

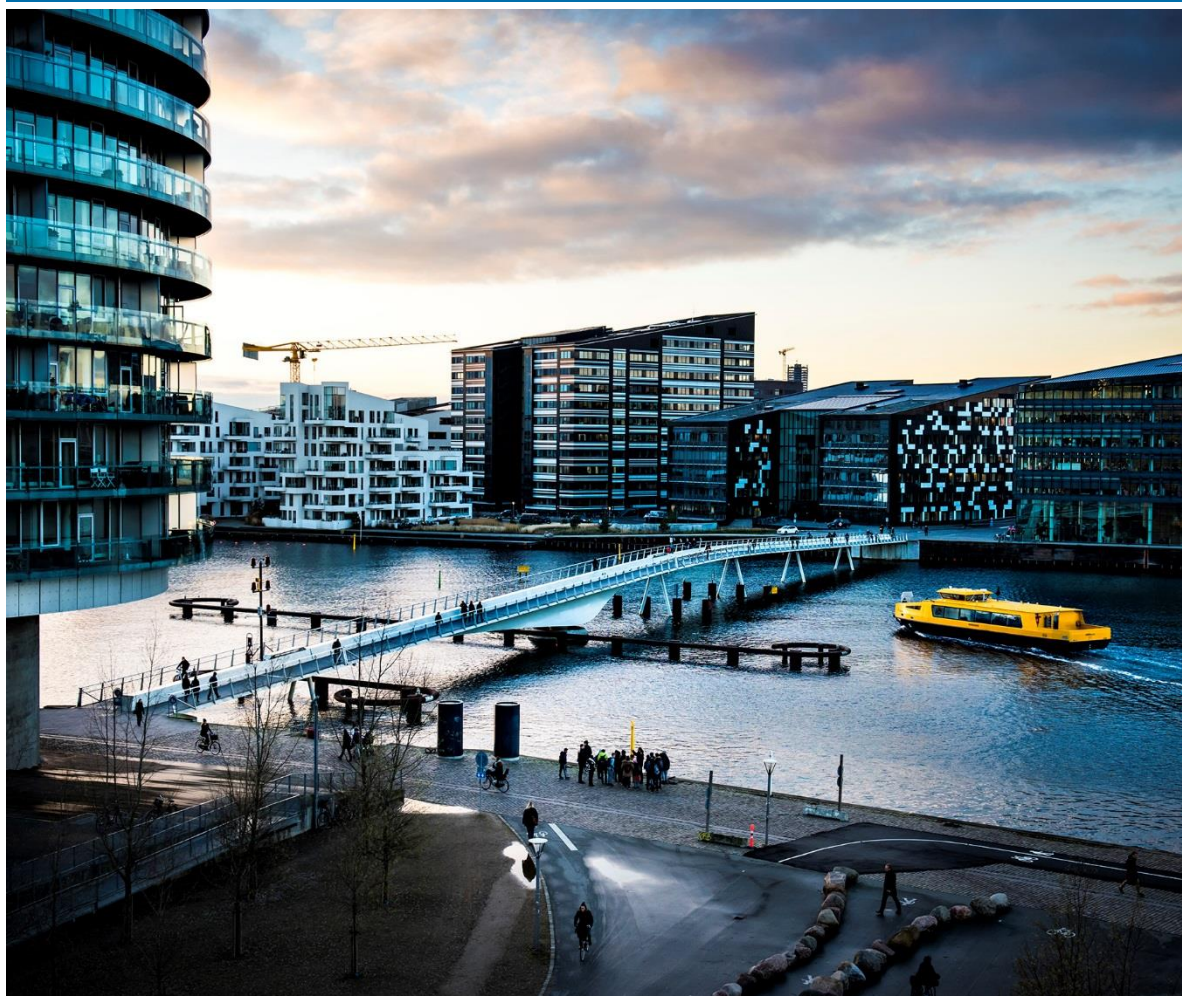


LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

DECEMBER 2018

Bivirkningsindberetninger om afhængighed ved tramadol

Gennemgang og analyse af danske indberetninger



© Lægemiddelstyrelsen, 2018

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Lægemiddelstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
lmst.dk

Emneord

Bivirkninger, indberetninger, tramadol.

Sprog

Dansk

Version

1.0.

Versionsdato

December 2018

Udgivet af

Lægemiddelstyrelsen 20.12.2018

ISBN Elektronisk

9788792390318

Indhold

1	Resumé	4
2	Baggrund	5
	2.1 Formål	6
3	Metode	7
	3.1 Søgekriterier og oprensning	7
4	Resultater	9
	4.1 Alder og køn	9
	4.2 Indberetningsperioden og forbrug	10
	4.2.1 Indberetninger i 2017 og 2018	11
	4.3 Indberetter	12
	4.4 Indikationer	12
	4.5 Behandlingsdosis	13
	4.6 Indtrædelse af afhængighedssymptomer	13
	4.6.1 Nærmere undersøgelser af patienter, der har oplevet bivirkninger efter kort tids behandling med tramadol (mindre end 14 dage)	15
	4.7 Symptomer	15
	4.7.1 Symptomer fordelt på organklasser	16
	4.7.2 Gennemgang af hyppigst indberettede organgrupper i relation til afhængighed.	17
	4.7.2.1 Generelle symptomer	17
	4.7.2.2 Psykiske symptomer	18
	4.7.2.3 Symptomer fra nervesystemet	18
	4.7.2.4 Symptomer fra muskler og skelet	19
	4.7.2.5 Symptomer fra mave og fordøjelsessystemet	19
	4.7.3 Hyppigst indberettede formodede bivirkninger	20
5	Diskussion	21
6	Konklusion	23
7	Bilag	24
	7.1 Bilag 1 – MedDRA SMQ	24
	7.2 Bilag 2 – Indberetninger omhandlende afhængighed hos nyfødte	26
	7.3 Bilag 3 – Oversigt over symptomer	27

1

Resumé

Fra den 11. september 2017 indførte Lægemiddelstyrelsen skærpet indberetningspligt for lægemidler, der indeholder tramadol, i 12 måneder. Baggrunden var, at smertelæger havde udtalt i medierne, at tramadol er langt mere afhængighedsskabende, end det fremgår af produktinformationen. Lægemiddelstyrelsen besluttede at indføre skærpet indberetningspligt for at få flere konkrete data om den afhængighedsproblematik, som smertelægerne havde rejst i medierne. Dette skete som led i en række tiltag, der havde til formål at sætte fokus på, og undersøge, afhængighedspotentialet af tramadol.

I perioden fra 25. marts 1993 frem til 10. september 2018 har Lægemiddelstyrelsen modtaget i alt 831 bivirkningsindberetninger vedrørende behandlinger med tramadolholdige lægemidler, hvoraf 155 omhandler symptomer på afhængighed og misbrug samt symptomer ved udtræning. Størstedelen af disse data er indberettet i perioden omkring indførelsen af den skærpede indberetningspligt i efteråret 2017.

Rapportens resultater indikerer, at de hyppigste bivirkninger opleves i klasserne: generelle symptomer, psykiske symptomer, symptomer fra nervesystemet, symptomer fra muskler og skelet samt symptomer fra huden. Resultaterne indikerer også, at symptomerne ikke kun opstår ved længere tids behandling. Der ses tegn på, at symptomer allerede kan opstå ved en behandlingsperiode på mindre end 14 dage. Dette tyder på, at afhængighed og tolerance ikke udelukkende opstår ved lang tids brug af tramadol. Det skal desuden bemærkes, at afhængighedssymptomerne typisk erkendes ved ophør/udtræning af medicinen, uanset behandlingens længde og -dosis. Afhængighedssymptomer er dog også set indberettet uden beskrevet relation til udtræning eller behandlingsophør. Analysen af de 155 indberetninger om afhængighed, misbrug og udtræningssymptomer ved tramadolbehandling giver et billede, der ligger i tråd med resultaterne fremkommet fra arbejdet med den fælles europæiske PSUR-gennemgang, hvor der blev identificeret afhængighed efter kort tids brug. Betydningsfulde statistiske analyser har ikke kunne udføres, da datagrundlaget er for spinkelt. Samtidig pointeres det at endelige konklusioner om sammenhænge mellem dosis, behandlingsvarighed og afhængighed ikke kan drages på baggrund af denne rapport.

