


Tramadol

Wirksamkeit ↑		Nutzen-Risiko-Bewertung ↑	
		CYP2D6	
IND	DOS		
Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • p. o. (unretardiert): 50–100 mg alle 4–6 h, max. 400 mg/d • p. o. (retardiert): 50–200 mg 2 × tgl., max. 400 mg/d • rektal: 100 mg alle 4–6 h, max. 400 mg/d • i. v.: 50–100 mg alle 4–6 h, max. 400 mg/d 		
NW	Schwindel, Übelkeit, Somnolenz, Obstipation		
WW	MAO-Hemmer, serotonerge Substanzen		
CAVE	keine gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern! Serotonin-Syndrom bei gleichzeitiger Gabe von Antidepressiva möglich! Wirkungsverstärkung von Marcumar möglich!		
Tramadol ist das mittelstarke Opioid der 1. Wahl zur Therapie mäßig starker bis starker Schmerzen.			

Handelsnamen und -formen

- Tramal[®], Tramadol (generisch)
- Dosis:
 - 50 mg Tabletten/Hartkapseln (unretardiert)
 - 50 mg/ 100 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg Retardkapseln und -tabletten
 - 100 mg Suppositorien
 - 100 mg/ml Tropfen zum Einnehmen
 - 50 mg/1 ml und 100 mg/2 ml Injektionslösung

Pharmakologie

Wirkmechanismus

dual wirksames Opioid-Analgetikum

- ▶ Agonist an Opioidrezeptoren
- ▶ analgetischer, sedierender, atemdepressiver und (initial) emetogener Effekt
- ▶ außerdem Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und verstärkte Freisetzung von Serotonin, dadurch schmerzmodulierende Wirkung über deszendierende Bahnen im Rückenmark
- ▶ analgetische Wirkung entspricht etwa 10 % der Morphinwirkung

Indikationen und Dosis

mäßig starke bis starke Schmerzen

- ▶ initial 2 × tgl. 50–100 mg p. o. (retardiert), Dosissteigerung bis max. 400 mg/d, zusätzliche Bedarfsmedikation ca. 1/10–1/6 der Tagesdosis
- ▶ zur Dosistitration oder bei akuten Schmerzen 50–100 mg p. o. unretardiert, rektal oder i. v. alle 4–6 h, max. 400 mg/d

» Kontraindikationen

akute Intoxikation mit zentral dämpfenden Substanzen, Behandlung mit MAO-Hemmern, nicht ausreichend kontrollierte Epilepsie

Nebenwirkungen

- **sehr häufig:** Schwindel, Übelkeit
- **häufig:** Kopfschmerzen, Somnolenz, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit, Schwitzen
- **weitere relevante Nebenwirkungen:** Hypotonie, Tachykardie, Synkopen, Tremor, Atemdepression, Krampfanfälle, Verwirrtheit, Halluzinationen, Dys- und Euphorie, Abhängigkeitsentwicklung, Leberwerterhöhungen, Absetzreaktionen, Hypoglykämie

Wechselwirkungen

- zentral dämpfende Substanzen, einschl. Alkohol: gegenseitige Wirkungsverstärkung
- Einnahme von Substanzen, die die Krampfschwelle herabsetzen: zusätzlich erhöhte Krampfneigung bei gleichzeitiger Einnahme von Tramadol möglich
- CYP2D6-Inhibitoren: verminderte analgetische Wirkung möglich (▶ hintere Umschlaginnenseite)

kontraindiziert: Linezolid¹, Moclobemid¹, Tranylcypromin¹

problematisch: Amitriptylin², Bupropion², Citalopram², Clomipramin², Dosulepin², Doxepin², Duloxetin², Escitalopram², Fluoxetin², Fluvoxamin², Imipramin², Johanniskraut², Maprotilin², Mianserin², Mirtazapin², Nortriptylin², Paroxetin², Phenprocoumon³, Rasagilin², Selegilin², Sertralin², Trazodon², Trimipramin², Tryptophan², Venlafaxin², Warfarin³

