

J.S. Kabel

*Opioïde kan hallucinaties veroorzaken bij ouderen*

# Neuropsychiatrische bijwerkingen door tramadol

Een oudere dame ziet bewegende mensen in haar kamer die er niet zijn. Het lijkt te komen door pijnstillers tramadol, want toen ze daarmee stopte, zag ze de bewegende mensen niet meer. Het Lareb waarschuwt voor neuropsychiatrische bijwerkingen door tramadol, met name bij ouderen.

**T**ramadol is een synthetisch opioïde dat sinds 1992 in Nederland verkrijgbaar is voor de behandeling van matige tot hevige acute en chronische pijn [1]. Bij pijnbestrijding wordt in het algemeen de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aangehouden [2]. Ook het formularium van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) hanteert dit stappenplan bij de indicatie algemene pijn [3]. Paracetamol of een NSAID is in dit schema eerste keus. Bij onvoldoende werkzaamheid (of risicofactoren voor NSAID-gebruik) kan gestart worden met een zwakwerkende opiaatagonist, hetzij als adjuvans bij paracetamol of NSAID (codeïne), hetzij als monotherapie (tramadol). In de eerste helft van 2005 zijn in totaal ruim 427.000 voorschriften tramadol en 65.000 voorschriften Zaldiar (tramadol + paracetamol) verstrekt. Bijna 40 % van deze voorschriften is gebruikt door patiënten ouder dan 65 jaar [4].

## Casus: bewegende mensen

Een 78-jarige vrouw gebruikt eenmaal daags 50 mg tramadol voor niet nader gespecificeerde pijn. Vijf dagen na starten ontwikkelt zij visuele pseudo-hallucinaties. Ze ziet mensen bewegen in haar kamer, terwijl ze zich bewust is dat die daar op dat moment niet kunnen zijn. Na staken van de tramadol herstelt de patiënte volledig. Als comedicaatie gebruikt zij omeprazol, diclofenac en prednison.

## Hallucinaties door tramadol

De voor opiaten kenmerkende bijwerkingen, zoals gastro-intestinale klachten en

onttrekkingsverschijnselen, komen bij tramadol frequent voor [5]. Bij Lareb worden daarnaast veel neuropsychiatrische bijwerkingen gemeld [6]. Van de 761 bijwerkingen die tot 1 maart 2006 bij Lareb zijn gemeld in mogelijke samenhang met tramadol hebben 143 meldingen (bijna 20 %) betrekking op neuropsychiatrische klachten.

Binnen de groep van psychische bijwerkingen zijn hallucinaties het vaakst bij Lareb gemeld (tabel 1). Het merendeel van deze meldingen betreft visuele hallucinaties bij oudere patiënten. De gemiddelde leeftijd bedraagt 72 jaar, 4 patiënten zijn jonger dan 40 en 11 zijn ouder dan 80 jaar. Van de 25 meldingen hebben 20 betrekking op vrouwen. De latentietijd bedraagt in de meeste gevallen een tot enkele dagen en de gemiddelde dagdosering is 135 mg. Bij 15 meldingen herstelde de patiënt na staken van de tramadol, in de overige 10 gevallen werd geen afloop vermeld. Opvallend is dat bij geen van de patiënten melding wordt gemaakt van een psychiatrische voorgeschiedenis. Hallucinaties en wanen zijn bekende, maar zeldzame bijwerkingen van alle opioïden. Een werkingsmechanisme is echter niet bekend [7].

Bij 5 meldingen worden de psychische klachten omschreven als een psychotisch beeld met verwardheid en waanvoorstellingen. Depressiviteit is 4 keer gemeld, waarbij in 2 gevallen zelfs sprake is van suïcidale gedachten. Dergelijke symptomen worden ook in de literatuur beschreven, een onderliggend mechanisme is echter niet bekend [8].

Slaperigheid of sufheid zijn 23 maal bij

Lareb gemeld na gebruik van tramadol. Sedatie bij opioïden is een farmacologisch verklaarbaar effect dat optreedt als gevolg van stimulatie van de opioïdereceptoren [9]. Overigens werd ook slapeloosheid 5 keer gerapporteerd.

