

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 Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på [www.lic.nu](http://www.lic.nu)



## Trimetoprim och trombocytopeni

*Är trombocytopeni en känd biverkan till trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim)? Är trombocytopenin reversibel?*

*En treåring som behandlats med trimetoprim-sulfametoxazol på grund av urinvägsinfektion fick näsblod natten efter det att barnet tagit sin andra dos.*

**Mia von Euler/Ylva Böttiger,**  
Karolic (Huddinge), september 2005  
Drugline nr 20015

**D**et finns 127 fall rapporterade till det svenska biverkningsregistret där patienter utvecklat trombocytopeni under trimetoprim-sulfametoxazolbehandling [1]. Det finns även fallrapporter i litteraturen [2, 3]. I en dansk studie, där man under flera decennier studerade läkemedelsinducerad trombocytopeni, var trimetoprim-sulfametoxazol det vanligast rapporterade läkemedlet [4]. I en amerikansk studie uppskattades den relativa risken vara 38/1 000 000 användarveckor [5]. En svensk studie, baserad på data från svenska biverkningsregistret uppskattar frekvensen till ca 3,7 per 1 000 000 behandlingar [6]. Mekanismen bakom är sannolikt immunmedierad [7]. Vanligen tar det 7–10 dagar innan trombocytopenin utvecklas, men i vissa fall räcker det med ett par doser [4, 7].

**Trombocytopenin** är vanligen reversibel och trombocyttalet brukar normaliseras ganska kort efter det att läkemedlet satts ut och korti-

kosteroidbehandling påbörjats [1, 7]. I vissa fall kan dock trombocytinfusioner och intravenös immunoglobulinbehandling vara av värde [7, 8]. Det finns dock ett fall beskrivet med letal utgång till följd av trombocytopeni och leukopeni, som bedömdes vara en biverkan av trimetoprim-sulfametoxazolbehandling [9]

**I det aktuella fallet** saknas uppgift om trombocytantal. Näsblödningen inträffade redan efter andra dosen trimetoprim-sulfametoxazol, varför ett eventuellt orsakssamband förefaller mindre troligt.

## Referenser

1. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister, citerat 2005-09).
2. Mainra RR, Card SE. Trimetoprim-sulfametoxazole-associated hepatotoxicity – part of a hypersensitivity syndrome. *Can J Clin Pharmacol*. 2003;10(4):175-8.
3. Papaioannides D, Bouropoulos C, Korantzopoulos P. Co-trimoxazole induced acute thrombocytopenic purpura. *Emerg Med J* 2003;20(3):E3.
4. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Thrombocytopenia induced by noncytotoxic drugs in Denmark 1968-91. *J Intern Med* 1996;239(6):509-15.
5. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes

CB, Sandler A, Harmon D, Stolley PD, Shapiro S. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993;82(9):2714-8.

6. Norrby SR. Folate inhibitors. In Cohen J, Powderly WG eds. *Infectious diseases*. St Louis MO: Mosby; 2004 p 1823.
7. Yamreudeewong W, Fosnocht BJ, Weixelman JM. Severe thrombocytopenia possibly associated with TMP/SMX therapy. *Ann Pharmacother* 2002;36(1):78-82.
8. Herrington A, Mahmood A, Berger R. Treatment options in sulfamethoxazole-trimethoprim-induced thrombocytopenic purpura. *South Med J* 1994;87(9):948-50.
9. Kocak Z, Hatipoglu CA, Ertem G, Kinikli S, Tufan A, Irmak H, Demiroz AP. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced rash and fatal haematological disorder. In press in *J Infection* 2005.



Synpunkter eller kommentarer? Diskutera på korrespondensplats! Bidrag ställs till [jan.lind@lakartidningen.se](mailto:jan.lind@lakartidningen.se)



## Neurologiska biverkningar av tramadol

*Kan behandling med tramadol (Tradolan) ha orsakat neurologiska biverkningar med spasmer i armar och ben?*

*Frågan rör en patient som även blev vimsig, yr och ramlade ihop på akuten. Medicinen utsattes, men patienten hade kramper av mindre uttalad grad under flera månader efter den initiala händelsen. DT-hjärna och EEG var utan anmärkning. LP gjordes inte.*

Lisa Landerholm / Tom Mjörndal,  
ELINOR (Umeå), maj 2005  
Drugline nr 22217

**E**pileptiforma kramper är en mycket sällsynt biverkan av tramadol och förekommer huvudsakligen vid överdosering, eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som sänker kramptröskeln (t ex selektiva serotoninåterupptagshämmare, tricykliska antidepressiva och antipsykotiska läkemedel) [1]. Enligt Fass bör risken för krampanfall alltid beaktas vid förskrivning av tramadol, och tramadol ska endast i undantagsfall förskrivas till patienter med epilepsi eller kramptbenägenhet. Mekanismen bakom tramadols effekt på kramptröskeln är okänd.