- 1 MAO-A-Hemmer: Gefahr eines Serotonin-Syndroms, gleichzeitige Anwendung kontraindiziert, Abstand zur Einnahme von Tranylcypromin mind. 14 d
- 2 Antidepressiva und andere serotonerge Substanzen: erhöhtes Risiko eines Serotonin-Syndroms, erhöhte Krampfbereitschaft möglich, Vorsicht bei gleichzeitiger hoch dosierter Anwendung
- 3 orale Antikoagulanzen: INR-Erhöhung möglich (regelmäßige Kontrollen)

Pharmakokinetik

- BV: 70 %
- t_{\max} : 1,2 h (Tropfen), 5 h (ret)

T

- HWZ: 6 h
- Plasmaproteinbindung: 20 %
- hepatische Metabolisierung u. a. durch CYP2D6; der Hauptmetabolit O-Desmethyltramadol besitzt eine deutlich höhere Affinität zu den Opioidrezeptoren als die Muttersubstanz und trägt wesentlich zum analgetischen Effekt bei; Glucuronidierung der aktiven und inaktiven Metaboliten und Ausscheidung überwiegend (90 %) renal

Intoxikation

- **Symptome:** Bewusstseinsstörungen, Coma, Atemdepression, Schock, Krampfanfälle, Miosis
- **Therapie:** Gabe von Aktivkohlesuspension (1 g/kg KG), Sicherung der Atemwege, bei Krampfanfällen z. B. Lorazepam 4 mg langsam (2 min) i. v.; evtl. Antagonisierung mit Naloxon i. v.: initial 0,1–0,4 mg i. v. (oder i. m.), bei unzureichender Wirkung Wiederholung in Abständen von 2–3 min; wiederholte Injektion oder Dauerinfusion wegen kurzer Halbwertszeit von Naloxon erforderlich

Einnahmehinweise und Patienteninformationen

- Einnahme der Retardkapsel/-tablette mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten morgens und abends; bei akuten Schmerzen 10–30 Tropfen zusätzlich
- eine Einschränkung von Verkehrstüchtigkeit und Reaktionsfähigkeit ist möglich, insbes. bei Neueinstellung, Erhöhung der Dosis oder in Kombination mit Alkohol
- Alkoholkonsum kann unerwünschte Wirkungen von Tramadol verstärken

Spezielle Patientengruppen und Sondersituationen

Geriatric

- PRISCUS: nicht gelistet
- BEERS: nicht verwenden bei Krampfleiden
- bei Patienten über 75 Jahren Initialdosis um 25–50 % reduzieren

Pädiatrie

- zugelassen ab 1 Jahr (Tropfen)
- pädiatrische Dosierung: Einzeldosis 1–2 mg/kg KG, max. 8 mg/kg KG/d, 400 mg/24h nicht überschreiten
- geeignete Alternative: Ibuprofen, Paracetamol

Schwangerschaft

- ausreichender Erfahrungsumfang, Anwendung unter Abwägung von Nutzen und Risiko im 1.–3. Trimenon möglich
- perinatal kann es zu Anpassungsstörungen des Neugeborenen (Atemdepression, Entzugserscheinungen) kommen
- geeignete Alternativen: Paracetamol, Ibuprofen (bis 28. SSW)

Stillzeit

- möglichst nicht anwenden
- kurzzeitige Anwendung unter Beobachtung des Säuglings auf Symptomatik möglich, besondere Vorsicht wegen möglicher Atemdepression bei Apnoe-
neigung
- geeignete Alternativen: Paracetamol, Ibuprofen

Niere

- **GFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$:** Dosisreduktion um 50 %
- **GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$:** nicht empfohlen
- geeignete Alternativen: Paracetamol, Tilidin

Leber

- **mittelgradige Leberfunktionsstörung:** Dosisreduktion um 50 %
- **stark eingeschränkte Leberfunktion:** nicht empfohlen
- geeignete Alternative: Fentanyl (dosisreduziert)