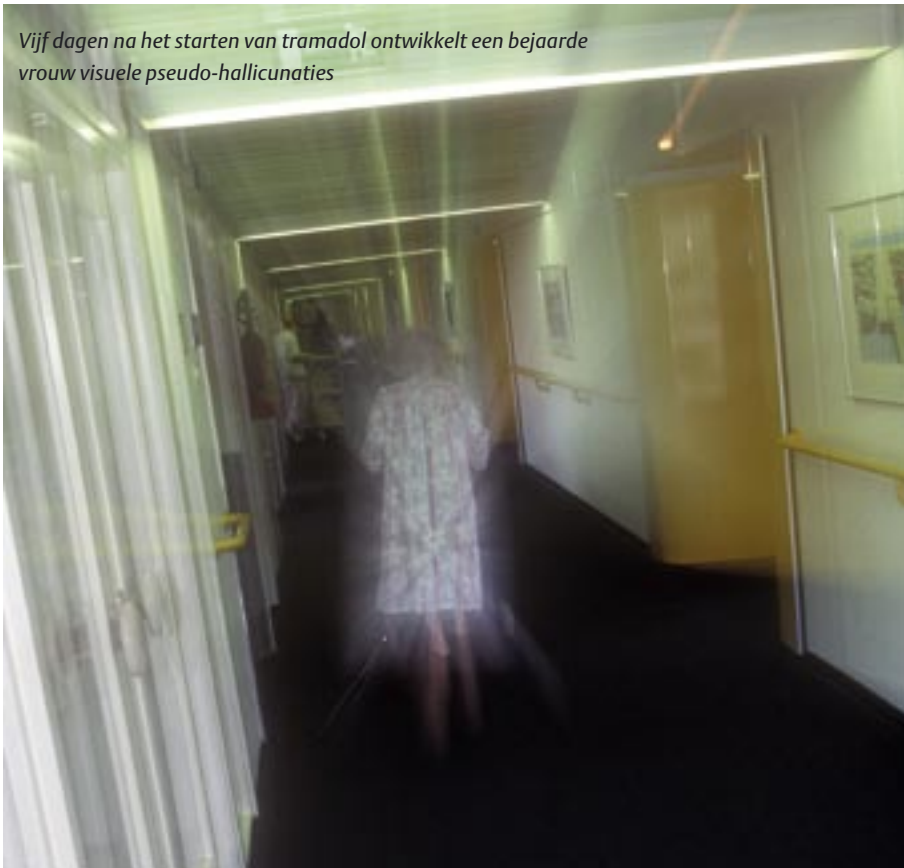
## Casus: psychotisch

Een 82-jarige vrouw gebruikt voor haar pijn door herpes zoster dagelijks 200 mg tramadol in een tablet met geregleerde afgifte. Vanwege onvoldoende effect wordt de dosering twee weken later opgehoogd naar 300 mg, ook in een tablet met geregleerde afgifte. Binnen enkele uren na ophogen ontstaat een psychotisch beeld met waanvoorstellingen, achterdocht en verwardheid. De tramadol wordt direct gestaakt, waarna de patiënte herstelt. Als comedicaatie gebruikt de patiënte amiloride + hydrochloorthiazide, propranolol, temazepam en acenocoumarol.

## Risicofactoren

Tramadol wordt gedemethyleerd door cytochroom P<sub>450</sub> (CYP) 2D6. De *O*-desmethylmetaboliet die hierbij ontstaat, heeft in vivo een zes keer zo hoge affiniteit voor de  $\mu$ -opiaatreceptor als tramadol. Deze metaboliet wordt gegluconideerd door CYP3A4 [10]. Remmers van CYP3A4 en CYP2D6, zoals itraconazol of citalopram, kunnen dus verantwoordelijk zijn voor een stijging van de plasmaspiegels van tramadol. Ook *poor metabolizers* met een niet-functioneel CYP2D6 (ongeveer 5-10 % van de westerse bevolking) kunnen te maken krijgen met onverwacht hoge plasma- ➔

Vijf dagen na het starten van tramadol ontwikkelt een bejaarde vrouw visuele pseudo-hallucinaties



Tabel 1

Neuropsychiatrische bijwerkingen die bij Lareb zijn gemeld (driemaal of meer) in samenhang met tramadol bevattende middelen

	Tramadol	Tramadol + paracetamol
Hallucinaties	24	1
Slaperigheid	22	1
Verwardheid	10	
Psychotisch beeld	5	
Slapeloosheid	5	
Depressie	4	
Spraakstoornis	4	
Angst	3	
Agitatie	3	
Afhankelijkheid	3	
Geheugenstoornis	3	
Nervositeit	3	1

spiegels. Het is niet duidelijk of hogere plasmaspiegels van tramadol ook meer bijwerkingen tot gevolg hebben. Door remming van het metabolisme van tramadol wordt namelijk minder van de actieve *O*-desmethylmetabooliet gevormd.