2

Baggrund

Tramadol er et opioid, der i Danmark er indikeret til behandling af moderate til stærke smerter. Tramadol har været på det danske marked siden 1993. I produktresuméerne har der været flere advarsler om, at tramadol kan give afhængighed ved længere tids brug. Alle opioider kan give både fysisk og psykisk afhængighed. Det fremgår af produktresuméer for tramadolholdige lægemidler, at det under ingen omstændigheder må gives i længere perioder end absolut nødvendigt, og at det skal foregå under omhyggelig og regelmæssig kontrol, hvis langvarig smertebehandling er nødvendig i betragtning af arten og sværhedsgraden af den pågældende sygdom. Det fremgår ligeledes af produktresuméerne, at den laveste effektive dosis generelt skal vælges, og at en samlet daglig dosis på 400 mg ikke bør overskrides

Smertelæger har udtalt i medierne, at de oplever, at tramadol er langt mere afhængighedsskabende, end det fremgår af produktinformationen. Lægemedelstyrelsen har initieret en række foranstaltninger, der til sammen skal øge fokus og viden på dette område. I forbindelse med en fælles europæisk gennemgang af de seneste periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR) om tramadol blev det besluttet, i PRAC, at ændre produktresuméerne efter forslag fra Lægemedelstyrelsen. Dette resulterede i, at produktresuméerne er ved at blive opdateret med følgende ændringer:

1. Nu fremgår det, at tramadol ikke kun kan medføre afhængighed ved langtidsbrug, men at der er større risiko her. Afhængighed er også set efter kort tids brug. Derfor blev det præciseret, at tramadol ikke kun kan medføre afhængighed ved langtidsbrug.
2. Det fremgår nu ikke længere, at tramadol har et lavere afhængighedspotentiale end andre opioider. Denne rettelse kan laves, fordi der i nyere retningslinjer for produktresuméer står at anbefalinger ikke må stå i forhold til andre lignende lægemidler.
3. Det tilrådes nu, at patienten udtrappes langsomt af medicinen for at undgå udtrappings-symptomer.

Yderligere er det besluttet, at de virksomheder, der har en markedsføringstilladelse til et tramadolholdigt lægemiddel, skal foretage en grundig gennemgang af deres bivirkningsdata med henblik på at identificere mulig ny viden om behandlingsslængde i forhold til udvikling af afhængighed til næste PSUR.

Lægemedelstyrelsen har ligeledes besluttet, at lægemidler indeholdende tramadol skal være i udleveringsgruppe "A§4". Denne ændring trådte i kraft 1. januar 2018 og betyder, at tramadol kun kan udleveres én gang per recept.

Med kun 26 indberetninger, der vedrører udvikling af afhængighed ved behandling med tramadol i perioden 1993 til og med 2016, er problemstillingen imidlertid ikke tydeligt reflekteret i Lægemedelstyrelsens bivirkningsdatabase. Derfor indførte Lægemedelstyrelsen skærpet indberetningspligt på tramadolholdige lægemidler fra 11. september 2017. Dette betyder, at læger, tandlæger og jordemødre har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger¹ til Lægemedelstyrelsen.

¹ Bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl.

Denne skærpelse har til formål:

1. At øge mængden af bivirkningsdata om afhængighed
2. At forsøge at belyse eventuelle problemstillinger
3. At identificere mulige tendenser i forhold til udvikling af afhængighed hos patienter i tramadolbehandling

Bivirkningsindberetninger er enkeltcases, der indsendes på baggrund af formodninger om bivirkninger. Det er vigtigt at understrege, at en formodning fra indberetter om en mulig sammenhæng mellem et symptom og et lægemiddel (en formodning om en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel) er tilstrækkelig. En indberetning er derfor ikke ensbetydende med, at der er en dokumenteret sammenhæng mellem tramadol og de indberettede symptomer, hvorfor evidensen er svagere end f.eks. kliniske studier. Bivirkningsdata er dog gode som hypotesege-nerende data, der kan bidrage til hurtig identificering af sikkerhedsproblemstillinger.

Læger, tandlæger og jordemødre har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger¹ ved lægemidler, der indeholder tramadol, til Lægemiddelstyrelsen. Andre sundhedspersoner, patienter og pårørende kan indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen.

Bivirkningsindberetninger sendes, efter registrering i Lægemiddelstyrelsen, videre til den fælles europæiske bivirkningsdatabase, EudraVigilance-databasen, hos EMA for at de kan indgå i den fælles europæiske lægemiddelovervågning/overvågning af lægemidlers sikkerhed.

2.1 Formål

Denne rapport har til formål at gennemgå og analysere bivirkningsdata, der er modtaget fra bivirkningsindberetninger om lægemidler indeholdende tramadol i perioden 25. marts 1993 til 10. september 2018.

3

Metode

Nedenstående afsnit beskriver søgekriterier samt oprensning af data som ligger til grund for denne rapport.

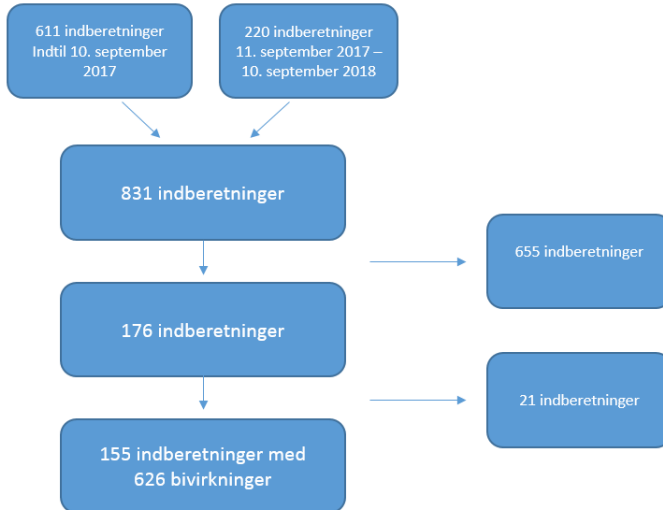
I denne rapport beskrives data fra danske bivirkningsindberetninger, der er modtaget i Lægemiddelstyrelsen, og som vedrører afhængighed ved brug af tramadol. Indberetningerne er modtaget og registreret i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase, hvorfra information og data er ekstraheret. Alle indberettede formodede bivirkninger i Danmark registreres i denne database. Én bivirkningsindberetning indeholder ofte flere formodede bivirkninger til samme produkt. Dette medfører, at antallet af formodede bivirkninger overstiger antallet af indberetninger.

3.1 Søgekriterier og oprensning

Alle spontane bivirkningsindberetninger, hvor det mistænkte lægemiddel indeholder tramadol, der er modtaget i perioden 25. marts 1993 til 10. september 2018, er søgt frem i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase. I ovenstående periode er der modtaget i alt 831 indberetninger om formodede bivirkninger ved tramadol. 611 af det samlede antal indberetninger er modtaget før den skærpede indberetningspligt blev indført. Efter indførelse af skærpet indberetningspligt er der således modtaget 220 indberetninger om formodede bivirkninger ved tramadol.

De 831 indberetninger er analyseret op imod en ekspertvurderet, standardiseret liste omhandlende symptomer muligt relateret til afhængighed. MedDRA er en klinisk valideret ordbog over medicinsk terminologi, som bruges internationalt til at kode bivirkninger ensartet og sammenligneligt. Standardised MedDRA Queries (SMQ) er sæt af MedDRA termer der er grupperet på baggrund af litteraturgennemgange, test og analyser samt ekspertdiskussioner. I denne rapport er der brugt følgende to MedDRA SMQ's: 'Drug abuse and dependence (SMQ)' og 'Drug withdrawal (SMQ)' (se bilag 1).

Efter SMQ-analyse er 176 bivirkningsindberetninger, omhandlende mulige bivirkninger, der relaterer sig til afhængighed, misbrug og udtrængning identificeret. Disse indberetninger omfatter 730 formodede bivirkninger, relateret til afhængighed, misbrug og udtrængning ved tramadol. En yderligere manuel gennemgang af disse 176 bivirkningsindberetninger medførte en frasortering af 19 bivirkningsindberetninger, der ikke relaterer sig til afhængighed ved tramadol. Yderligere er der frasorteret 2 indberetninger, der omhandler abstinenser hos nyfødte børn, hvor moderen har været behandlet med tramadol (se bilag 2). Dette efterlader 155 indberetninger, indeholdende 626 formodede bivirkninger, hvor symptomer på afhængighed, misbrug og udtrængning er beskrevet (se bilag 3).



Figur 1. Dataoprensningsprocessen i forbindelse med identificering af bivirkningsindberetninger relaterede til afhængighed, misbrug og udtrængningssymptomer.

4

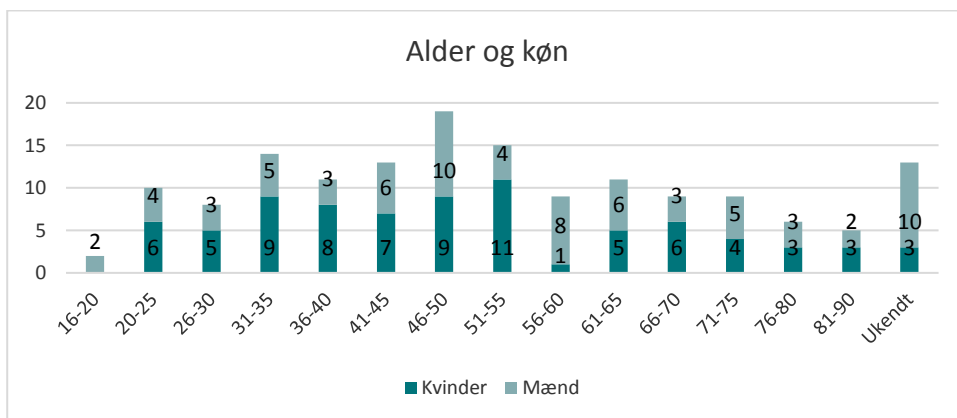
Resultater

Nedenstående afsnit præsenterer de resultater, der er fremkommet ved gennemgang og analyse af 155 indberetninger om i alt 626 formodede bivirkninger omhandlende afhængighed ved behandling med tramadol.

4.1 Alder og køn

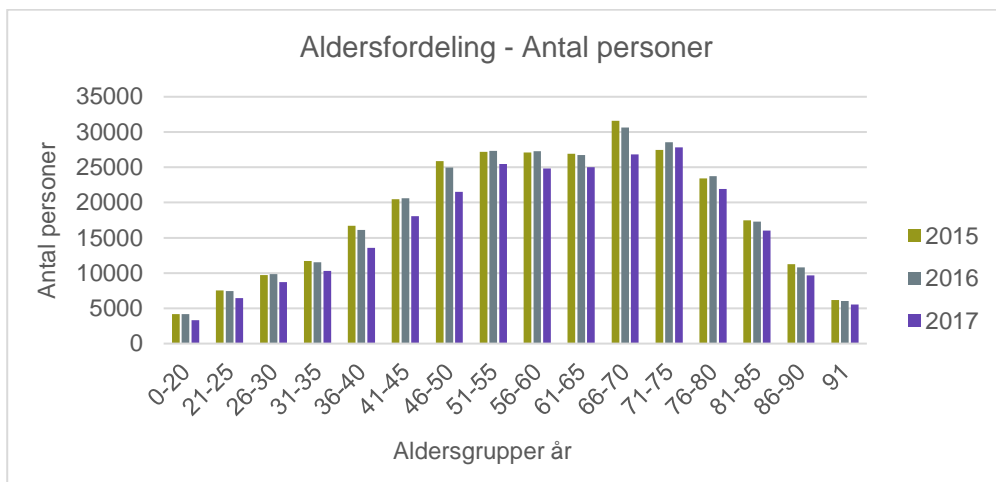
Gennemsnitsalderen for patienter med tramadolafhængighed var 47 år. Som det fremgår af Figur 2 ses der ikke et mønster i aldersfordelingen, der samtidig viser en stor spredning.

Den aldersgruppe, som Lægemiddelstyrelsen har modtaget flest indberetninger om afhængighed på, er 46-50 årige samt 51-55 årige, med henholdsvis 17 og 15 indberetninger. Samtidig ses der omtrent lige mange indberetninger på mænd og kvinder, med henholdsvis 48% og 52%.



Figur 2. Fordelingen i alder og køn på de 155 indberetninger, der omhandler afhængighed ved tramadol.

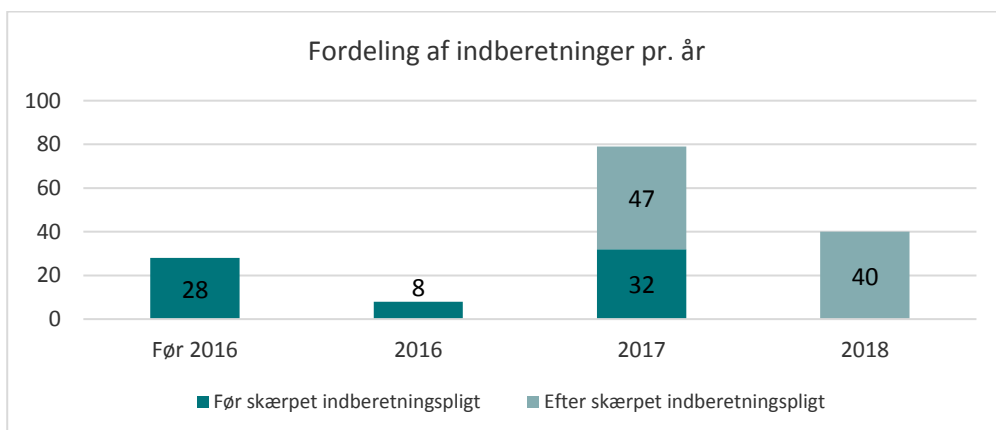
Til sammenligning viser tal fra Sundhedsdatastyrelsen at, der er flest personer, som har indløst recept på tramadol i aldersgrupperne 46-50 år, 51-55 år, 56-60 år, 61-65 år, 66-70 år og 71-75 år. Samtidig er det set, at forbruget stiger med alderen (se Figur 3). Grundet den begrænsede mængde data i indeværende rapport, kan data ikke direkte sammenlignes med forbrugstal.



Figur 3. Fordelingen af antal personer, med indløste recepter på tramadol efter alder i perioden 2015-2017. Alder er alder ved 1. receptindløsning. Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregisteret (opdateret til 31. marts 2018).

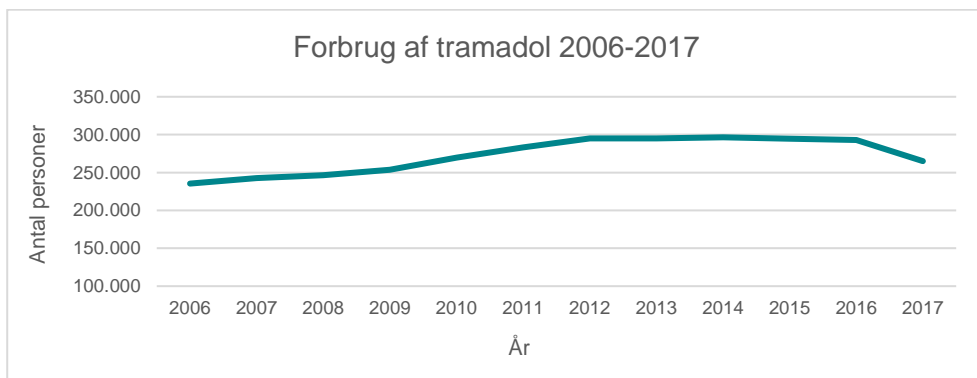
4.2 Indberetningsperioden og forbrug

Lægemiddelstyrelsen har i alt modtaget 155 indberetninger omhandlende afhængighed ved tramadol. Lægemiddelstyrelsen indførte skærpet indberetningspligt for perioden 11. september 2017 til 10. september 2018. Forud for indførelsen har Lægemiddelstyrelsen modtaget 68 indberetninger omhandlende afhængighed (perioden 25. marts 1993 til 10. september 2017). I de 12 måneder med skærpet indberetningspligt, har Lægemiddelstyrelsen modtaget 87 indberetninger, svarende til 61 % (se Figur 4).



Figur 4. Oversigt over modtagelsen af indberetninger af formodede bivirkninger ved tramadol før og efter indførelsen af den skærpede indberetningspligt.

Til sammenligning har antal brugere af tramadol været forholdsvis stabilt over de seneste år, hvorefter det synes at falde i 2017 (se Figur 5). I de seneste år, har der årligt været mere end 250.000 personer, der indløste minimum én recepter på tramadol.

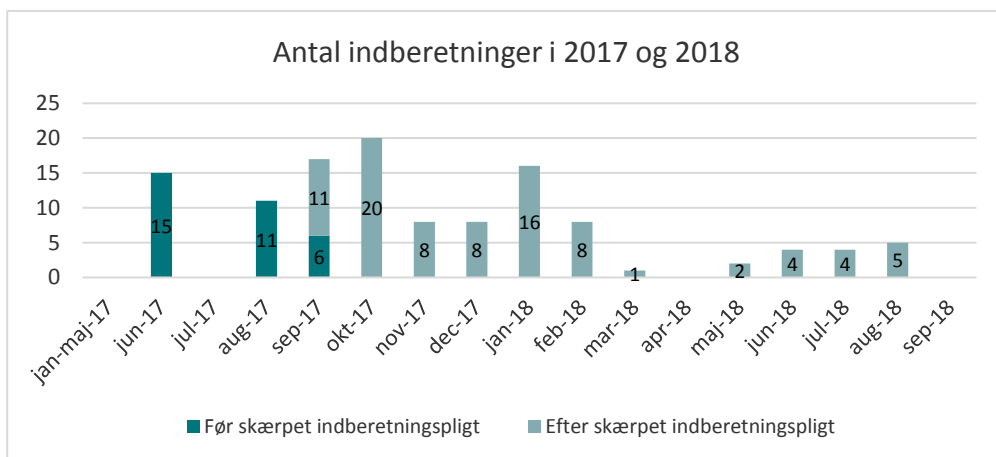


Figur 5. Forbruget af tramadol i perioden 2006-2017. En person tæller med det pågældende år, såfremt denne har haft mindst én receptindløsning på tramadol. Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregisteret (opdateret til 31. marts 2018).

