

2018

Tramadol

i almen praksis

FORSKNINGSTRÆNINGSHOLD NR. 36

JANE MARQUART

KRISTIAN SKYTTE ANDERSEN

CHRISTINA RASMUSSEN

VEJLEDER: HANNE NØRGAARD HEJE

TRAMADOL I ALMEN PRAKSIS

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| TRAMADOL I ALMEN PRAKSIS | 2 |
| BAGGRUND | 3 |
| <i>GENERELT</i> | 3 |
| <i>FARMAKOKINETIK</i> | 5 |
| FORMÅL | 6 |
| METODE | 6 |
| <i>JOURNALAUDIT</i> | 6 |
| <i>ORDIPRAX</i> | 6 |
| RESULTATER | 7 |
| <i>JOURNALAUDIT OG DATAANALYSE</i> | 7 |
| <i>ORDIPRAX</i> | 9 |
| DISKUSSION | 10 |
| KONKLUSION | 13 |
| PERSPEKTIVERING | 13 |
| REFERENCELISTE | 15 |
| BILAG 1 | 16 |
| <i>JOURNALAUDITSKEMA</i> | 16 |
| BILAG 2 | 17 |
| <i>ORDIPRAX – P1</i> | 17 |
| <i>ORDIPRAX – P2</i> | 17 |
| <i>ORDIPRAX – P3</i> | 17 |
| <i>ORDIPRAX – Regionerne (standardiseret)</i> | 18 |
| <i>ORDIPRAX – Regionerne (ikke-standardiseret)</i> | 18 |

BAGGRUND

GENERELT

Tramadol blev markedsført i 1995 som et af de første "dual action" præparater. Det er et syntetisk opioid med monoaminerge egenskaber. Tramadol klassificeres ikke som et morfika, da det er et syntetisk opioid, og blev i sin tid markedsført som et "ikke- afhængighedsskabende opioid" (1). Det betegnes som et "svagt opioid" sammen med bl.a. kodein.

Klassifikationen "stærke og svage opioider" er uhensigtsmæssig, da den ofte fejlagtigt fortolkes som om, at de svage opioider er mere sikre at anvende end de stærke, og at dette kan gøre, at barrieren for at opstarte behandling med svage opioider er mindre (2).

Øget fokus på tramadol og mulig afhængighed

I september 2017 offentliggjorde Sundhedsstyrelsen, at der fra 11. sept. 2017 og et år frem, vil være skærpet indberetningspligt for tramadol. Dette vil sige, at alle læger har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger for tramadol. Baggrunden herfor er at få belyst og muligvis klarlagt, hvorvidt der er et afhængighedsskabende potentiale ved tramadol. Lægemiddelstyrelsen har siden godkendelsen af tramadol i midt 90'erne og frem til 15. august 2017 modtaget i alt 49 indberetninger om afhængighed ved tramadol. Det er meget få set i forhold til forbruget af tramadol, og er formentlig underrapporteret. (3).

Gennem de sidste års tid har der fra mediernes side været en del fokus på tramadols afhængighedspotentiale, bl.a. gennem DR TV- dokumentaren fra juni 2017; "Morfinpillens Skyggeside", der stiller spørgsmålstejn ved udmeldingen fra Lægemiddelstyrelsen, at tramadol modsat morfin skulle være minimalt vanedannende. Flere smertelæger afviser i programmet, at tramadol skulle være mindre vanedannende end morfin (4).

SST har i første halvdel af 2017 foretaget en gennemgang af den videnskabelige litteratur af tramadol og afhængighed, og den overordnede konklusion er, at der findes meget lidt evidens for at tramadol skaber afhængighed hos patienter (5). Et studie peger endda på, at der ikke er større risiko for afhængighed af tramadol end ved brug af NSAID præparater (6). Dog tyder det på, at "tramadol ved længere tids brug samt brug til patienter med allerede eksisterende misbrugsproblemer, er afhængighedsskabende eller fastholder patienter i en allerede eksisterende opioidafhængighed" (5).

Generelt ved forbrug af opioider gælder, at den største risikofaktor for *afhængighed* er *varigheden* af opioidforbruget. Risikoen for *misbrug* stiger desuden med *stigende daglig dosis*. Dosis og varighed angives at have større betydning for risikoen for udvikling af afhængighed end andre kendte risikofaktorer som ung alder, tidligere misbrug og psykisk sygdom (7).

