i populationen, eftersom övervakningsprogrammet särskilt bevakade grupper med risk för missbruk.

I en annan del av övervakningsprogrammet i USA studerades användning av tramadol hos sjukvårdspersonal som tidigare missbrukat andra medel, eftersom denna population med tillgång till tramadol bedömdes som en högriskpopulation [8]. Totalt studerades 1 601 personer som ingick i ett befintligt program där man kontinuerligt mätte olika droger i urin. Studien var blindad då de som studerades inte visste att man analyserade urinen efter tramadol eller ens att det fanns en sådan analysmetod. I denna högriskpopulation uppskattades incidensen av tramadolanvändning till 69 per tusen personer per år och incidensen av missbruk eller beroende till 6,9 per tusen personer per år.

I WHO:s internationella biverkningsregister finns relativt många rapporter om beroende och abstinensbesvär i samband med tramadolbehandling (415 respektive 453 biverkningsrapporter) [9].

Beroende i Sverige

I det svenska biverkningsregistret finns sju rapporter om beroende/tillvänjning av tramadol [10]. I tre av dessa rapporter finns uppgifter om tidigare missbruk av alkohol och/eller sömnmedel. Tjugofem fall av utsättningsreaktioner/abstinensbesvär har rapporterats till det svenska biverkningsregistret. I de flesta fallen av utsättningsreaktion, där doseringsinformation finns tillgänglig, har normaldos använts. Sex av de 25 patienterna hade fått tramadol förskrivet efter operation. Patienterna har utvecklat beroende, abstinens och utsättningsreaktioner efter behandlingstider från bara någon vecka till några månader.

För att korrelera antalet biverkningsrapporter till användningen av läkemedlet i Sverige kan antal fallrapporter per definierade dygnsdoser per tusen invånare och dag (DDD/TID) beräknas. I beräkningen har summan av försäljningen under 1996–2001 mätt som DDD/TID använts [försäljningsstatistik från Apoteket AB]. Ovanstående siffror motsvarar då 0,5 rapporter om beroende/tillvänjning av tramadol per DDD/TID och 1,8 fall av utsättningsreaktioner/abstinensbesvär per DDD/TID under fem år.

Det är dock viktigt att vara medveten om osäkerheten i denna skattning. Dels bygger biverkningsregistret på spontanrapportering, och graden av underrapportering kan vara betydande, dels är det verkliga användningsmönstret av tra-

madol inte alltid kronisk behandling, vilket gör att fler patienter exponerats än vad måttet DDD/TID ger sken av.

Förfalskade recept

Antalet förfalskade recept/recepten har föreslagits kunna användas som en signal för läkemedelsmissbruk i samhället [11]. Statistik över antalet upptäckta receptförfalskningar på apotek sammanställs årligen av Apoteket AB [Stina Jacobsson, pers medd, Stockholm, 2002]. Det finns inga exakta uppgifter om hur stor andel av alla förfalskningar som upptäcks på apotek. Med stor sannolikhet finns det ett mörkertal.

I jämförelse med dextropropoxyfen och kodein tycks recept på tramadol förfalskas i relativt liten (men ökande) utsträckning, se Figur 1. En ökning av antalet förfalskningar av tramadolrecept ses mellan 1997 och 2001, från två till 30 upptäckta förfalskade recepten. Detta kan då jämföras med 253 förfalskningar för kodein år 2001. Delvis kan detta förklaras av att läkemedlet ännu är relativt okänt hos allmänheten och att det för närvarande förskrivs i mindre utsträckning [försäljningsstatistik från Apoteket AB], se Figur 2. Man kan också spekulera i om förfalskningar av tramadolrecept upptäcks i något större utsträckning jämfört med dextropropoxyfen och kodein, som ju är mer kända som eftertraktade medel.