4.2.1 Indberetninger i 2017 og 2018

Antallet af indberetninger steg i 2017, sammenlignet med hele den forudgående periode, tramadol har været godkendt på det danske marked (se Figur 4). Ved videre analyse af data fra 2017 og 2018 ses det, at alle indberetninger er modtaget fra juni 2017 og frem (se Figur 6). Netop i denne periode har der været stort fokus på anvendelsen af tramadol, fra såvel mediers som Lægemiddelstyrelsens side.

Indberetningstallene for 2018 var højest i starten af året. Antallet af indberetninger er faldet væsentligt i anden halvdel af perioden med skærpet indberetningspligt. I denne periode er der modtaget 55 færre indberetninger omhandlende afhængighed ved tramadol sammenlignet med første halvdel af perioden. Dette svarer til et fald på 77,6 %.



Figur 6. Månedsfordeling af indberetninger omhandlende tramadolafhængighed i perioden 1. januar 2017 til 10. september 2018.

4.3 Indberetter

Størstedelen af indberetningerne omhandlende afhængighed ved behandling med tramadol er indberettet af læger. Herunder primært praktiserende læger efterfulgt af hospitalslæger, som tilsammen bidrager med 59 % af indberetningerne (se Tabel 1). Yderligere ses det, at 25 % kommer fra brugere/borgere.

Tabel 1. Fordelingen af de 155 indberetninger omhandlende afhængighed ved tramadol, fordelt efter type af indberetter.

Type af indberetter	Antal indberetninger (%)
Praktiserende læge	47 (30 %)
Hospitalslæge	46 (29 %)
Bruger/borger	38 (25 %)
Sygeplejerske	17 (11 %)
Andet sundhedspersonale	3 (2 %)
Patienterstatningen	2 (1 %)
Farmaceut	2 (1 %)
Hovedtotal	155 (100%)

4.4 Indikationer

Den hyppigst noterede indikation for behandling med tramadol i de 155 sager, var 'ikke specificerede smerter' (75 indberetninger). Dette svarer til 48 % af indberetningerne (se Tabel 2). Mere specifikt ses det, at 30 (19 %) af patienterne, der oplevede afhængighed ved tramadol, blev behandlet for rygsmerter.

Gruppen af smerter, der ikke er yderligere specificeret, kan potentielt indeholde indikationer tilhørende de specificerede grupper.

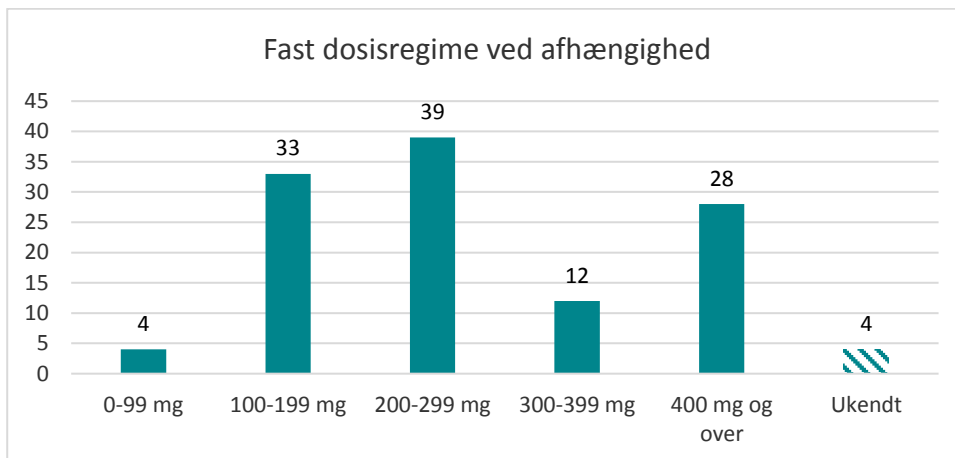
Tabel 2. Indikationer for behandling med tramadol, i de 155 indberetninger omhandlende afhængighed.

Indikation	Antal indberetninger (%)
Smerter, ikke yderligere specificeret	75 (48 %)
Rygsmerter	30 (19 %)
Ukendt	16 (10%)
Smerter i bevægeapparat (led, knogler og muskler)	13 (8 %)
Hovedpine	8 (5 %)
Post-operative smerter	5 (3 %)
Gigt	2 (1 %)
Ben og rygsmerter	2 (1 %)
Tandpine	2 (1 %)
Generende neuropatiske smerter (arm og nakke)	1 (1 %)
Cancer smerter	1 (1 %)
Total	155 (100 %)

4.5 Behandlingsdosis

I størstedelen af de 155 bivirkningsindberetninger, hvor dosisinformationer fremgår, blev patienterne behandlet fast med doser under 400 mg tramadol dagligt. Heraf blev flest behandlet med doser under 300 mg dagligt (se Figur 7). Indberetninger, hvori en fast dosis på 400 mg eller over er oplyst omhandler primært formodet misbrug.

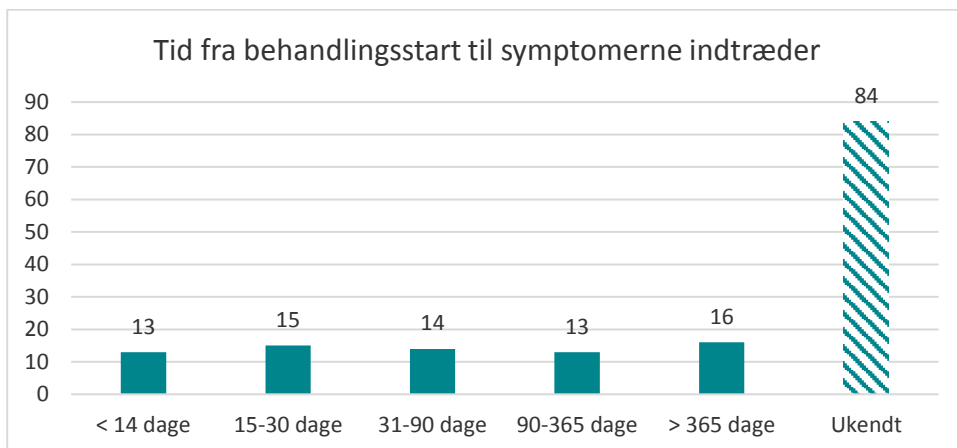
Nogle patienter supplerede deres faste behandling med tramadol efter behov. Det skal yderligere tilføjes, at den indberettede dosis er et udtryk for den ordinerede dosis, og ikke nødvendigvis den indtagne. I 4 af indberetningerne var det ikke muligt at få oplyst dosis.



Figur 7. Oversigt over faste dagligt doseringer i de 155 indberetninger omhandlende afhængighed. Dosis er angivet i mg/dag.

4.6 Indtrædelse af afhængighedssymptomer

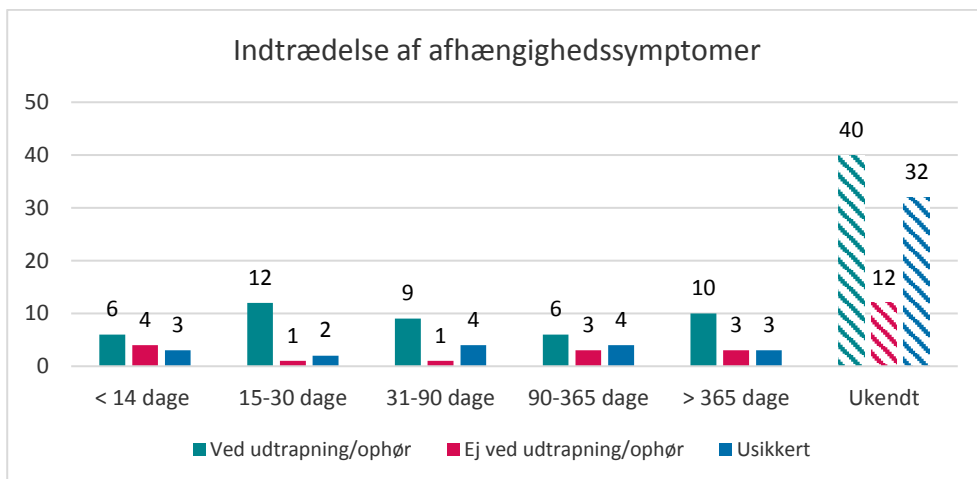
I størstedelen af de 155 indberetninger omhandlende afhængighed, var det ikke muligt at identificere perioden fra opstart af behandling til symptomerne på afhængighed opstod (se Figur 8). De kendte tidsperioder fordeler sig jævnt, fra behandlingsvarighed i mindre end 14 dage til over 1 år, med stort set samme andel i hver gruppe.



