

Utsättningsssymtom efter behandling med tramadol

? Vad är mekanismen bakom abstinenssymtom efter behandling med tramadol? Vilka symtom är det? Hur länge kan patienten behandlas med tramadol innan risk för abstinens och beroende uppkommer? Hur ska nedtrappning gå till?

SVAR: ANNA SANDQVIST, leg apotekare/**RUNE DAHLQVIST**, överläkare, ELINOR (Umeå), september 2007
Drugline nr: 23649

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum som är en icke-selektiv agonist till my-, delta- och kappa-opioidreceptorer, med högst affinitet till my-receptorn [1]. Potensen av tramadols effekt på opioida receptorer jämfört med morfin uppges vara 1/10 till 1/6. Tramadol hämmar också neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

Den rekommenderade dosen av tramadol är 50 mg tre gånger dagligen [1], men den kan ökas till 100 mg fyra gånger dagligen. Efter peroral administration absorberas tramadol nästan fullständigt och metaboliseras i hög grad av CYP2D6. Eliminationshalveringstiden för tramadol är cirka sex timmar. Omkring 30 procent av dosen utsöndras som oförändrad substans via urinen, och 60 procent utsöndras som metaboliter, varav metaboliten O-desmetyltramadol är aktiv och har en potent analgetisk effekt.

Beroende, abstinens och utsättnings-



Foto: Mats Almy/BL Bildbyrå

Reaktionerna på utsättning av tramadol varierar. Några exempel är frossa, svettningar, smärta, illamående, sömnrubbningar, oro, ångest, hallucinationer, panikattacker och överkighetskänsla.

reaktioner finns rapporterade i samband med tramadolbehandling och utsättning [2-5]. Utsättningsssymtom har i enstaka fall uppstått efter bara någon veckas behandling, vid låga dygnsdoser, (50–400 mg), och utan tecken på beroende eller missbruk. Framför allt har utsättningsssymtom dock setts hos personer med långvarigt bruk av tramadol. I det svenska biverkningsregistret finns det 46 fall av abstinensbesvär, 36 fall av beroende, 27 fall av tillvänjning och 13 fall av toleransökning rapporterade efter tramadolbehandling [2]. I WHO:s internationella biverkningsregister finns det 650 fall av utsättningsssymtom, 531 fall av beroende och 430 fall av läkemedelsmissbruk rapporterade efter tramadolbehandling [3].

Tramadol har en ganska kort halveringstid [1]. Generellt ger läkemedel med kortare halveringstid mer utsättningsssymtom eftersom läkemedlet går ur kroppen snabbt, och en eventuell skillnad i kroppens »signaler« märks snabbare än för läkemedel med längre halveringstid [6]. Läkemedel med lång halveringstid stannar kvar längre tid i krop-

pen efter utsättning, vilket kan jämföras med en nedtrappning.
Tramadol hämmar neuronalt återupptag av serotonin, och utsättningsssymtom av tramadol har också visat sig vara atypiska och serotonerga [1]. Läkemedel som hämmar serotoninåterupptaget blockerar transporten av serotonin via serotonintransportörer tillbaka till neuronerna [6]. Det blir mindre serotonin som tas upp intracellulärt. Detta leder till en nedreglering av serotonintransportörerna, och i sin tur ökar den synaptiska nivån av serotonin extracellulärt i hjärnan [7]. Den ökade nivån av serotonin leder till ett minskat antal serotoninreceptorer postsynaptiskt.

pen efter utsättning, vilket kan jämföras med en nedtrappning.

Tramadol hämmar neuronalt återupptag av serotonin, och utsättningsssymtom av tramadol har också visat sig vara atypiska och serotonerga [1]. Läkemedel som hämmar serotoninåterupptaget blockerar transporten av serotonin via serotonintransportörer tillbaka till neuronerna [6]. Det blir mindre serotonin som tas upp intracellulärt. Detta leder till en nedreglering av serotonintransportörerna, och i sin tur ökar den synaptiska nivån av serotonin extracellulärt i hjärnan [7]. Den ökade nivån av serotonin leder till ett minskat antal serotoninreceptorer postsynaptiskt.