På baggrund af ovenstående offentliggjorde SST d. 15. dec. 2017, at alle opioider, med undtagelse af kodein-kombinationspræparater, pr. 1/1-2018 vil blive A§4¹ lægemidler. Dette betyder, at alle opioider bliver særlig overvåget, da de muligvis har euforiserende egenskaber eller er forbundet med risiko for misbrug og afhængighed (9).

¹ (A) - Må kun udleveres én gang efter samme recept, medmindre udleveringen sker i flere mindre portioner ad gangen.

(A§4) - Angiver, at lægemidlet er omfattet af reglerne i "Bekendtgørelse om recepter", §4. Må kun udleveres én gang efter samme recept (8)

Stigende tramadol forbrug i Danmark

Et andet interessant fokusområde for tramadol er, at forbruget er højest i Danmark sammenlignet med øvrige nordiske lande, og at forbruget i Danmark og Norge er steget fra 2010 til 2014, mens det er faldet i Sverige og på Island (fig. 1) (7).

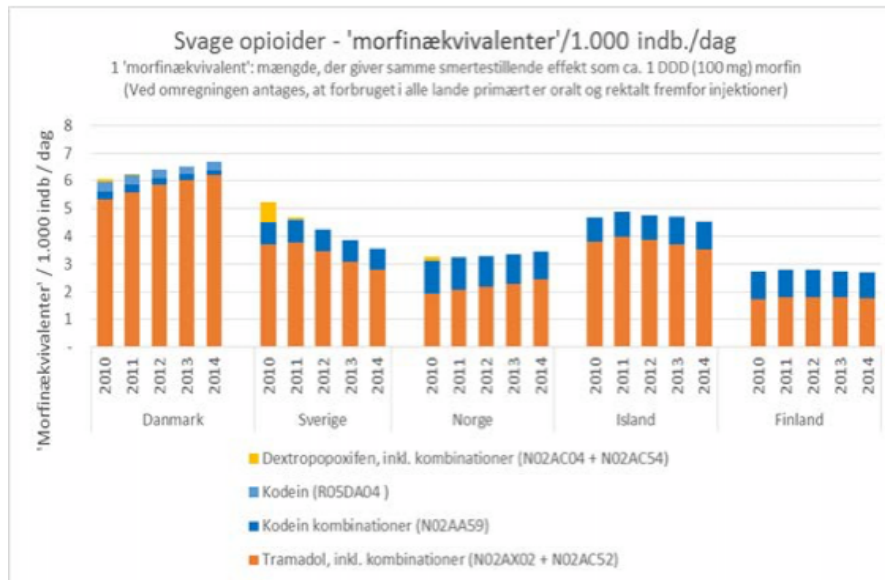


Fig. 1

Således er forbruget fra 2001-2013 af de svage opioider fordoblet i perioden, og antallet af tramadol-brugere steget ca. 70 % (7).

Indtil foråret 2017 var indikationen for tramadol på pro.medicin.dk "lette til moderate smerter". Det blev ændret til "moderate til svære smerter" (8, 10).

Tramadol er det hyppigst benyttede opioid, når man ser på gruppen af langtidsbrugere. Det gælder både i forhold til antallet af brugere og mængdeforbruget. Det er typisk kvinder over 40 år, der benytter tramadol, og det benyttes ofte i lange kroniske smerteforløb².

Godt halvdelen af opioidbrugere i lange kroniske forløb havde i 2013 udelukkende købt "svage opioider" som tramadol eller kodein. Det er vist, at 1/3 af patienter i lange kroniske smerteforløb, der starter med "svage opioider", senere i forløbet køber "stærke opioider" (7).

Der menes at være en sammenhæng mellem kroniske smerter og stigende alder, især hos kvinder. Der er desuden en sammenhæng mellem kronisk smerte og det at være fraskilt, separeret eller enke/enkemand, samt at have mindre end ti års uddannelse og højt BMI.

Herudover er opioidforbruget størst blandt individer med kronisk sygdom³ og psykisk lidelse. Det samlede forbrug i disse 2 grupper er større end opioidforbruget hos kræftpatienter (7).