Figur 8. Gruppering af tiden fra behandlingen påbegyndes til patienten oplever symptomer på afhængighed for de 155 indberetninger omhandlende afhængighed ved tramadol.

I forhold til ovenstående graf kan det bemærkes, at der i 13 indberetninger, svarende til 9 %, er rapporteret om afhængighedssymptomer opstået efter mindre end 14 dages behandling med tramadol. Dette ligger i tråd med tidligere trends, hvor det ligeledes indikeres, at afhængighed ikke kun opstår efter langvarig behandling.

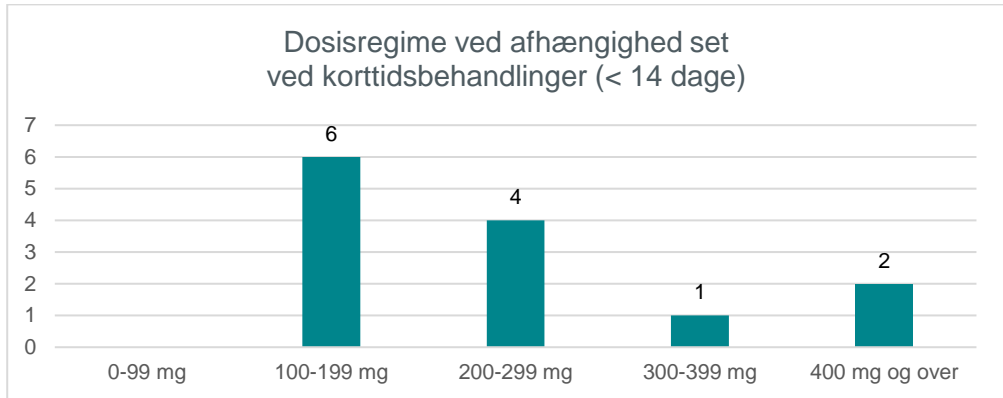
Ved nærmere undersøgelse af data i Figur 8 ses det, at afhængighedssymptomerne i størstedelen af tilfældene erkendes i forbindelse med, at patientens behandling ophører (se Figur 9). Her ses det, at i 54 % af tilfældene hvor afhængighedssymptomer indberettes, er symptomerne opstået i forbindelse med udtrækning/ophør af tramadol. I 31 % af de 155 indberetninger var det usikkert, i hvilken forbindelse afhængighedssymptomerne opstod.



Figur 9. Tidsmæssige sammenhæng mellem behandlingens opstart og afhængighedens identificering, fordelt efter relation til udtrækning/ophør af tramadol.

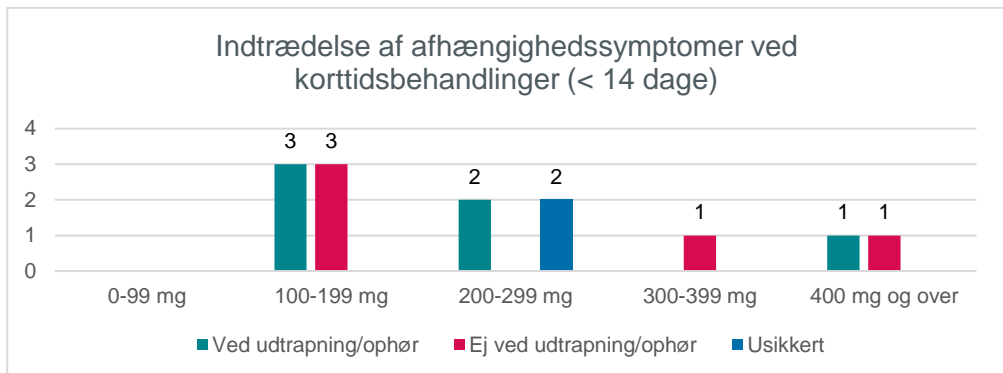
4.6.1 Nærmere undersøgelser af patienter, der har oplevet bivirkninger efter kort tids behandling med tramadol (mindre end 14 dage)

I alt oplevede 13 patienter afhængighedssymptomer efter tramadolbehandling i mindre end 14 dage. Hos størstedelen af disse patienter (11), var den ordinerede dosis under 400 mg. Heraf var dosis hos 10 af patienterne under 300 mg (se Figur 10).



Figur 10. Daglig dosis i indberetninger, der har indberettet afhængighed opstået efter <14 dages behandling.

Det ses i Figur 9, at størstedelen af bivirkningerne indtræder i forbindelse med, at patienten ophører eller udtrappes af behandlingen. Den samme tendens ses i indberetninger, hvor afhængighedssymptomerne opstår efter mindre end 14 dages behandling. Her opstår symptomerne i en stor del af indberetningerne ved udtræpning/ophør af behandling med tramadol (se Figur 11). Den hyppigst ordinerede dosis i denne sammenhæng var ligeledes under 400 mg dagligt. Heraf var 5 patienter behandlet med doser under 300 mg.



Figur 11. Indtrædelse af afhængighedssymptomer hos patienter i behandling med tramadol i <14 dage, fordelt på daglig dosis samt relation til udtræpning/ophør af tramadolbehandling.

4.7 Symptomer

Tramadol er en opioidagonist, der påvirker nervesystemet via stimulering af bestemte receptorer, og herigennem nervebaner. Dette medfører en ubalance, som kroppen generelt vil forsøge at normalisere via opregulering af modsatrettede stimuli. Det er dog til en vis grad individuelt, hvordan kroppen tilpasser sig og responderer på tramadol.

Efter ophør af behandlingen vil tramadols effekt på nervesystemet ikke længere være aktuell, og kroppen er atter bragt i ubalance. For tramadol og andre opioider kaldes denne type effekter ofte abstinenssymptomer. Andre navne for abstinenssymptomer er ophørs-, seponerings-symptomer, eller afhængighed. Abstinenssymptomer for medicin kan ses i mange situationer: Ved pludselig ophør, ved nedtrapning af dosis, ved skift af medecintype eller ved glemte doser. Netop derfor anbefales en langsom og kontrolleret udtrapning i tæt samråd med og under overvågning af en læge.

Samme bivirkningsindberetning kan både indeholde diagnosen abstinenssymptomer og/eller afhængighed inklusiv symptomerne her på. Det er dog ikke tilfældet i alle indberetninger om formodede bivirkninger. For at sikre identifikation af alle relevante bivirkningsindberetninger er alle indberettede diagnoser og symptomer inkluderet.

4.7.1 Symptomer fordelt på organklasser

De hyppigst indberettede symptomer i de 155 indberetninger om afhængighed ved tramadol, fordeles sig mellem generelle symptomer (186), psykiske symptomer (185) og symptomer fra nervesystemet (84). Herefter kommer symptomer fra muskler og skelet, mave og fordøjelseskana-len samt symptomer fra huden (se Tabel 3). Samme fordeling findes ved gennemgang af bivirkninger ved mindre end 14 dages behandling.

Tabel 3. Fordelingen af bivirkninger i de 155 indberetninger omhandlende afhængighed ved tramadol. Tallene er præ-senteret som total samt andelen af indberetninger omhandlende behandling mindre end 14 dage.

Organklasse	Antal symptomer	<14 dages behandling (%)
Generelle symptomer	186	16 (9 %)
Psykiske symptomer	185	16 (9 %)
Symptomer fra nervesystemet	84	7 (8 %)
Symptomer fra muskler og skelet	34	1 (3 %)
Symptomer fra mave og fordøjelseskana-len	33	3 (9 %)
Symptomer fra huden	31	2 (6 %)
Symptomer fra åndedrætsorganerne	12	1 (8 %)
Skader, forgiftninger og behandlingskom-plicationer	11	2 (18 %)
Symptomer fra hjertet	10	
Forstyrrelser i metabolisme og ernæring	9	
Øjensymptomer	7	1 (14 %)
Lidelser i blodkarrene	7	
Sociale problemer ²	3	
Off label, bevidst misbrug og produktpro-blematikker	3	
Infektioner	3	
Symptomer fra ydre og indre øre	2	

² Sociale problemer omfatter manglende compliance, problemer med sociale relationer.

