

Symtom och risker vid överdosering av tramadol

Gynnsam övergång från dextropropoxifen till tramadol, visar analys av 261 fall



GUNILLA SJÖBERG, apotekare, samtliga vid Giftinformationscentralen, Stockholm
 MARKUS TELLERUP, apotekare, hans.persson@gic.se
 HANS PERSSON, överläkare;

Tramadol registrerades på den svenska marknaden i september 1995 för användning vid måttlig till svår akut och kronisk smärta. Läkemedlet ansågs kunna bli ett alternativ till dextropropoxifen, som ger allvarliga toxiska symtom redan vid måttlig överdosering. Giftinformationscentralen (GIC) har sedan lanseringen följt upp och utvärderat akuta förgiftningar med tramadol och har nu sammanställt de svenska erfarenheterna. Syftet var att studera medlets akuta toxicitet och karaktärisera de kliniska särdragen vid överdos. En jämförelse har gjorts med den akuta toxiciteten för dextropropoxifen. Även vissa epidemiologiska data redovisas.

METOD

GIC får årligen in epikriser avseende drygt 30 procent av de patienter som behandlas i slutenvård på grund av akut förgiftning. Epikriser gällande patienter som överdoserat tramadol under perioden 1997–2005 har studerats. Endast de fall där tramadol var det enda förgiftningsmedlet eller den substans som präglade symtombilden har tagits med. Blandförgiftningar är därmed undantagna liksom förgiftningstillbud hos barn under 10 år. Patienter som även intagit måttliga mängder etylalkohol har dock inkluderats i studien. Uppgifter om patienternas ålder och kön samt det sätt på vilket förgiftningarna uppkommit redovisas. Sambandet mellan intagen dos och förgiftningssymtomens karaktär och svårighetsgrad har studerats.

Svårighetsgraden har bedömts utifrån observerade kliniska symtom och graderats enligt en gängse internationell skala, Poisoning severity score (PSS) [1]. PSS karaktäriserar förgiftningarna i fyra nivåer – ingen, lindrig, måttlig och allvarlig förgiftning. Med allvarliga toxiska symtom avses till exempel djup medvetslöshet (medvetandegrad 6–8 enligt reaktionsgradskalan RLS), andningsinsufficiens med behov av andningsun-

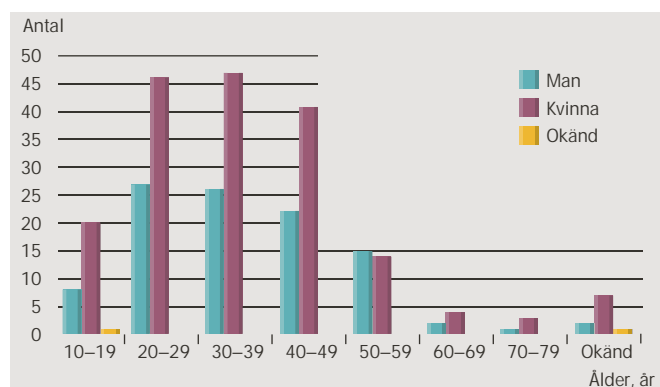


Figur 2. Förgiftningens svårighetsgrad hos patienter som överdoserat tramadol (n = 261).

derstöd, upprepade generella kramper, livshotande arytmier, cirkulationssvikt, lever- och njursvikt. Även fall av letal utgång inryms i denna kategori, men dessa fall redovisas i regel även separat. Som komplement presenteras data från Dödsorsaksregistret, GIC:s frågestatistik och försäljningsstatistik från Apoteket AB.

RESULTAT

GIC fick under den studerade perioden 287 epikriser där tramadol var det dominerande förgiftningsmedlet. Flertalet patienter var i åldrarna 20–50 år, och cirka 60 procent var kvinnor (Figur 1). I 90 procent av fallen var förgiftningen avsiktlig. Anamnes som antydde tablett-, drog- eller alkoholberoende förekom, och i ungefär 5 procent av fallen fanns uppgift om att den aktuella överdoseringen skett i missbrukssyfte, ofta inom ramen för ett blandmissbruk. I resterande 5 procent var intoxikationen accidentell, till exempel överkonsumtion av tabletter på grund av akuta eller kroniska smärttillstånd. Drygt en tredjedel av patienterna hade också intagit alkohol. Det kli-



Figur 1. Överdoser av tramadol. Ålder och kön i epikrismaterial åren 1997–2005 (n = 287).