² defineret som et forløb, hvor samme person har købt opioider flere gange med mindre end 4 måneder mellem hvert køb og hvor deres forløb strækker sig over mere end 6 måneder

³ hjertekar-sygdom, KOL, sukkersyge

Hvad siger retningslinjerne?

Sundhedsstyrelsen har lavet nationale kliniske retningslinjer på specifikke områder inden for smertebehandling, og de udgav i 2015 en Nationale Klinisk Retningslinje med titlen: "Udredning og behandling/rehabilitering af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet".

Der findes dog ikke på nuværende tidspunkt en overordnet national behandlingsvejledning for kroniske smertepatienter, men regionale instrukser findes. Region Midtjylland har således udfærdiget en lomme-manual for smertebehandling.

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen anfører i 2013 en række anbefalinger i Den Nationale Rekommandationsliste (NKR). Her anbefales det bl.a., at så vidt muligt bør vælges et depotpræparat ved behandling af kroniske smerter (7).

FARMAKOKINETIK⁴

Tramadol virker efter metabolisering på samme receptor som andre opioider, men påvirker også serotonin- og noradrenalin-niveauet i hjernen, og giver dermed en central modulering af smerten. Disse monoaminerge egenskaber svarer til serotonin-noradrenalin genoptagelses hæmmernes (SNRI). Tramadol er et prodrug og metaboliseres i CYP-systemet i leveren til metabolitten, O-desmetyltramadol(M1), som er ansvarlig for den primære effekt på μ -opioid receptoren. Der dannes flere andre metabolitter, både aktive og inaktive, men det er primært prodrug'et tramadol, som har SNRI-egenskaberne og metabolitten M1, som har den opioide effekt.

80% af tramadol metaboliseres af CYP2D6, som kun udgør 1-5% af leverens samlede CYP-indhold. Der er stor fænotypisk variation i både indhold og effekt af CYP2D6 imellem forskellige individer og etniske grupper. Det er således muligt at inddele patienter i poor- (PM), intermediate- (IM), extensive- (EM) og ultra-metabolizers(UM), hvor helt ned til 3% af tramadol metaboliseres til M1 af PM, 63% af EM og 86% af UM (11).

Serotonerge bivirkninger kan ses under tramadol behandlingen, og ved seponering kan ses serotonin- withdrawal symptomer. Sjældent, men alvorligt, kan serotonergt syndrom⁵ forekomme med neuromuskulær og autonom hyperaktivitet. Mildere tilfælde ligner morfika abstinenser med tremor, diarre og takykardi. Risikoen for serotonergt syndrom øges ved kombinationsbehandling med andre serotonergt virkende medikamenter.⁶

Andre problemer kan være interaktioner med en række medikamenter som metoclopramid, fluoxetin og paroxetin, der kan påvirke CYP2D6, således at en EM f.eks. metaboliserer lige så dårligt som en PM. Tramadol sænker desuden krampetærsklen, både hos patienter med og uden tidligere krampetilfælde.

Tramadol og dets metabolitter udskilles primært renalt.

⁴Afsnittet bygger på (1)

⁵ kramper, uro, hyperrefleksi, hallucinationer, delirium og/eller bevidsthedspåvirkning

⁶ SSRI, SNRI, TCA, triptaner, anipsykotica, antiapileptika, antiparkinson, MAO-hæmmere, amfetamin, ecstasy og LSD

FORMÅL

Opgavens formål er, på baggrund af ovenstående, at belyse:

- 1) hvor meget tramadol udskrives i almen praksis
- 2) i hvor høj grad bliver der lagt plan for behandling- og seponering af tramadol. Herunder om der tages højde for anden fast medicin og komorbiditet?

METODE

Opgaven er et kvalitetsudviklingsprojekt, og den består således primært af en journalaudit i vores tre uddannelsespraksis. Vi har på *ordiprax.dk* undersøgt udskrivningsmønstret for tramadol for hver enkelt af vores praksis og sammenlignet med øvrige praksis i Region Midt. Desuden er disse data sammenholdt med de øvrige regioner.

Vi har søgt litteratur til baggrundsafsnittet og til perspektivering.

JOURNALAUDIT

Vi udformede et journalauditskema (bilag 1) til indsamling af data og til brug for efterfølgende analyse. Dette blev dannet ud fra diskussion i gruppen, hvad vi fandt relevant i forhold til at besvare vores forskningsspørgsmål.

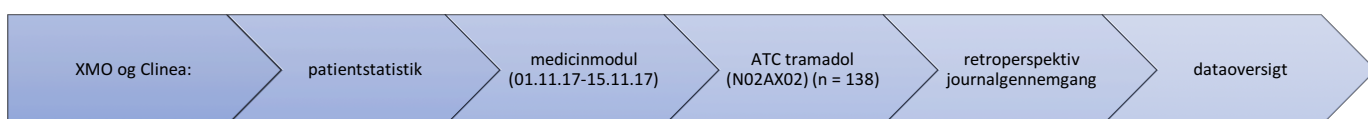
Vi arbejder med forskellige programmer⁷ i klinikkerne, men fælles er, at fremsøgning af patienter er gjort ved at anvende *statistik* over patienter. Herefter valgte vi *medicinmodulet*. For at få en rimelig gruppe af patienter uden den blev for overskuelig, valgte vi en *fælles given periode på 2 uger*⁸.

Efter valg af given periode søgte vi på *ATC kode* for tramadol⁹, for at finde de patienter, som i den angivne periode, havde fået udskrevet recept på tramadol.

Herefter har vi hver især retrospektivt gennemgået journaler og medicinkort (FMK) på de fremsøgte patienter og indført data i journalauditskemaet (auditproces se fig. 2).

Data for alle tre¹⁰ praksis er samlet i én fælles dataoversigt (tabel 1). Vores data er opgjort i mg., mens data i Ordiprax er opgjort i DDD.

Fig. 2, journalauditproces



ORDIPRAX

Vi brugte *Ordiprax* (12) til at få overblik over *hvor meget* tramadol der udskrives fra almen praksis samt til at vurdere *udskrivningsmønstret*. Vi søgte de nyeste data for tramadolforbruget, som var fra 2. kvartal 2017.

⁷ XMO, Clinea

⁸ 01.11.17 - 15.11.17

⁹ ATC-kode for tramadol er **N02AX02**, N02AJ13, N02AX52 og N02AX02

¹⁰ P1-Herning, P2-Ans, P3-Viborg

For at kunne gøre ovenstående er der anvendt ydernummer og log-in for hver vores praksis. Efter log-in vælges *kurver* nederst på siden under *valgbare moduler*. Der fremkommer herefter søgeoversigt med felterne *ATC-niveau*, *ATC-kode* og *type*. De udfyldes,¹¹ og der vælges *vis diagram*. Der kan efterfølgende vælges mellem en kurve eller tal- tabel (bilag 2). Når der skal søges for alle regionerne logger man ikke ind. Cirka midt på forsiden vælges *Regioner* og herefter at fremgangsmåden den samme som før beskrevet.

RESULTATER

JOURNALAUDIT OG DATAANALYSE

Ved fremsøgning af patienter i hver vores uddannelsespraksis, som beskrevet under metode, fandt vi samlet 138 patienter (n = 138) for perioden 01.11.17-15-11.17.

Alle patienter er inkluderet, da vi antog, at enhver patient kunne tænkes at bidrage til et mønster i ordinationerne, hvilket vi jo netop gerne vil belyse.

Data fremgår af *tabel 1* samt beskrives nedenfor.

Hvem?

Vi fandt, at den gennemsnitlige alder for brug af tramadol var 57.6 år for mænd og 59.6 år for kvinder. Vi fandt desuden, at der var flest kvinder, der brugte tramadol, således en kønsfordeling på 37% mænd og 63% kvinder.

Fast eller pn?

Der var flest som fik fast tramadol, omtrent ligeligt fordelt på *fast kortidsvirkende* 38% og *fast retard* 34%. Det vil sige cirka 72% af tramadolbrugerne tog tramadol som fast smertestillende behandling. En del af disse tog ekstra tramadol ved behov¹². Der er 28% som alene tog tramadol ved behov.

Indikation

Den primære indikation for at anvende tramadol var *kroniske non maligne smerter* med 69%. I 29% af tilfældene var indikationen *akutte smerter* og kun i 2% af tilfældene var indikationen *maligne smerter*.