Ændringer i laboratorieresultater	2	1 (50 %)
Forstyrrelser i immunsystemet	1	
Symptomer fra nyrer og urinveje	1	
Problemer ved graviditet, fødsel og barselsperiode	1	
Forstyrrelser i reproduktion eller amning	1	
Total antal symptomer/events	626 (100 %)	50 (8 %)

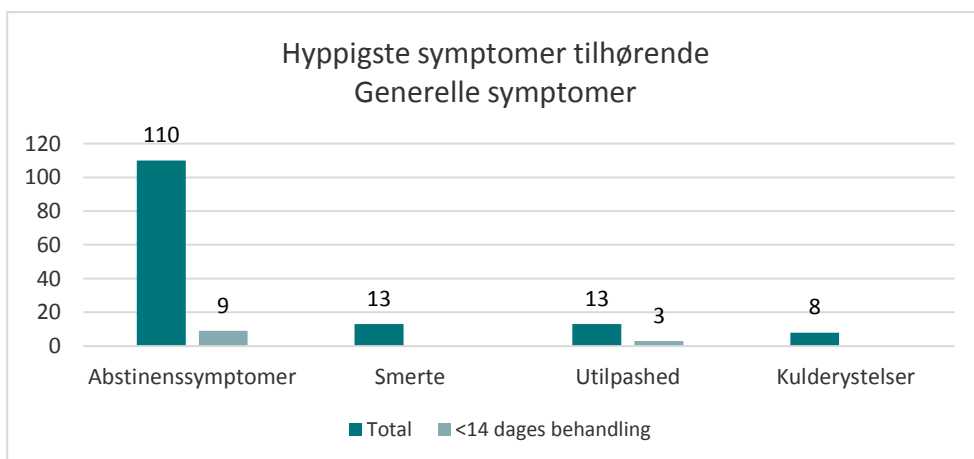
Som det ses i Figur 8, udgør indberetningerne om afhængighed efter en behandlingsperiode på mindre end 14 dage minimum 9 % af indberetningerne. Til sammenligning viser ovenstående tabel, at denne gruppe af indberetninger bidrager med 8 % af de indberettede bivirkninger.

4.7.2 Gennemgang af hyppigst indberettede organgrupper i relation til afhængighed.

I det næste afsnit vil de hyppigst indberettede symptomer fra bivirkningsindberetninger omhandlende afhængighed blive præsenteret med udgangspunkt i organklasserne beskrevet i Tabel 3.

4.7.2.1 Generelle symptomer

I de 155 bivirkningsindberetninger om afhængighed ved tramadolbehandling, falder 186 symptomer ind under denne gruppe (generelle symptomer). Størstedelen hører under samlebetegnelsen abstinenssymptomer med 110 tilfælde. Figur 12 viser fordelingen over de hyppigst indberettede symptomer tilhørende denne organklasse.

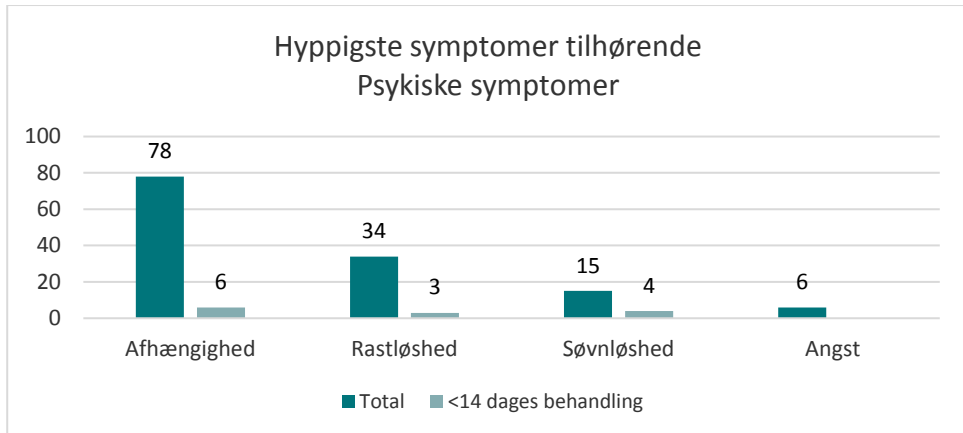


Figur 12. De 4 hyppigst indberettede bivirkninger, relateret til afhængighed ved tramadol, under organklassen 'generelle symptomer'. Fremstillet for hele gruppen, samt for indberetninger omhandlende behandling med tramadol i <14 dage.

Disse symptomer både identificeret i indberetninger ved behandlingsperioder mindre end 14 dage samt ved længere tids behandling.

4.7.2.2 Psykiske symptomer

I de 155 bivirkningsindberetninger om afhængighed ved tramadolbehandling, falder 185 symptomer ind under denne gruppe (psykiske symptomer). Størstedelen af psykiske bivirkninger udgøres af afhængighed med 78 tilfælde, efterfulgt rastløshed og søvnløshed (se Figur 13).

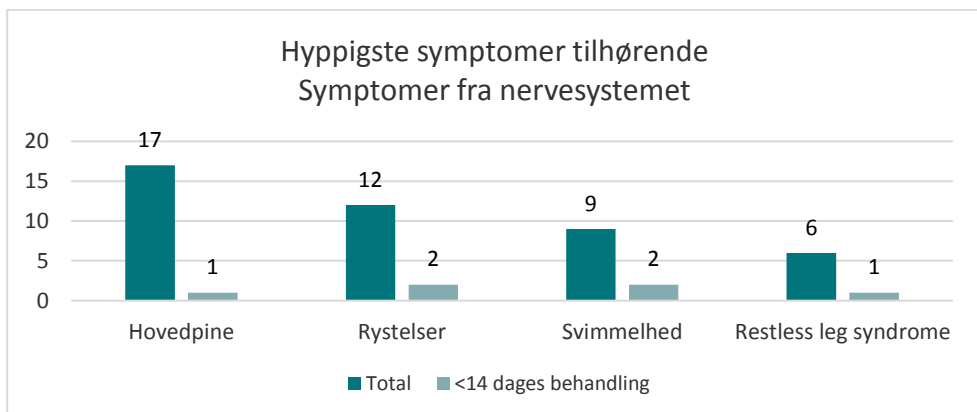


Figur 13. De 4 hyppigste indberettede bivirkninger, relateret til afhængighed ved tramadol, under organklassen 'psykiske symptomer'. Fremstillet for hele gruppen, samt for indberetninger omhandlende behandling med tramadol i <14 dage.

Disse symptomer både identificeret i indberetninger ved behandlingsperioder mindre end 14 dage samt ved længere tids behandling.

4.7.2.3 Symptomer fra nervesystemet

I de 155 bivirkningsindberetninger om afhængighed ved tramadolbehandling falder 84 symptomer ind under denne gruppe (symptomer fra nervesystemet). Størstedelen af symptomer fra nervesystemet udgøres af hovedpine, tremor og svimmelhed (se Figur 14).

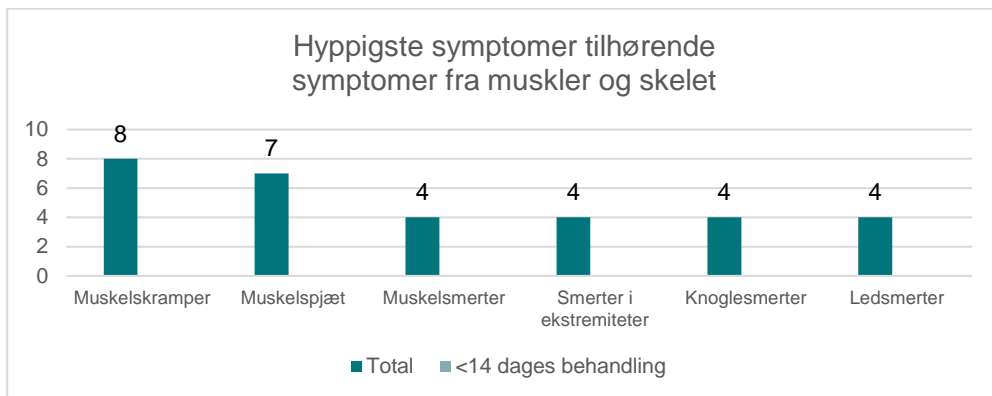


Figur 14. De 4 hyppigste indberettede bivirkninger, relateret til afhængighed ved tramadol, under organklassen 'symptomer fra nervesystemet'. Fremstillet for hele gruppen, samt for indberetninger omhandlende behandling med tramadol i <14 dage.

Disse symptomer både identificeret i indberetninger ved behandlingsperioder mindre end 14 dage samt ved længere tids behandling.

4.7.2.4 Symptomer fra muskler og skelet

I de 155 bivirkningsindberetninger om afhængighed ved tramadolbehandling, falder 34 ind under denne gruppe (symptomer fra muskler og skelet). I denne gruppe er de hyppigst indberettede bivirkninger muskelkrampe samt –spjæt med henholdsvis 8 og 7 tilfælde (se Figur 15).