Vid abrupt seponering av serotoninåterupptagshämmare (till exempel SSRI eller tramadol) tar man bort hämningen av serotoninåterupptaget, och serotoninneuronerna tar återigen upp serotonin [6]. Detta leder till ett minskat utsläpp av serotonin, och den extracellulära nivån av serotonin minskar. Det blir en minskad nivå av serotonin i hjärnan, vilket leder till utsättningsssymtom. Hos råttor blir regleringen av serotonintransportörerna normal igen efter ungefär en vecka. Tiden det tar hos människa är ännu inte studerad.

Utsättningsssymtom efter tramadolbehandling är troligtvis mest relaterade till hämning av serotoninåterupptaget, inte till tramadols opioida effekt, även om den också kan bidra [8]. För en patient med tidigare historia av opioidberoende ökar dock risken för tramadolberoende. Eftersom tramadol har en komplex farmakologi och binder till flertalet receptorer finns det många tänkbara mekanismer för utsättningsssymtom [9].

Opioiders verkningsmekanism är komplex och inte helt fastställd. Opioider är ligander till G-proteinkopplade receptorer (my, delta och kappa) [1]. Det är inhibitoriska G-proteiner i nervcel-

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu

len som reducerar cAMP intracellulärt och dämpar den adrenerga neuronala aktiviteten i locus caeruleus (LC) [10].

Under kronisk opioidexponering får man gradvis en kompensatorisk uppreglering av cAMP, vilket i senare skede påverkar flertalet andra faktorer. Vid långvarig behandling observeras avtagande opioideffekt som kan förklaras antingen av att antalet opioidreceptorer nedregleras eller med att receptorsensitiviteten går ned [10-12]. Det sker också strukturella förändringar på centrala nervceller som minskat antal dendriter, minskad cellvolym och sämre komplexitet. Det blir också ett minskat antal celler [10]. Även transkriptionen av vissa gener reduceras under kronisk opioidbehandling och hypotalamus-hypofys-adrenal(HPA)-axeln påverkas [13].

Alla dessa faktorer kan bidra till tolerans- och beroendeutveckling. Hur långvarig opioidexponering som krävs för utveckling av ett fysiskt beroende kan variera, men beroende kan troligen uppstå redan efter tre dagars kontinuerlig behandling.

Vid plötslig utsättning av opioider sker en hyperaktivering av neuronal aktivitet i LC när hämningen från G-proteinerna upphör (»rekyleffekt«), vilket leder till ökad glutamatfrisättning både här och i andra regioner av hjärnan [11]. Glutamat aktiverar N-metyl-D-aspartat-(NMDA)-receptorer och utövar excitotoxiska effekter som kan leda till nervcellsöd. Man finner också en ökad adrenerg transmission i locus caeruleus som är associerad med stegrad cAMP-signalering och noradrenerg aktivitet i cellerna [11, 12, 14]. Detta påverkar i nästa skede nivåerna av ett antal faktorer, bland annat dopamin, kalcitoninrelaterad peptid (CGRP), substans P, gammaaminosmörtsyra (GABA), prostaglandiner och endokannabinoider [10, 11].

Vid utsättning aktiveras också HPA-axeln, vilket leder till ökade plasmanivåer av kortisol hos människa [13]. Även koncentrationen av kortikotropinfrisättande hormon i paraventrikulära kärnor reduceras, vilket tolkas som ett tecken på höjd stressnivå hos patienten.

Transkriptionen av vissa gener ökar i tidig fas efter utsättning (dag 1-2), medan uttrycket av andra gener uppregleras först efter flera veckor [10]. Det tar alltså tid innan genregleringen och cellernas strukturella förändringar är återställda till normalläge. Sammanlagt kan alla dessa faktorer leda till både akuta och långvariga utsättningssymtom och risk för återfall.

»I biverkningsregistret är abstinensbesvär det vanligaste rapporterade utsättningssymtomet.«

Tramadol har effekt både på opioidreceptorer och på serotoninåterupptaget. Därför kan seponering av tramadolbehandling ge upphov till komplexa utsättningsreaktioner [4, 15]. Utsättningsbesvären är av varierad karaktär: dels opioidlika (frossa, svettningar, smärta, illamående och sömnrubbningar), dels mer atypiska och serotonerga (oro, ångest, hallucinationer, panikattacker, överklighetskänsla, parestesi, tremor och muskelkramp). I vissa fall då patienten har försökt avsluta behandlingen på egen hand har utsättningssymtomen upplevts så besvärande att patienten fortsatt med behandling trots att behovet av smärtlindring inte kvarstår.