■ sammanfattat

Tramadolöverdosering är oftast avsiktlig, men feldosering och missbruk förekommer.

Tramadol hämmar det neuronal upptaget av noradrenalin och serotonin i CNS och har svag agonistisk effekt på främst μ -opioida receptorer.

De serotonerga effekterna dominerar. Vanligast är CNS-depression, kräkningar och kramper, som oftast är enkla och inträder vid doser över 1,5 g. Med stigande dos kan

upprepade kramper och status epilepticus förekomma. Andningsdepression inträder i regel först vid mycket stora doser.

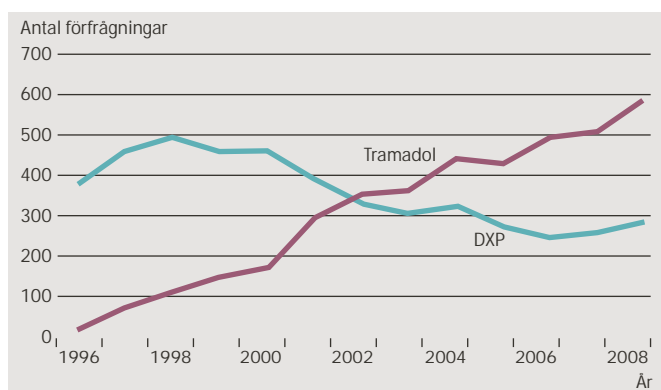
Behandlingen är främst symptomatisk. Kramper behandlas med bensodiazepiner. Värde av naloxon är inte uppenbart.

De toxiska effekterna av tramadol var i denna undersökning betydligt lindrigare än vad som dokumenterats för dextropropoxifen.

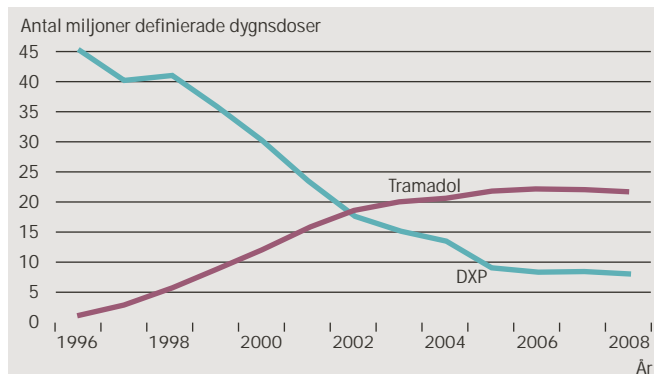
niska förloppet kunde bedömas och förgiftningens svårighetsgrad graderas för 261 patienter. Tjugosex patienter hade då exkluderats på grund av otillräckliga kliniska data i epikrisen. Förgiftningarnas svårighetsgrad bedömd enligt PSS framgår av Figur 2. Nio procent av patienterna (n=24) utvecklade allvarlig förgiftning (PSS 3). Två av dessa avled, vilket i detta material innebär en mortalitet på 0,7 procent. De två patienter som avled hade aspirerat och var i mycket dåligt skick när de hittades i hemmet. I ett udda fall där en patient intagit en stor dos (7g) utvecklades ett långdraget och svårbehandlat status epilepticus med neurologiska sequelae (dysfasi och dysartri). Tjugosex procent av patienterna (n=67) hade mätliga förgiftningssymtom (PSS 2), och i 50 procent av fallen bedömdes symtomen som lindriga (PSS 1). Det vanligaste symtomet, vilket observerades hos drygt hälften av patienterna, var olika grad av CNS-depression, alltifrån trötthet i de lindriga fallen till djup medvetlöshet. Kramper var det vanligaste allvarliga symtomet och förekom hos 19 procent av patienterna.

Risken för utveckling av kramper ökade distinkt vid doser över 1,5 g, och de uppträdde även hos vakna patienter. Kramper som uppkom vid lägre doser inträffade hos ett mindre antal patienter som hade någon form av predisponerande faktor som blandmissbruk, spasticitet, krampsjukdom, nyligen genomgången narkos eller upprepade överdoser under ett par dygn. Kramperna debuterade oftast inom 1–6 timmar. I några fall var de efter intag av depåpreparat fördröjda upp till 8 timmar. En signifikant metabolisk acidosis uppkom hos fem patienter i samband med kramper. Takykardi var vanligt. Lågt blodtryck observerades hos fem djupt medvetlösa patienter, varav en behövde inotropiskt stöd. Två patienter utvecklade andningsdepression. Illamående och kräkningar var vanliga symtom, och sju patienter aspirerade. I 15 epikriser angavs att patienten hade mios, men i några fall observerades i stället mydriasis. Urinretention förekom i ett fåtal fall. Andra mer ovanliga symtom var oro, agitation, huvudvärk, svettningar och klåda. I de flesta fall klingade symtomen av inom 24 timmar efter överdoseringstillfället.

Drygt 40 procent av patienterna genomgick ventrikelskölning och/eller fick medicinskt kol. I 42 epikriser angavs att patienten fått naloxon, i regel på grund av sänkt medvetandegrad men även i profylaktiskt syfte. Till två patienter gavs naloxon på grund av andningsdepression, effekten var dock inte angiven. I åtta fall angavs att naloxon haft positiv effekt på medvetandegraden, medan uppgifter saknas om dess effekt specifikt på andningsdepression. I flertalet fall observerades ingen effekt av naloxon. Nio patienter respiratorbehandlades på grund av aspiration, andningsuppehåll i samband med krampanfall eller djup medvetlöshet med ofria luftvägar.



Figur 3. Förfrågningar till Giftinformationscentralen angående överdos av tramadol respektive dextropropoxifen (DXP) åren 1996–2008.



Figur 4. Försäljningsstatistik från Apoteket AB för tramadol respektive dextropropoxifen (DXP) åren 1996–2008.

Två illustrativa fall

Fall 1. Det första fallet gäller en tidigare frisk 19-årig kvinna som tog 2,5 g tramadol. Hon kom till sjukhus drygt en timme efter tablettintaget och var då vaken men slö. Kol gavs på akutmottagningen. Knappt två timmar senare fick patienten generella kramper som kuperades med diazepam. Efter krampanfallet var hon fortsatt slö, kräktes och hade miotiska pupiller. Morgonen därpå var hon fortfarande trött och illamående. Patienten skrevs ut efter ett dygn.

Fall 2. Här handlar det om en 49-årig kvinna med värkproblem som tog 9 g tramadol i suicidsyfte. Hon hade även druckit alkohol. Efter ett par timmar fick hon ett kortvarigt krampanfall och fördes till sjukhus. Vid ankomsten cirka 3 timmar efter tablettintaget var patienten inte kontaktbar (RLS 3–4) men hade spontanandning och sinustakykardi (frekvens 145/min). Patienten fick naloxon och blev något mera vaken. Hon fick därefter ytterligare krampanfall. I samband med detta fick hon ett andningsuppehåll, blev kortvarigt pulslös och utvecklade en metabolisk acidosis. Patienten intuberades och fick diazepam, naloxon och tribonat. Naloxon hade inte tillräcklig effekt på den sviktande andningen, varför patienten lades i respirator. Fortsättningsvis fick patienten ytterligare två krampanfall som kuperades med midazolam. Efter 36 timmar kunde hon extuberas och överföras till psykiatrisk klinik.

Samma mönster i fråge- och försäljningsstatistik

I Figur 3 kan man följa utvecklingen av förfrågningar till GIC angående överdos av tramadol respektive dextropropoxifen åren 1996–2008. I denna statistik ingår frågor från både allmänhet och sjukvård. Frågorna om tramadol har successivt ökat i antal sedan registreringen påbörjades, medan förfrågningarna om dextropropoxifen efter hand blivit allt färre. År 2002 var antalet frågor lika för båda substanserna, och kurvorna korsade varandra.