Det är intressant att notera att förfalskningar av recept på dextropropoxyfen minskade drastiskt under 2001 efter det att man införde krav på förskrivning av dextropropoxyfen på särskilda receptblanketter i juni 2001, från 338 förfalskningar år 2000 till 96 förfalskningar år 2001 (Figur 1) [13].

Sammanfattning

Beroende, missbruk och utsättningsreaktioner finns rapporterat i samband med tramadolanvändning. Liksom för dextropropoxyfen och kodein förekommer det även att recept på tramadol förfalskas. Patienter med tidigare missbruk av andra substanser kan löpa en större risk än andra patienter att utveckla ett beroende. Enstaka fall av beroende har rapporterats även hos patienter utan tidigare missbruk. Missbrukspotentialen för tramadol anses dock vara låg.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. FASS 2002. Stockholm: LINFO Läkemedelsinformation AB; 2002.
2. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmaco-

- logical comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991;27(1):7-17.
3. Cami J, Lamas X, Farre M. Acute effects of tramadol in methadone-maintained volunteers. *Drugs* 1994;47 Suppl 1:39-43.
 4. Richter W, Barth H, Flohe L, Giertz H. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittelforschung* 1985;35(11):1742-4.
 5. Berglund M, Rydberg U. *Beroendelära*. Lund: Studentlitteratur; 1995. p. 12-3, 17-23.
 6. Boja JW, Meil WM. The dopamine transporter and addiction. In: Karch SB, editor. *Drug Abuse Handbook*. Boca Raton: CRC Press LLC; 1998. p. 400-2.
 7. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, Schnoll SH, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999;57(1):7-22.
 8. Knisely J, Campbell E, Dawson K, Schnoll S. Tramadol post-marketing surveillance in health care professionals. *Drug Alcohol Depend* 2002;68(1):15.
 9. WHO:s internationella biverkningsregister, Intdis. Uppsala: WHO; (augusti) 2002.
 10. Svenska biverkningsregistret, Swedis. Uppsala: Läkemedelsverket; (augusti) 2002.
 11. Bergman U, Dahl-Puustinen ML. Use of prescription forgeries in a drug abuse surveillance network. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36(6):621-3.

SUMMARY

Treatment with tramadol can give rise to dependence and abuse

Susanne Näslund, Rune Dahlqvist

Läkartidningen 2003;100:712-4

Tramadol is a centrally acting opioid analgesic which is increasingly used in Sweden. Dependence, abuse and withdrawal has been reported in patients treated with tramadol. The incidence of these adverse effects is considered to be low. Patients with a history of substance abuse might be at higher risk than others to develop dependence. The number of forged tramadol prescriptions uncovered in Swedish pharmacies was relatively low in 2001, compared to those of propoxyphene and codeine, but increasing.

Correspondence: Susanne Näslund, Div of Clin Pharmacology, Norrlands universitetssjukhus, SE-901 85 Umeå, Sweden (susanne.naslund@pharm.umu.se)

Särtryck Läkartidningen

I samband med 1994 års handikappreform beslutade riksdagen att stimulera utvecklingen av rehabilitering och habilitering med 1,4 miljoner kronor, bidrag som Socialstyrelsen fördelade och följde upp. Ett axplock av de medicinskt fokuserade projekt som bedömts vara av riksintresse har presenterats som separata artiklar i *Läkartidningen* under 1996 och 1997 och i serieform under 1999-2001.

Denna serie har nu samlats i ett särtryck, som av Socialstyrelsens projektgrupp kompletterats med två rapporter som inte redovisats i tidningen.

Särtrycket täcker ett brett spektrum av rehabilitering och habilitering, t ex vid slaganfall, demens och svåra hjärnskador, för barn med särskilda behov och de många små grupperna med ovanliga funktionshinder. Skriften har distribuerats av Socialstyrelsen. En mindre upplaga finns att beställa från *Läkartidningen*.

Priset är 85 kronor



Habilitering och rehabilitering

Beställer härmedex av
Habilitering och rehabilitering

namn

adress

postnummer

postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker