Tramadol

Charakterisierung

IUPAC (englisch): (1R,2R)-2-(dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexan-1-ol hydrochloride
Summenformel: $C_{16}H_{26}ClNO_2$
Molekulargewicht: 299.8 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Opioid-Analgetikum

Wirkungsweise

Tramadol ist ein zentral wirksames, synthetisches Opioid-Analogon mit einer Wirkstärke von 1/10 – 1/6 derjenigen von Morphin [1]. Tramadol ist ein mässig potenter reiner Agonist am μ-Rezeptor und schwacher Agonist an den κ- und δ-Rezeptoren [1,2]. Die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin zur Aktivierung der inhibitorischen, serotonergen und noradrenergen Schmerzpfade trägt zusätzlich zur analgetischen Wirkung bei [1,2,3]. Tramadol ist ein Razemat, bei welchem das D-Enantiomer an den μ-Rezeptor bindet und serotonerge Wirkung hat, und das S-Enantiomer noradrenerg an den α2-Rezeptoren wirkt [3]. Der Hauptmetabolit von Tramadol hat eine mehrfach höhere Affinität zum μ-Rezeptor als die Muttersubstanz [2]. Neben der analgetischen Wirkung werden zahlreiche andere Effekte beobachtet, z.B. antitussive [1,2], leicht immunsuppressive und antidepressive [2].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 68%, nach rektaler Gabe 79%. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1.2 bzw. 2 Std nach oraler Gabe erreicht. *Distribution*: Tramadol penetriert sehr gut ins Gewebe. Das Verteilungsvolumen beträgt 203±40 l/kg, die Plasmaproteinbindung liegt bei 20%. Im Gleichgewicht ist die Konzentration des R-Enantiomers um ca. 30% höher als die des S-Enantiomers. *Metabolismus*: Tramadol wird hepatisch vor allem via CYP 2D6 in das aktive O-Desmethyltramadol (M1) sowie durch CYP 3A in weitere, nicht aktive Metaboliten umgewandelt. Poor Metabolizers für CYP 2D6 haben um 20% höhere Plasmakonzentrationen der Muttersubstanz als Extensive Metabolizers. Bei den Poor Metabolizern ist der aktive Metabolit um 40% gegenüber den Extensive Metabolizern reduziert [4]. *Elimination:* Renale Exkretion; die Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz wird mit ca. 6 Std. angegeben, diejenige des aktiven M1 Metaboliten mit ca. 7.5 Std. [1,3,4].

Schwangerschaft

Pharmakokinetikstudien bei schwangeren Frauen fehlen. Mit seinem niedrigen Molekulargewicht passiert Tramadol leicht die Plazenta. Das Verhältnis der Nabelschnur- zur mütterlichen Plasmakonzentration liegt bei 0.8-1 [5,6].

Neugeborene

Die Muttersubstanz Tramadol wird vom Neugeborenen und der Mutter ähnlich schnell eliminiert, der Metabolit M1 hingegen soll bei der Mutter und beim Neugeborenen eine unterschiedliche Kinetik aufweisen. Die terminale Halbwertszeit von M1 beträgt beim Neugeborenen 85 Std. [6,7], im Alter von 44 Wochen postmenstruell soll die Metabolisierungskapazität von M1 annähernd der der Mutter entsprechen [8], im Alter von 52 Wochen postmenstruell findet sich die höchste Konzentration von M1. Die unterschiedliche Metabolisierung zum aktiven Metaboliten erklärt sich aus

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

der Tatsache, dass diese vom Alter und damit vom Reifegrad sowohl von Leber und Niere und von der Phamakogenetik (CYP2D6-Polymorphismus) abhängt.

Stillzeit

Das Verhältnis zwischen der Konzentration in der Muttermilch und der im mütterlichen Plasma (M/P Quotient) von Tramadol beträgt nach einer oralen Dosis von 100 mg alle 6 Stunden im Gleichgewicht 2.2 (95% CI 2.0,2.4); die Konzentrationen in der Milch betragen 748 µg/l (95% CI 681,815;n=75); die absolute kindliche Dosis (=Produkt aus Konzentration in der Milch und einer getrunkenen Milchmenge von 0.15 l/kg/Tag) beläuft sich auf 112 µg/kg/Tag (95% CI 102,122), die relative kindliche Dosis (=absolute kindliche Dosis/mütterliche Dosis) auf 2.24% (95% CI 2.04,2.44). Für den M1 Metaboliten ist der M/P Quotient ähnlich. Die Muttermilchkonzentrationen liegen bei 203 µg/l, die absolute kindliche Dosis bei 30 µg/kg/Tag und die relative kindliche Dosis beträgt 0.64% [9]. Unabhängig vom Tramadol Polymorphismus finden sich nie mehr als 10% der mütterlichen Dosis in der Milch und die vom Neugeborenen via Milch aufgenommene Dosis entspricht 3.6% der therapeutischen Erhaltungsdosis für ein Neugeborenes mit 40 SSW [10] (gleiches Kollektiv wie in [9]).

Anwendung

Tramadol wird in der Geburtshilfe vor allem als potentes Analgetikum für eine kurzzeitige Anwendung (perioperativ, Geburtsschmerz) verwendet [11]. Eine chronische Gabe ist in der Schwangerschaft selten indiziert, sie kommt allerdings öfters im Rahmen eines Missbrauchs vor.

Restless Legs Syndrome (RLS) (off-label): Da die Sicherheit von Opioiden während der SS breit belegt ist, ist Tramadol eine Therapieoption bei RLS [12].

Dosierung

Erwachsene: Einzeldosen: 50-100mg, maximale Tagesdosis: 400mg [3].

Spezielle Dosierungsempfehlungen für **Schwangere** liegen nicht vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Häufig bis sehr häufig: Nausea, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation (dosisabhängig), trockener Mund, Somnolenz und vermehrtes Schwitzen [1]. Selten aber bedrohlich: Atemdepression, serotonerge Symptome (cave Serotoninsyndrom) [13]. Besonders bei krampfanfälligen Menschen sind schon nach einer Einzeldosis Krampanfälle möglich [14,15].

Schwangere

Nausea, Erbrechen, sowie Benommenheit. Die Geburtsdauer wird durch Tramadol möglicherweise verkürzt [16].

Embryo/Fetus

Aus Tierversuchen kann keine erhöhte Teratogenität abgeleitet werden, da hier teratogene Wirkungen erst in Plasmakonzentrationen auftraten, welche bei therapeutischer Anwendung beim Menschen nicht erreicht werden [17].

In der National birth defects prevention study (USA) war die Behandlung mit Opioiden 4 Wochen vor bis 12 Wochen nach der Konzeption statistisch signifikant assoziiert mit Fehlbildungen [18].

Die systematische Untersuchung des schwedischen Geburtsregisters von 1997 bis 2013 zeigte, dass das Risiko für Fehlbildungen (insbesondere kardiovaskuläre Defekte und Klumpfuss) signifikant erhöht war bei Frauen, welche im 1. Trimenon Tra-

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

madol eingenommen hatten. Andere Opioide zeigten (teilweise im Unterschied zu früheren Studien) ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen; Fälle von Klumpfuss wurden jedoch ausschliesslich bei Tramadol gefunden [19].

Neugeborene

In einer doppelblinden Studie an 90 gebärenden Frauen, die Tramadol (50-100mg i.m.) vs. Pethidin (75mg i.m.) erhielten, zeigten die Neugeborenen keine Auffälligkeiten der Herzfrequenz, die APGAR Werte waren unauffällig. Die Schmerzreduktion durch 100mg Tramal i.m. entsprach hier derjenigen durch 75mg Pethidin i.m. Die Atemdepression war bei den Kindern, deren Mütter Tramadol erhielten, signifikant weniger ausgeprägt als bei denen unter Pethidin [20]. In einer Studie an 55 Frauen, die während des ersten Geburtsstadiums wiederholt 50-100mg Tramadol i.v. erhielten, zeigten 8 Neugeborene bis max. 8 Std. nach der letzten Tramadolinjektion an die Mutter eine Atemdepression, 4 dieser Kinder benötigten eine Intubation, künstliche Beatmung und Antagonisierung mit Naloxon [11]. Vier Postmarketing-Fallberichte beschreiben neonatale Krampfanfälle und Entzugserscheinungen nach regelmässiger Exposition in der Schwangerschaft [21]. Diese können auch verzögert auftreten und eine mehrere Wochen dauernde Behandlung nach sich ziehen [1]. Das neonatale Abstinenzsyndrom war weniger ausgeprägt, wenn die Mutter stillte [21] und konnte mit Phenobarbital behandelt werden [22].

Gestillte Neugeborene

Bei gestillten Neugeborenen bis im Alter von 44 Wochen postkonzeptionell ist die Eliminationshalbwertszeit stark verlängert. Es ist nicht klar, ob damit kindliche UAW (Atemdepression) verbunden sind. Gestillte Termingeborene 2-4 Tage nach der Geburt mit einer absoluten kindlichen Dosis (=Produkt aus Konzentration in der Milch und einer Milchmenge von 0.15 l/kg/Tag) von 112 µg/kg/Tag für Tramadol und 30 µg/kg/Tag für den M1 Metaboliten bzw. einer relativen kindlichen Dosis (= absolute kindliche Dosis/mütterliche Dosis) von 2.24% für Tramadol bzw. 0.64% für den M1 Metaboliten zeigten keine UAW [9]. Es liegen keine Daten vor über das Stillen von Frühgeburten, kranken Kindern oder bei einer Langzeitanwendung durch die Mutter [21].

Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit auf Tramadol, Einnahme von MAO- Hemmern in den vergangenen 14 Tagen. Krampfanfall, gefährdete Patientinnen, erhöhter Hirndruck, Störungen der Atemfunktion.

Interaktionen

- In Kombination mit SSRI besteht ein erhöhtes Risiko einer Serotonintoxizität [13].
- Potente CYP 2D6 Inhibitoren können zu erhöhten Tramadol Plasmaspiegeln führen.
- In Kombination mit Substanzen, die die Krampfschwelle senken (z.B. SSRI, Trizyklische Antidepressiva, MAOI, Opioide, Antipsychotika) erhöhtes Risiko für Krampfanfälle [13].
- Additive ZNS-dämpfende und atemdepressive Wirkung bei Kombination u.a. mit Alkohol, Anaesthetika, Benzodiazepinen und zahlreichen Psychopharmaka [1].

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Empfehlungen
Fachorganisationen

- **Motherisk Program, Toronto:** RLS: **"**These pain relieving agents include […] tramadol"; **"**Opioids such as [..] tramadol have been reported to be effective for treatment of RLS […]. Extensive published evidence documents the safety of using opioids in pregnancy; the only concern with their use is the possibility of a withdrawal syndrome" [12].
- **FDA:** Seit dem 20. April 2017 gilt Tramadol bei Kindern unter 12 Jahren als kontraindiziert und neu wird auch eine Warnung in die Fachinformation aufgenommen, dass Tramadol während dem Stillen nicht empfohlen ist. "A review of the available medical literature for data regarding tramadol use during breastfeeding did not reveal any cases of adverse events. However, tramadol and its active form are also present in breast milk, and tramadol has the same risks associated with ultra-rapid metabolism as codeine" [23].

Nicht verfügbar: AAFP, ACOG, CFPC, CNGO, DGGG, OEGGG, RCOG, SGGG; Reprotox®

Empfehlung der SAPP
Wegen der erhöhten Abortrate und des erhöhten Risikos für Fehlbildungen im 1. Trimenon zu vermeiden. Bei nicht- oder ungenügender Schmerzlinderung durch Paracetamol im 2. und 3. Trimenon einsetzbar. Gegen Ende der SS wegen Gefahr von Abstinenzerscheinungen beim Neugeborenen möglichst kurzfristig und tief dosiert. Nach längerdauernder präpartaler Anwendung nur langsam absetzen und das Neugeborene überwachen.
Stillen nur bei kurzzeitiger bzw. einmaliger Tramadolanwendung und unter sorgfältiger Überwachung des Kindes.

Literatur

Cochrane Database Review
Nicht existent

Metaanalyse
Nicht existent

Randomisierte Studien (RCT)
[16] Khooshideh M, Shahriari A. A comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour: a randomised clinical trial. Aust N Z Obstet Gynaecol 2009;49:59-63.
[20] Viegas OA, Khaw B, Ratnam SS. Tramadol in labour pain in primiparous patients. A prospective comparative clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;49:131-5.

Retrospektive Fall-Kontrollstudien
[11] Suvonnakote T, Thitadilok W, Atisook R. Pain relief during labour. J Med Assoc Thai 1986;69:575-80.
[14] Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, Alderfer R. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. Pharmacotherapy 2000;20:1423-31.
[18] Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. Am J Obstet Gynecol 2011;204:314.e1-11.

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[19] Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. ReprodToxicol 2015;58:246-51.

Fallstudie

[22] de Wit D, Koomen-Botman I. Neonatal abstinence syndrome after maternal use of tramadol. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5610.

Pharmakokinetik

[6] Claahsen-van der Grinten HL, Verbruggen I, van den Berg PP, Sporken JM, Kollée LA. Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:523-9.
[7] Johnson TN. Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. Towards an increased knowledge of paediatric clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:929-30.
[8] Allegaert K, Rochette A, Veyckemans F. Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. Paediatr Anaesth 2011;21:266-73.
[9] Ilett KF, Paech MJ, Madhu PS, Sy SK, Kristensen JH, Goy R, Chua S, Christmas T, Scott KL: Use of sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. Br J Clin Pharmacol 2008, 65:661-6.
[10] Salman S, Sy SK, Ilett KF, Page-Sharp M, Paech MJ, Population pharmacokinetic modeling of tramadol and its O-desmethyl metabolite in plasma and breast milk. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:899-908.

Reviews

[2] Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. Pharmacol Rep 2009;61:978-92.
[5] Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. Am J Syst Pharm 1997;54:643-52.
[13] Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. Psychiatry (Edgmont) 2009;6:17-21.
[21] Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy an lactation. Int J Obstet Anesth 2012;21: 163-67.

Fachbücher

[3] Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.
[17] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2015.

Fachinformationen

[1] www.swissmedicinfo.ch
[4] Product Information Rybix®
[15] Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. JAMA 1996;275:1224.

Empfehlungen

[12] Motherrisk Program, Toronto: Treating pain during pregnancy.
Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. Medications for restless legs syndrome in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008;30:505-7. http://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)32866-3/pdf
[23] United States Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. 2017;April 20. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Datum
8.11.2017 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): SS, AH, BL

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.