Statistik från Apoteket AB angående försäljningen av tramadol respektive dextropropoxifen för åren 1996–2008 framgår av Figur 4. Där anges den totala försäljningen för respektive läkemedel i antal miljoner definierade dygnsdoser (DDD). Mönstret i försäljningsstatistiken är detsamma som i GIC:s frågestatistik och innebär en kraftig ökning för tramadol och en motsvarande minskning för dextropropoxifen. År 2002 var försäljningen av de båda preparaten lika stor, och kurvorna korsade varandra. En intressant observation är att försäljningen av enbart dextropropoxifen år 1996 var större än den sammanlagda försäljningen av dextropropoxifen och tramadol från år 2002 och framgent.

Mortalitetsdata

Eftersom försäljningen och även förfrågningarna till GIC var av samma storleksordning för tramadol och dextropropoxifen år 2002 hämtades dödsorsaksintyg för detta år in från Socialstyrelsens dödsorsaksregister. Syftet var att få fram en något så när rättvisande bild av mortaliteten vid överdos av respektive substans. I gruppen analgetikaförgiftningar (n=247) identifierades de fall där den huvudsakliga dödsorsaken bedömdes vara förgiftning med dextropropoxifen respektive tramadol. Dextropropoxifen orsakade 49 dödsfall detta år, medan överdos av tramadol bedömdes vara dödsorsaken i sju fall.

DISKUSSION

Den smärtlindrande effekten av tramadol är till stor del beroende av en hämning av det neuronala återupptaget av noradrenalin och serotonin i CNS. Tramadol har också en svag agonistisk effekt på centrala μ -opioida receptorer. De dominerande symtomen vid överdosering beror på hämmat återupptag av noradrenalin och serotonin, och i mindre utsträckning på den svaga μ -opioida effekten [2].

I det studerade epikrismaterialet var de flesta patienterna i åldern 20–50 år, och även om kvinnor dominerade var andelen män större än i ett material där överdosering av samtliga läkemedelsgrupper studerats [3]. Det stora flertalet förgiftningar berodde på avsiktlig överdosering, medan de som tagit för mycket inom ramen för ett missbruk endast utgjorde 5 procent. Missbrukspotentialen för tramadol anses av vissa författare vara låg [4], men det är känt att missbruk förekommer [5–8].

De viktigaste allvarliga symtomen vid överdos av tramadol är kramper och CNS-depression. Frekvensen kramper låg i detta material på samma nivå, knappt 20 procent, som vid överdosering av andra serotoninerga läkemedel, till exempel citalopram [9] och venlafaxin [10]. Risken för kramper ökar markant vid doser över 1,5 g. Kramperna är i regel kortvariga, men undantagsvis förekommer upprepade kramper efter intag av mycket stor dos. Kramperna behandlas effektivt med bensodiazepiner. Faktorer som kan predisponera för kramper vid doser som är lägre än 1,5 g var i detta material blandmissbruk, spasticitet, krampsjukdom, nyligen genomgången narkos samt upprepade och i överkant tilltagna terapeutiska doser under flera dygn. Andra i litteraturen beskrivna predisponerande faktorer är alkoholism och ogynnsamma läkemedelskombinationer [11]. Kramper anges även som sällsynt biverkan redan vid terapeutisk dos [11, 12].

Illamående och kräkningar förekommer ofta vid tramadol-förgiftning och medför risk för aspiration vid samtidig kram-

per och vid medvetlöshet. Denna typ av komplikation observerades i ett mindre antal fall, främst efter intag av stor dos.

Opiateffekten hos tramadol är i huvudsak relaterad till metaboliten O-desmetyltramadol, som aktiveras under inverkan av enzymet CYP2D6. Andningsdepression av opiattyp förekommer sällan vid överdosering av tramadol och ses i regel först efter intag av mycket stor dos, framför allt hos patienter som druckit alkohol. Hos cirka 2 procent av den svenska populationen förekommer dock en ultrasnabb aktivering av CYP2D6 (genduplicering), vilket medför att höga halter av den aktiva metaboliten O-desmetyltramadol ackumuleras. Hos denna riskgrupp kan därför överdos av tramadol förmodas ge behandlingskrävande andningsdepression av opiattyp [13]. Naloxons osäkra effekt på CNS-symtomen kan möjligen förklaras av att tramadol i flertalet fall utövar en relativt svag effekt på μ -opioida receptorer. Om opiatrelaterad andningsdepression trots allt inträder, till exempel hos patienter med ovan beskrivna genduplicering, bör dock naloxon kunna vara effektivt.