Geschlechterspezifika

keine klinisch relevanten Unterschiede bekannt

Ethnien

keine klinisch relevanten Unterschiede bekannt

! Besonderheiten und Cave

- grundsätzlich individuelle Dosistitration im Rahmen einer analgetischen Gesamtstrategie
- initial häufig Übelkeit und Erbrechen, ggf. Prophylaxe mit z. B. $3 \times \text{tgl. } 10 \text{ mg}$ Metoclopramid
- bei Obstipation Komedikation mit Laxanzien, z. B. Macrogol 1–2 Beutel tgl.
- Tagesdosen über 300 mg/d führen hauptsächlich zu verstärkten Nebenwirkungen ohne bessere Wirksamkeit. Wenn notwendig, sollte auf ein stärkeres Opioid umgestellt werden (► S. 560)
- zur Therapie chronischer Schmerzen grundsätzlich retardierte Formulierung und ggf. schnell wirksame Bedarfsmedikation; unretardierte Opioide sind schlechter verträglich und weisen ein höheres Abhängigkeitspotenzial auf
- Behandlung mit Tramadol frühestens 14 Tage nach Beendigung der Gabe eines irreversiblen MAO-Hemmers, Pausierung von Tramadol mind. 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer
- wie bei allen Opioiden Missbrauch und Abhängigkeitsentwicklung möglich, im Rahmen einer adäquaten analgetischen Therapie jedoch selten
- in höheren Dosen opioidbedingte Atemdepression, insbes. bei pulmonalen Vorerkrankungen, möglich, im Rahmen einer adäquaten analgetischen Therapie, insbes. bei Tramadol, jedoch selten; in einer aktuellen Beobachtungsstudie trat bis zu einer Dosis von bis zu 30 mg/d Morphinäquivalent keine erhöhte Mortalität bei sauerstoffpflichtigen COPD-Patienten auf (Ekström et al. 2014)

- bei Retention von Kohlendioxid zusätzlich Hirndrucksteigerung möglich, vorsichtige Anwendung bei intracranialen Raumforderungen
- erhöhte Krampfneigung bei Behandlung mit Tramadol möglich
- Serotonin-Syndrom bei gleichzeitiger höher dosierter Behandlung mit serotonerg wirksamen Substanzen wie Antidepressiva möglich
- wenn regelmäßig eine Tagesdosis > 300 mg zur Schmerzkontrolle benötigt wird, Umstellung auf ein stärker wirksames Opioid bei organischer Schmerzursache sinnvoll
- verstärkte Bildung von aktiven Metaboliten bis zur Intoxikation bei CYP2D6-Phänotypen mit ultraschnellem Metabolismus möglich
- Hypoglykämie kann als unerwünschte Wirkung insbes. zu Behandlungsbeginn auch bei Patienten auftreten, die keine antidiabetische Medikation einnehmen
- die gleichzeitige Gabe von Tramadol und starken Opioiden ist in der Regel nicht sinnvoll

Wirkstoffbeurteilung

- Tramadol ist bei der **Behandlung von Schmerzen**, einschl. Schmerzen bei Arthrose, Rückenschmerzen, neuropathischen Schmerzen, und (mit Einschränkungen) bei Fibromyalgie, wirksamer als Placebo, allerdings treten auch Nebenwirkungen häufiger auf (Cepeda et al. 2006).
- Im Falle einer guten individuellen Verträglichkeit stellt niedrig bis moderat dosiertes Tramadol eine **Alternative zu NSAR** bei chronischen Schmerzen dar, wenn deren Einsatz aufgrund kardialer, renaler oder gastrointestinaler Begleiterkrankungen kontraindiziert ist (Furlan et al. 2006).
- Die AkdÄ empfiehlt in Anlehnung an das Stufenschema der WHO orales Tramadol als mittelstarkes Opioid zur Behandlung von Tumorschmerzen, jedoch ist die Evidenz dieser Therapieempfehlungen eher schlecht (AkdÄ 2007). Bei stärkeren Schmerzen oder hohem Bedarf an Tramadol sollte in dieser Indikation rasch auf ein starkes Opioid eskaliert werden.
- Aufgrund der von anderen Opioiden abweichenden Pharmakodynamik mit zusätzlicher Beeinflussung des noradrenergen Systems ergibt sich ein leicht abweichendes Nebenwirkungsprofil und vermutlich ein geringeres Abhängigkeitspotenzial.

Literatur

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Hrsg. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 2007. Im Internet unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Tumorschmerz.pdf> (zuletzt abgerufen am 25.08.2014).
- Cepeda MS et al. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3): CD005522.
- Ekström MP et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. BMJ 2014; 348: g445. doi:10.1136/bmj.g445.
- Furlan AD et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 2006; 174: 1589–94.