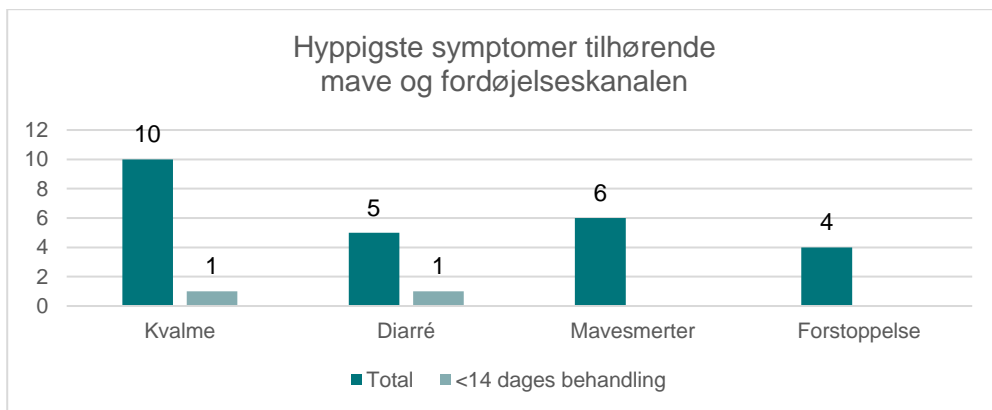


Figur 15. De hyppigste indberettede bivirkninger, relateret til afhængighed ved tramadol, under organklassen 'symptomer fra muskler og skelet'. Fremstillet for hele gruppen, samt for indberetninger omhandlende behandling med tramadol i <14 dage.

Disse symptomer primært identificeret i indberetninger ved længere tids behandling.

4.7.2.5 Symptomer fra mave og fordøjelsessystemet

I de 155 bivirkningsindberetninger om afhængighed ved tramadolbehandling, falder 33 ind under denne gruppe (symptomer fra mave og fordøjelsessystemet). I denne gruppe er den hyppigst indberettede bivirkning kvalme med 10 tilfælde (se Figur 16).



Figur 16. De hyppigste indberettede bivirkninger, relateret til afhængighed ved tramadol, under organklassen 'symptomer fra mave og fordøjelseskanaalen'. Fremstillet for hele gruppen, samt for indberetninger omhandlende behandling med tramadol i <14 dage.

Disse symptomer primært identificeret i indberetninger omhandlende længere tids behandling, men også i mindre grad ved behandlingsperioder mindre end 14 dage.

4.7.3 Hyppigst indberettede formodede bivirkninger

De hyppigste formodede bivirkninger i de 155 indberetninger omhandlende afhængighed fremgår af Tabel 4, der opsummerer Figur 13-16.

Tabel 4. De 10 hyppigst indberettede bivirkninger i forbindelse med afhængighed ved tramadol. Præsenteret som hovedtotal, samt andelen af 'mindre end 14 dages behandling'.

Hyppigste bivirkninger	Hovedtotal	<14 dages behandling
Abstinenssymptomer	110	9 (8%)
Afhængighed	78	6 (8%)
Rastløshed	34	3 (9%)
Øget svedtendens	28	1 (4%)
Hovedpine	17	1 (6%)
Søvnløshed	15	4 (27%)
Smerte	13	0
Utilpashed	13	3 (23%)
Tremor	12	2 (17%)
Kvalme	10	1 (10%)

5

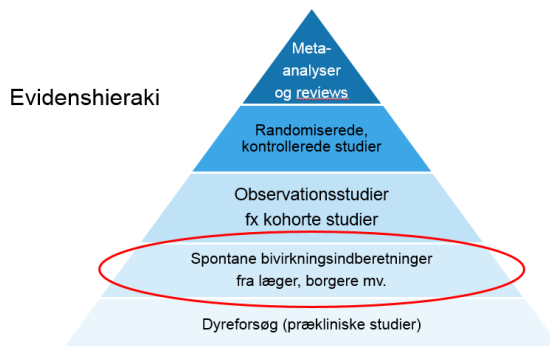
Diskussion

Lægemiddelstyrelsen har i perioden fra 25. marts 1993 til 10. september 2018 modtaget i alt 155 bivirkningsindberetninger omhandlende afhængighed ved behandling af tramadol. Perioden inkluderer tiden før og efter indførelsen af den skærpede indberetningspligt, der blev indført den 11. september 2017.

Det ses af Figur 6, at størstedelen af indberetningerne er modtaget omkring indførelsen af skærpet indberetningspligt, hvorefter antallet af indberetninger aftager. Til sammenligning ses et stabilt forbrug med over 250.000 personer, der har indløst minimum én recept om året (Figur 5). Faldet i indberetninger kan derfor være et udtryk for, at nyhedens interesse er aftagende, og færre læger er opmærksomme på den skærpede indberetningspligt. Faldet også være et udtryk for en mere hensigtsmæssig brug af tramadol og færre tilfælde af afhængighed, men dette er ikke undersøgt, da ændringer i lægernes ordinationspraksis ikke har været en del af analysen.

Formålet med analysen af de 155 bivirkningsindberetninger var at gennemgå og analysere bivirkningsdata. Lægemiddelstyrelsen har konstateret, at afhængighed og abstinenssymptomer var direkte indberettet henholdsvis 78 og 110 gange.

Bivirkningsindberetninger er enkeltcases, der bygger på formodninger, hvor en forudgående og gennemgående kausalitetsvurdering ikke er nødvendig. Dette medfører en svagere evidens i forhold til f.eks. kliniske studier (Figur 17). Derfor kan endelige konklusioner ikke kan drages ud fra data præsenteret i denne rapport.



Figur 17. Evidenshieraki, med stigende evidens mod toppen af pyramiden.

Til trods for, at det i ca. halvdelen af de 155 indberetninger ikke var muligt at identificere, hvornår bivirkningerne opstod i forhold til behandlingens opstart, bemærkes det, at 9 % af indberetninger omhandlede afhængighed opstået ved behandlinger på mindre end 14 dage (Figur 8). Dette tyder på, at afhængighed og tolerance ikke kun opstår ved længere tids behandling, hvilket er i tråd med fundene fra den fælles europæiske PSUR-gennemgang. Datagrundlaget er dog for spinkelt til at lave betydningsfulde statistiske analyser samt sammenligne med forbrugsdata.

Ved nærmere undersøgelse af patienternes faste doseringer, ses, at dosisbefalingerne på maksimalt 400 mg dagligt i store træk overholdes (Figur 7) med størstedelen af behandlingerne liggende under 300 mg dagligt. Yderligere ses det, at patienter, der udvikler afhængighed ved kortere tids behandling, ligeledes ligger i et dosisinterval under den anbefalede maksimale dosis (Figur 10). Datamaterialet i indeværende rapport kan dog ikke bruges til at identificere potentielle kausale relationer mellem dosis og indtrædelse af afhængighedssymptomer.

Slutteligt er der som forventet set indikationer på, at afhængighedssymptomer primært opstår i forbindelse med udtrapning/ophør af medicineringen, og at det er uafhængigt af behandlingens længden. Om bivirkninger kunne være opstået ved tidligere udtrapning/ophør kan ikke konkluderes på baggrund af bivirkningsindberetningerne. Det kan ikke på baggrund af de foreliggende bivirkningsdata konkluderes, hvornår symptomer på afhængighed reelt opstår/kan opstå.

6

Konklusion

Lægemiddelstyrelsen besluttede at indføre 12 måneders skærpet indberetningspligt for blandt andet at øge mængden af bivirkningsdata om afhængighed og få bedre mulighed for at belyse problemstillingen. Hovedparten af de bivirkningsindberetninger, Lægemiddelstyrelsen har modtaget omhandlende afhængighed ved behandling af tramadol, er modtaget i perioden omkring indførelse af den skærpede indberetningspligt for læger, tandlæger og jordemødre. Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at den skærpede indberetningspligt har bidraget til at sætte fokus på afhængighedspotentialet af tramadol og medvirket til at øge antallet af indberetninger primært i efteråret 2017 i perioden omkring indførelse af den skærpede indberetningspligt.

Lægemiddelstyrelsen har ikke tidligere ud fra bivirkningsindberetninger i den danske bivirkningsdatabase, set tendenser på udvikling af afhængighed ved behandling med tramadol i en behandlingsperiode på mindre end 14 dage. Efter perioden med skærpet indberetning er der set afhængighed ved normale doser under 400 mg. Analysen af de 155 indberetninger om afhængighed, misbrug og udtrapningssymptomer ved tramadolbehandling giver et billede, der ligger i tråd med resultaterne fremkommet fra arbejdet med den fælles europæiske PSUR-gennemgang, hvor der blev identificeret afhængighed efter kort tids brug. Bivirkningsdata viser endvidere, at symptomer på afhængighed typisk erkendes ved ophør eller udtrapning af tramadol, uanset behandlingsvarighed og dosis. Betydningsfulde statistiske analyser har ikke kunne udføres, da datagrundlaget er for spinkelt. Samtidig pointeres det at endelige konklusioner om sammenhænge mellem dosis, behandlingsvarighed og afhængighed ikke kan drages på baggrund af denne rapport.