I biverkningsregistret är abstinensbesvär det vanligaste rapporterade utsättningssymtomet [2]. Tillvänjning och toleransökning, hyperhidros, oro och parestesier finns rapporterade i flera fall. Enstaka fall av frossa, diarré, sömnrubbning, illamående, tremor, ångest, kräkningar yrsel, irritation, hallucinationer, trötthet, malaise, hjärtklappning, transaminasstegring, dyspné, myalgi, myokloni, muskelstelhet, muskelkramp, huvudvärk, mardrömmar, överklighetskänsla och pollakisuri har också rapporterats.

En fallrapport beskriver en 51-årig kvinna med metastaserad bröstcancer utan tidigare drog- eller alkoholberoende som upplevde uttalade utsättningssymtom efter avslutad tramadolbehandling [7]. Några timmar efter en första missad dos upplevde hon att hon blev mycket nervös. Efter ytterligare några timmar, i samband med att dos två skulle ha tagits, hade patienten ångest och kände sig plågad, en känsla av att nålar stacks in i kroppen, svettningar och palpitationer. Patienten upplevde det hela som mycket obehagligt och ville inte avsluta tramadolbehandlingen.

Till patienter i öppenvård med tramadolbehandling, och som inte lider av ett uttalat beroende med höga dygnsdoser, rekommenderas att man reducerar dygnsdosen med 100 mg/vecka [15]. Patienterna behöver tydliga riktlinjer för att stegvis kunna avsluta tramadolbehandlingen. För patienter med kraftigt beroende och utsättningssymtom kan hjälp behövas från beroendeenhet för

att patienten ska kunna avsluta sin tramadolbehandling [4]. Nedtrappning i slutenvård sker över kortare tid än i öppenvård, men patienterna får samtidigt symtomlindrande farmaka samt örönapunktur enligt rekommendationer från NADA (National Acupuncture Detoxification Association).

Läkemedelsverket har utrett riskerna med tramadol, med speciellt fokus på beroendeutveckling. Substansen tramadol är nu narkotikaklassad [16].

REFERENSER

1. Tradolan. FASS.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. [hämtat 2007-10-29]. <http://www.fass.se>
2. Svenska biverkningsregistret. Läkemedelsverkets databas Swedis, SweWeb. Uppsala: [hämtat 2007-10-04].
3. WHO:s internationella biverkningsdatabas Vigibase. Uppsala: the UMC [hämtat 2007-09-27]. Martin Bäckström, Regionalt biverkningscentrum, Norra regionen. Personlig kommunikation.
4. Utsättningsreaktioner av tramadol – ett större problem än förväntat? Läkemedelsverket. [uppdaterat 2006-11-14, hämtat 2007-09-27]. <http://www.lakemedelsverket.se>
5. Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Electronic version) [Cited 2007-10-29].
6. Blier P, Tremblay P. Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 4:8-13.
7. Koed K, Linnet K. Opposing changes in serotonin and norepinephrine transporter mRNA levels after serotonin depletion. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000 Dec;10(6):501-9.
8. Ripamonti C, Fagnoni E, De Conno F. Withdrawal syndrome after delayed tramadol intake. *Am J Psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2326-7.
9. Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol*. 2006 Jul;73(1):90-9.
10. Trang T, Quirion R, Jhamandas K. The spinal basis of opioid tolerance and physical dependence: Involvement of calcitonin gene-related peptide, substance P, and arachidonic acid-derived metabolites. *Peptides*. 2005 Aug;26(8):1346-55.
11. McClung CA. The molecular mechanisms of morphine addiction. *Rev Neurosci*. 2006;17(4):393-402.
12. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*. 2007 Jun;129(3):235-55.
13. Brown CH, Russell JA. Cellular mechanisms underlying neuronal excitability during morphine withdrawal in physical dependence: lessons from the magnocellular oxytocin system. *Stress*. 2004 Jun;7(2):97-107.
14. Bie B, Peng Y, Zhang Y, Pan ZZ. cAMP-mediated mechanisms for pain sensitization during opioid withdrawal. *J Neurosci*. 2005 Apr 13;25(15):3824-32.
15. Lundgren C. FAS UT 2. Att utvärdera, ifrågasätta och skonsamt avsluta läkemedelsbehandling. Umeå: Västerbottens läns landsting; 2007.
16. Läkemedelsverket utreder riskerna med tramadol. Läkemedelsverket. [uppdaterat 2006-11-24, hämtat 2007-12-17]. <http://www.lakemedelsverket.se>