

# LET OP!

## Mogelijke interactie tramadol (Tramal®) en cumarinen

De Stichting Lareb ontving twee meldingen van een doorgeschoten ontstolling tijdens gebruik van cumarinen in combinatie met de opiaatagonist tramadol (Tramal®).

De eerste melding betrof een vrouw van 88 jaar die reeds lange tijd acenocoumarol, carbasalaatcalcium 38 mg/dag, omeprazol 20 mg/dag en furosemide 40 mg/dag gebruikte. Bij controle door de trombosedienst viel de INR steeds binnen de toegestane waarden. Enkele dagen nadat zij was begonnen met tramadol 2 dd 50 mg meldde zij zich vanwege frequente bloedneuzen bij de huisarts. Deze verwees haar naar de eerste hulp, waar bleek dat haar ontstolling was doorgeschoten. Overigens waren de exacte INR-waarden niet te achterhalen. Na dichtbranden van de bloedneus, kreeg de vrouw vitamine K en werd tramadol gestaakt. Haar ontstolling bleef vervolgens goed gereguleerd.

De tweede patiënt was een vrouw van 75 jaar. Zij was eveneens stabiel ingesteld op acenocoumarol en gebruikte daarnaast chronisch strumazol 2 dd 10 mg, famotidine 2 dd 20 mg, digoxine 0,25 mg/dag, sertraline 2 dd 50 mg, atenolol 100 mg/dag, temazepam 1 dd 20 mg, lactilol 5 g/dag, glibenclamide 3 dd 5 mg en paracetamol zo nodig 1-2 dd 500 mg. Nadat deze vrouw op haar linkerheup was gevallen, kreeg zij tramadol. Twee dagen later werd zij wegens een fors hematoom opgenomen in het ziekenhuis. Op dat moment was haar INR groter dan 7, terwijl die vier dagen voor de start van tramadol nog 3,5 bedroeg.

Ook een van de andere geneesmiddelen zou bij deze twee vrouwen aanleiding hebben kunnen geven tot een verstoring van de stollingstijd. Bij de eerste patiënt waren dat carbasalaatcalcium en omeprazol, bij de tweede paracetamol. Hierbij moet worden opgemerkt dat van paracetamol slechts eenmaal bij hoge doseringen een interactie met cumarinen is beschreven. De interactie tussen omeprazol en cumarinen heeft weinig klinische relevantie. Bij de tweede patiënt heeft mogelijk ook het vallen een rol gespeeld. Een acute bloeding kan leiden tot een verhoogd gebruik van stollingsfactoren en daardoor tot een hogere INR. In beide hier beschreven gevallen suggereert het samenvallen van de start van tramadol met het optreden van de versterkte ontstolling echter een causaal verband daartussen.

In de literatuur is deze mogelijke interactie driemaal eerder beschreven. Een eerste referentie betrof een 76-jarige man die reeds vijf maanden warfarine 5 mg/dag gebruikte.<sup>1</sup> De INR varieerde in die periode van 2,98 tot 3,67. Omdat paracetamol onvoldoende hielp tegen zijn nekklachten en een NSAID vanwege de warfarine minder geschikt werd geacht, kreeg de man tramadol voorgeschreven. Een maand daarna meldde de patiënt zich met bloedblaren op zijn beide grote tenen. De INR bleek nu 7,31 te bedragen. Beide middelen werden onmiddellijk gestaakt, waarna de INR zich normaliseerde.<sup>1</sup> In een tweede publicatie werden vijf gevallen beschreven van een verstoorde ontstolling na gebruik van tramadol in combinatie met fenprocoumon of warfarine.<sup>2</sup> Alle patiënten waren reeds lange tijd stabiel op de cumarinen ingesteld. Bij één van hen ontstond een maagbloeding, bij de andere vier verdubbelden de INR-waarden.<sup>2</sup> In een derde artikel werden nog eens twee patiënten beschreven bij wie bij gelijktijdig gebruik van tramadol de INR niet was te stabiliseren.<sup>3</sup> Voor zover de dosering tramadol bekend was, bedroeg deze 150-400 mg/dag.

Het werkingsmechanisme voor deze mogelijke interactie is vooralsnog onbekend. Een verdringen van cumarinen van hun eiwitbindingsplaatsen lijkt onwaarschijnlijk, omdat tramadol zich voor slechts 20% aan plasma-eiwitten bindt. Ook een vertraging van het metabolisme van cumarinen lijkt minder waarschijnlijk omdat beide middelen door ander iso-enzymen worden afgebroken. Een secundair effect is wel denkbaar: omdat tramadol misselijkheid en een verminderde eetlust kan veroorzaken, zou dit kunnen leiden tot een geringer aanbod van vitamine K via het voedsel en daarmee tot een sterkere ontstolling. De remming van de heropname in de bloedplaatjes van noradrenaline en, in mindere mate, van serotonine door tramadol zou de functie daarvan kunnen verminderen. Dit biedt mogelijk een verklaring voor het optreden van bloedingen. De verlengde stollingstijd wordt hier niet door verklaard.

Ondertussen is een onderzoek uitgevoerd naar de invloed van tramadol 3 dd 50 mg op de stollingstijd bij 19 patiënten die langdurig fenprocoumon gebruiken.<sup>4</sup> De gemiddelde INR-waarden verschilden in dit onderzoek niet tussen gebruikers van tramadol of placebo. Wel viel op dat de hoogste INR-waarde (7,33) werd gemeten na gebruik van tramadol. De interactie tussen tramadol en fenprocoumon lijkt bij lage doseringen dus in ieder geval niet frequent op te treden. Het is echter mogelijk dat deze interactie bij hogere doseringen of bij een subgroep van patiënten wel relevant is.

**Juist omdat patiënten die worden ontstold waarschijnlijk vaker tramadol zullen krijgen dan anderen, is het nuttig alert te zijn op deze mogelijke interactie. Mochten zich vergelijkbare gevallen voordoen, dan wordt melding daarvan aan de Stichting Lareb op prijs gesteld.**

1. Scher ML, Huntington NH, Vitillo JA. Potential interaction between tramadol and warfarin. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 646-647. 2. Jensen K. Interaktion mellem tramadol og orale antikoagulantia. *Ugeskr Laeger* 1997; 159: 785-786. 3. Madsen H, Rasmussen JM, Brosen K. Interaction between tramadol and phenprocoumon. *Lancet* 1997; 350: 637. 4. Boeijinga JK, Meegen E van, Ende R van den, Schook CE, Cohen AF. Is there interaction between tramadol and phenprocoumon? [letter]. *Lancet* 1997; 350: 1552-1553.