7 Bilag

7.1 Bilag 1 – MedDRA SMQ

I denne rapport er brugt følgende Standard MedDRA søgning (SMQ): Drug abuse, dependence and withdrawal (SMQ) version 20.1

	Drug abuse and dependence (SMQ)	
Narrow	A	Dopamine dysregulation syndrome
Narrow	A	Drug abuse
Narrow	A	Drug abuser
Narrow	A	Drug dependence
Narrow	A	Drug dependence, antepartum
Narrow	A	Drug dependence, postpartum
Narrow	A	Drug use disorder
Narrow	A	Drug use disorder, antepartum
Narrow	A	Drug use disorder, postpartum
Narrow	A	Intentional overdose
Narrow	A	Intentional product misuse
Narrow	A	Maternal use of illicit drugs
Narrow	A	Neonatal complications of substance abuse
Narrow	A	Substance abuse
Narrow	A	Substance abuser
Narrow	A	Substance dependence
Narrow	A	Substance use disorder
Broad	A	Accidental overdose
Broad	A	Dependence
Broad	A	Disturbance in social behaviour
Broad	A	Drug detoxification
Broad	A	Drug diversion
Broad	A	Drug level above therapeutic
Broad	A	Drug level increased
Broad	A	Drug screen
Broad	A	Drug screen positive
Broad	A	Drug tolerance
Broad	A	Drug tolerance decreased

Broad	A	Drug tolerance increased
Broad	A	Intentional product use issue
Broad	A	Medication overuse headache
Broad	A	Narcotic bowel syndrome
Broad	A	Needle track marks
Broad	A	Overdose
Broad	A	Prescription drug used without a prescription
Broad	A	Prescription form tampering
Broad	A	Reversal of opiate activity
Broad	A	Substance use
Broad	A	Substance-induced mood disorder
Broad	A	Substance-induced psychotic disorder
Broad	A	Toxicity to various agents

Drug withdrawal (SMQ)		
Narrow	A	Drug withdrawal convulsions
Narrow	A	Drug withdrawal headache
Narrow	A	Drug withdrawal maintenance therapy
Narrow	A	Drug withdrawal syndrome
Narrow	A	Drug withdrawal syndrome neonatal
Broad	A	Drug rehabilitation
Broad	A	Rebound effect
Broad	A	Steroid withdrawal syndrome
Broad	A	Withdrawal arrhythmia
Broad	A	Withdrawal syndrome

7.2 Bilag 2 – Indberetninger omhandlende afhængighed hos nyfødte

Dette bilag indeholder to indberetninger omkring nyfødte, der udviste abstinenssymptomer efter fødsel. I begge tilfælde var moderen behandlet med tramadol.

Case 1:

Indberetningen omhandler en nyfødt, der havde vejrtrækningsbesvær efter fødslen. Den nyfødte kom til verden efter akut kejsersnit pga. grønt fostervand i uge 40+6. Efter få timer kunne iltmasken dog fjernes. Efter 24 timer fandt man ud af, at moderen var i tramadolbehandling, og barnet havde brug for behandling for abstinenssymptomer. 26 dage efter fødslen blev barnet udskrevet efter planmæssig udtrapning med morfin.

Case 2:

Indberetningen omhandler en nyfødt, som oplever afhængighedssymptomer. Barnet var blevet forløst ved kejsersnit i uge 38+5. Moderen blev under graviditeten behandlet med tramadol. Barnet indlægges pga. abstinenssymptomer (respirationsbesvær, manglende appetit og generel uro) og behandles med opium mikstur.

Det er velkendt, at nyfødte af mødre, som er blevet behandlet med tramadol under graviditeten, kan få alvorlige abstinenssymptomer.

7.3 Bilag 3 – Oversigt over symptomer

Dette bilag giver en oversigt over de 626 symptomer indberettet i de 155 bivirkningsindberetninger omhandlende afhængighed som Lægemiddelstyrelsen har modtaget i perioden 1993-10. september 2018

Symptom/bivirkning	Antal
Generelle symptomer	186
Abstinenssymptomer	110
Smerte	13
Sløjhed	13
Kulderystelser	8
Varmefølelse	7
Influenzasymptomer	6
Træthed	6
Utilpashed	5
Kuldefølelse	5
Feber	2
Ineffektivt stof	2
Tolerance af stof	1
Asteni	1
Intolerance af stof	1
Gråd	1
Rebound effekt	1
Ændringer i kropstemperaturen	1
Smerter i brystet	1
Øget tolerance	1
Generelt nedsat helbred	1
Psykiske symptomer	185
Afhængighed	78
Rastløshed	34
Søvnløshed	15
Misbrug	8
Angst	6
Irritation	4
Konfusion	4
Tankemylder	2

Mental lidelse	2
Depressivt humør	2
Søvnlidelse	2
Depression	2
Hallucinationer	2
Aggression	2
Akut psykose	2
Eufori	2
Dagdrømme	1
Dissociation	1
Mareridt	1
Klaustrofobi	1
Social undvigende adfærd	1
Hallucinationer, visuelle	1
Abnorme tanker	1
Agitationer	1
Angstanfald	1
Depressive symptomer	1
Forandringer i social adfærd	1
Nedsat libido	1
Selvmodsfærd	1
Derealisation	1
Tension	1
Mental træthed	1
Apati	1
Ændret humør	1
Symptomer fra nervesystemet	77
Tremor	12
Hovedpine	11
Svimmelhed	9
Restless legs syndrome	6
Dårlig søvnkvalitet	4
Mental påvirkning	4
Opmærksomhedsforstyrrelser	3
Føleforstyrrelser	3
Paræstesier	3
Hukommelsesforstyrrelser	3

Døsighed	2
Muskelspasmer	2
Smagsforstyrrelser	1
Besvimelser	1
Krampeanfald	1
Allodyni	1
Koordinationsforstyrrelser	1
Balanceforstyrrelser	1
Dyskinesi	1
Myrekryb	1
Sløvhed	1
Hyperæstesi	1
Taleforstyrrelser	1
Neuralgi	1
Hoved ubehag	1
Brændende fornemmelser	1
Parosmi	1
Symptomer fra muskler og skelet	34
Muskelkramper	8
Muskelspjæt	7
Muskelsmerter	4
Knoglesmerter	4
Smerter i ekstremiteter	4
Ledsmerter	4
Rygsmerte	2
Ubehag i lemmer	1
Symptomer fra mave og fordøjelseskanalen	33
Kvalme	10
Diarré	5
Smerter i øvre del af maven	5
Forstoppelse	4
Opkastning	3
Mundtørhed	2
Vanskelighed ved at spise	1
Øget spytproduktion	1
Mavesår	1
Mavesmerter	1

Symptomer fra huden	31
Øget svedproduktion	28
Hårrejsning	2
Kløe	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	12
Næseflåd	4
Vejtrækningsbesvær	3
Halssammensnøring	2
Gabe	1
Øget mukusproduktion i øvre luftveje	1
Oropharyngeale smerter	1
Symptomer fra hjertet	10
Hjertebanken	9
Cyanose	1
Skader, forgiftning og behandlingskomplikationer	9
Bevidst misbrug	4
Overdosis	2
Toxicitet	1
Indtag under graviditet	1
Udskrevet overdosis	1
Forstyrrelse i metabolisme og ernæring	9
Nedsat appetit	5
Påvirket appetit	1
Vægtsvingninger	1
Nedsat blodsukker	1
Vitamin D mangel	1
Symptomer fra øjnene	7
Tåreflåd	2
Tåget syn	2
Lysskyhed	2
Synspåvirkning	1
Symptomer fra blodkarrene	7
Hedetur	4
Shock	1
Ortostatisk hypotension	1
Hypotension	1
Infektioner	3

Influenza	1
Periodontitis	1
Næsesvælginfektion	1
Sociale problemer	3
Manglende compliance ved behandling	1
Problemer med personlige forhold	1
Tab af selvstændighed	1
Symptomer fra ydre og indre øre	2
Lydoverfølsomhed	2
Ændringer i laboratorieresultater	2
Øget puls	1
Nedsat puls	1
Forstyrrelser i immunsystemet	1
Nedsat immunrespons	1
Symptomer fra nyrer og urinveje	1
Inkontinens	1
Problemer ved graviditet, fødsel og barselsperiode	1
Graviditet	1
Forstyrrelser i reproduktion og amning	1
Rejsningsproblemer	1
Hovedtotal	626