**I det svenska** biverkningsregistret finns totalt 98 rapporter om neurologiska biverkningar för tramadol [2]. Av dessa rör fem fall muskelkramper och 19 epileptiforma kramper, varav nio klassas som generaliserade anfall. Många av de rapporterade anfällen har skett inom två veckor efter första dosen och verkar inte ha återkommit efter utsättning av tramadol. Det finns i dessa fall ofta andra kramptröskelned-sättande läkemedel med i bilden. I de fall där EEG och DT-hjärna är omnämnda är de utan anmärkning.

**I en retrospektiv** kohortstudie, omfattande 9 218 användare av tramadol och 37 232 icke-användare fann man att färre än 1 procent (80 st) av användarna fick kramper efter första utskrivna receptet av tramadol [3]. Risken för kramper var 2–6 gånger högre hos personer där det samtidigt fanns andra kramptröskelsänkande faktorer, som läkemedel, missbruk, stroke och skallskada. Författarna drar slutsatsen att risken för kramper tycks vara associerad med längre

tids användning av tramadol eller till förekomst av andra faktorer som ökar risken för kramper.

I en retrospektiv studie av 11 383 patienter studerades incidensen av idiopatiska epileptiforma kramper i samband med tramadolbehandling eller behandling med andra analgetika [4]. Gemensamt för patienterna var att de någon gång behandlats med tramadol, varav vissa fortfarande stod på det. Det finns inga uppgifter om utsättning av läkemedel vid eventuellt krampanfall. I studien återfanns 21 patienter som uppvisat idiopatiska kramper (tio säkra och elva möjliga). I tre av dessa fall hade patienten under tiden för studiens förlopp enbart exponerats för tramadol. Tio av fallen rörde patienter som behandlats med opiater, tre hade tagit andra opiater och tramadol, en patient annat analgetikum (ej angivet) och fyra hade inte exponerats för något analgetikum. I denna studie fann man således ingen ökad risk för idiopatiska kramper hos patienter som behandlas med tramadol jämfört med andra analgetika. Studieresultaten och konklusionen stämmer väl överens med en annan fallkontrollstudie omfattande 10 916 personer, i vilken 17 fall av idiopatiska kramper rapporterades [5].

### På en epilepsiklinik i

Australien utvärderades 197 patienter med krampanfall under år 1998[6]. Epileptiska krampanfall bekräftades hos 97 av patienterna. I åtta av dessa fall var anfällen associerade till tramadolbehandling. Två av patienterna hade intagit höga doser av tramadol och de drabbades av kramper inom 48 timmar. Övriga sex patienter, som tagit doser som var lägre än högsta rekommenderade

dygnsdos (400 mg), fick krampanfall mellan 2 och 365 dagar efter terapistart. Anfällen klassificerades som generaliserade tonisk-kloniska. Ingen av patienterna hade tidigare drabbats av krampanfall och ingen hade återfall under de 2–14 månader som uppföljningstiden varade. EEG var normalt hos sju av patienterna, DT-hjärna normalt hos samtliga och MR-hjärna utan anmärkning hos fem.

**Förutom kramper** drabbades den aktuella patienten även av yrsel. Yrsel anges som en mycket vanlig biverkan av tramadol i Fass [1]. Det finns 30 rapporterade fall av yrsel i samband med tramadol i det svenska biverkningsregistret [2].

**Med erhållen information** i åtanke kan det inte uteslutas att de initiala neurologiska symtomen i det aktuella fallet kan ha inducerats av tramadol. Däremot finns ingen information om kvarstående problem efter ett sådant anfall i samband med tramadolbehandling.

### Referenser

1. Fass.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. <http://www.fass.se> (2005-07-08).
2. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister citerat 2005-07-08).
3. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(12):1423-31. (abstract).
4. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy*. 2000;(6):629-34. (abstract).
5. Jick H, Derby LE, Vasilakis C, Fife D. The risk of seizures associated with tramadol. *Pharmacotherapy*. 1998;18(3):607-11. (abstract).
6. Angelo Labate, Mark R Newton, Graeme M Vernon, Samuel F Berkovic. Tramadol and new-onset seizures. *MJA* 2005; 182 (1): 42-43.