Att dextropropoxifen i överdos är långt mer riskabelt än tramadol bekräftas i två tidigare studier av analgetikaförgiftningar i Sverige [5, 6]. I båda dessa material bedömdes 16 procent av förgiftningarna med dextropropoxifen som allvarliga, vilket är dubbelt så mycket som i det här redovisade tramadolmaterialet. Även dödsorsaksintygen från år 2002 antyder en högre toxicitet av dextropropoxifen än av tramadol (49 vs 7 dödsfall till följd av överdos). Mot bakgrund av att försäljningen av de båda läkemedlen detta år var lika stor är den betydligt lägre mortaliteten för tramadol värd att notera. Dextropropoxifen kan liksom andra tunga analgetika ge livshotande andningsdepression redan vid modesta överdosering, framför allt i kombination med alkohol [5, 6]. Detta har inte observerats för tramadol. Att dödsfall skulle kunna inträffa efter intag av en oavsiktlig, måttlig överdos av enbart tramadol bekräftas inte i det här materialet och förefaller mindre sannolikt. Detta har dock beskrivits i ett rättsmedicinskt material [14].

Den studie som redovisats här talar på ett övertygande sätt för att en övergång från dextropropoxifen till tramadol är gynnsam ur toxikologisk synvinkel. Studien har dock inte utvärderat den generella medicinska relevansen när det gäller val av preparat. Sett ur Giftinformationscentralens perspektiv och med hänvisning till gjorda studier är det dock glädjande att läkemedel innehållande dextropropoxifen är på väg att fasa ut på den europeiska marknaden [15].

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

- Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:205-13.
- Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskovsky DR, Stancavage MM, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:361-4.
- Sjöberg G, Irestedt B, Persson H. Akuta förgiftningar bland vuxna och ungdomar år 2000. Gynnsam utveckling – men oroande vad gäller narkotika och analgetika. *Läkartidningen.* 2005;102(43):3125-9.
- Näslund A, Dahlqvist R. Tramadol användning kan skapa beroende och missbruk. *Läkartidningen.* 2003;100(9):712-4.
- Torell E, Irestedt B, Persson H, Sjöberg G. Analgetikaförgiftningar. Paracetamol och dextropropoxifen dominerar och ger i ett 3-årsmaterial de svåraste symtomen. *Läkartidningen.* 1996;93(20):1955-60.
- Irestedt B, Persson H, Sjöberg G. Receptfritt paracetamol vanlig orsak till förgiftning bland tonårsflickor. Giftinformationscentralens rapport om analgetikaförgiftningar. *Läkartidningen.* 2005;102(43):3130-2.
- Sandqvist A, Dahlqvist R. Utsättningsssymtom efter behandling med tramadol. *Läkartidningen.* 2009;106(8):520-1.
- Läkemedelsverket. Substansen tramadol nu narkotikaklassad på samma sätt som kodein och dextropropoxifen. Uppsala: Läkemedelsverket [publicerat 14 maj 2008, citerat 8 november 2009]. <http://www.lakemedelsverket.se>
- Personne M, Persson H, Sjöberg G. Citalopram toxicity. *Lancet.* 1997;350:518-9.
- Personne M, Sjöberg G. Toxicitet vid överdosering av nya antidepressiva. *Läkartidningen.* 2008;105(3):125-7.
- Tramadol. Micromedex. POISIN-DEX System. Ann Arbor, USA: Thomson Reuters [citerat 10 november 2009]. <http://www.micromedex.com/products/poison-dex/>
- 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.
- Stamer UM, Stüber F, Munders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg.* 2008;107:926-9.
- Tjäderborn M, Jönsson AK, Hägg S, Ahlner J. Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995–2005. *Forensic Sci Int.* 2007;173(2-3):107-11.
- Läkemedelsverket. Dextropropoxifen dras bort från marknaden. Uppsala: Läkemedelsverket [uppdaterat 26 juni 2009, citerat 8 november 2009]. <http://www.lakemedelsverket.se>