Los van het metabolisme via het CYP-systeem wordt 10 % tot 15 % van de

tramadol onveranderd met de urine uitgescheiden. Nierfunctiestoornissen of geneesmiddelen met een remmend effect op de nierfunctie kunnen theoretisch dus bijdragen aan een stijging van de tramadolspiegels. Ook hierbij is echter de klinische relevantie wat betreft het optreden van bijwerkingen niet bekend.

Vrijwel alle meldingen van neuropsychiatrische effecten die Lareb heeft ontvangen, betreffen oudere patiënten. Deze groep is in het algemeen relatief gevoelig voor het ontwikkelen van psychische klachten als bijwerking van geneesmiddelen. Het is belangrijk hierbij te bedenken dat met name bij ouderen ook de aandoening op zichzelf verantwoordelijk kan zijn voor het ontstaan van een delirant beeld.

### Casus: hevige verwardheid met hallucinaties

Een 77-jarige man gebruikt 200 mg tramadol met gereguleerde afgifte tegen zijn reumatische pijn. Elf dagen nadat hij is gestart krijgt hij last van hevige verwardheid met hallucinaties. Na staken van de tramadol treedt snel herstel op. Als comedicaatie gebruikt de patiënt celecoxib, paracetamol, nabumeton, prednison, paracetamol, foliumzuur, propafenon, bisoprolol, carbasalaatcalcium, methotrexaat en leflunomide.

### Alert bij ouderen

Tramadol wordt vaak in een vroeg stadium van de pijnbestrijding voorgeschreven, waarbij het zowel wat betreft werking als bijwerkingen niet altijd als opioïde herkend. Ernstige neuropsychiatrische opioïdebijwerkingen, zoals hallucinaties, ontstaan daardoor vaak onverwacht. Bij gebruik van tramadol verdient het aanbeveling vooral bij ouderen alert te zijn op neuropsychiatrische symptomen, in het bijzonder wanneer sprake is van nierfunctiestoornissen of mogelijk interagerende comedicaatie. Het risico op bijwerkingen is het grootst bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging.

Dit risico kan worden verkleind door met een lage dosis te beginnen en deze vervolgens stapsgewijs op te hogen [11] ●

### VERANTWOORDING

J.S. Kabel: apotheker, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

### LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

**L**areb

Deze rubriek *De Bijwerking* wordt geschreven in samenwerking met het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en zal terugkomen in elke Special met een farmacotherapeutisch onderwerp. U weet na het lezen wat u een patiënt kunt adviseren wanneer hij last heeft van de besproken bijwerking. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept de apothekers op om deze veel te blijven sturen. Dit kan via de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## LITERATUUR

- 1 Farmacotherapeutisch kompas 2005. Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2005.
- 2 Brouwers JRB, Delhaas EM. Medicamenteuze behandeling van chronische pijn bij volwassenen. Geneesmiddelenbulletin. 1998;32(10):111-8.
- 3 NHG Formulierium. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap. [www.formulierium.nl/nhgevs/raadplegen/index.php3?tmp\\_searchtekst=a01&plaats=1&zoek=a](http://www.formulierium.nl/nhgevs/raadplegen/index.php3?tmp_searchtekst=a01&plaats=1&zoek=a). Geraadpleegd 24 april 2006.
- 4 Geneesmiddelen Informatieproject. Diemen: College voor Zorgverzekeringen. [www.gipdata-bank.nl](http://www.gipdata-bank.nl). Geraadpleegd 24 april 2006.
- 5 Productinformatie Tramal. [www.cbg-meb.nl/IB-teksten/15509-15510-15511-15512-15513.pdf](http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/15509-15510-15511-15512-15513.pdf). Geraadpleegd 24 april 2006.
- 6 Kabel JS, van Puijenbroek EP. Bijwerkingen van tramadol: 12 jaar ervaring in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149(14):754-7.
- 7 Keeley PW, Foster G, Whitelaw L. Hear my song: auditory hallucinations with tramadol hydrochloride. BMJ. 2000;321:1608.
- 8 Pinkofsky HB, Woodward RA, Reeves RR. Mood alterations and tramadol. Am J Psychiatry. 1996;153(6):843-4.
- 9 Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonist in anaesthesia. Drug Saf. 1998;19(3):173-89.
- 10 Malonne H, Sonet B, Streel B, et al. Pharmacokinetic evaluation of a new oral sustained release dosage form of tramadol. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:270-8.
- 11 Desmeules JA. The tramadol option. Eur J Pain. 2000;4 Suppl A:15-21.