Varighed

53% af patienterne blev behandlet med tramadol i mere end 12 måneder. Behandlingsvarigheden for de resterende var fordelt nogenlunde ligeligt mellem de angive tidsintervaller¹³ med 13-17%.

Ordinerende læge og opfølgende plan

Det var overvejende egen læge¹⁴, 78%, der initialt ordinerede tramadol behandlingen. 11% var påbegyndt behandling på hospitalet, og 2% var opstartet via vagtlægen¹⁵

Vi fandt, at der var lagt plan for- eller været nævnt opfølgning hos 14% af patienterne.

Andet medicin

Cirka 40% af patienterne fik SSRI/SNRI eller andre præparater med serotonerg virkning¹⁶ sammen med tramadol. 14% fik behandling med andre opioider samtidig med tramadol.

¹¹ ATC- niveau 5, ATC-kode N02AX02 og type DDD/1000 patienter standardiseret (for alder og køn).

¹² For P1 og P3 var der i alt 8 patienter der fik *både* fast tramadol og PN tramadol. Data er ikke muligt at opgøre for P2.

¹³ 0-1 mdr., >1-3 mdr., >3-12 mdr.

¹⁴ defineres som *klinikkens* læger.

¹⁵ Hos 9% var det ikke muligt at identificere ordinerende læge

¹⁶ TCA, gabapentin, lyrica, ADHD medicin, andre antipsykotika.

Komorbiditet

Det var overvejende patienter med kronisk sygdom¹⁷, i alt 68%, der fik tramadol. Patienter med psykisk sygdom udgjorde en andel på 25%.

Knap 5%¹⁸ havde erkendt aktivt/tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

| Karakteristik | P1 (n = 40) | P2 (n = 49) | P3 (n = 49) | Total (n = 138) |
|---|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| Køn | | | | |
| - mand | 17 (42.5%) | 19 (39%) | 15 (30.6%) | 51 (37%) |
| - kvinde | 23 (57.5%) | 30 (61%) | 34 (69.4%) | 87 (63%) |
| Alder i år (gennemsnit) | | | | |
| - mand | 62,5 | 56.3 | 54.0 | 57.6 |
| - kvinde | 60,8 | 59.6 | 58.6 | 59.6 |
| Dosis (mg/døgn) | | | | |
| PN, korttidsvirkende | 7 | 16 | 15 | 38 (28%) |
| - 50-200 | 6 | 15 | 12 | 33 (24%) |
| - >200 | 1 | 1 | 3 | 5 (3%) |
| Fast, korttidsvirkende ¹ | 20 | 21 | 12 | 53 (38%) |
| - 50-200 | 16 | 9 | 9 | 34 (25%) |
| - >200 | 4 | 12 | 3 | 19 (14%) |
| Retard | 13 | 12 | 22 | 47 (34%) |
| - 100-200 | 9 | 5 | 16 | 30 (22%) |
| - >200-400 | 3 | 7 | 6 | 16 (12%) |
| - >400 | 1 | 0 | 0 | 1 (0.7%) |
| Primær indikation | | | | |
| - Akut ² | 9 | 13 | 18 | 40 (29%) |
| - Kronisk non malignt ³ | 29 | 36 | 30 | 95 (69%) |
| - Cancer | 2 | 0 | 1 | 3 (2%) |
| Behandlingsvarighed (mdr.) | | | | |
| - 0-1 | 2 | 15 | 5 | 22 (16%) |
| - >1-3 | 4 | 2 | 12 | 18 (13%) |
| - >3-12 | 9 | 5 | 10 | 24 (17%) |
| - >12 | 25 | 27 | 21 | 73 (53%) |
| Ordinerende læge | | | | |
| - Egen | 35 | 31 | 41 | 107 (78%) |
| - Hospitalslæge | 4 | 8 | 3 | 15 (11%) |
| - Vagtlæge | 1 | 1 | 1 | 3 (2%) |
| Plan for opfølgning⁴ | | | | |
| - ja | 3 | 11 | 6 | 20 (14%) |
| - nej | 37 | 38 | 43 | 118 (86%) |
| Fast medicin, risiko for serotoninergt syndrom | | | | |
| - SSRI/SNRI, mirtazapin | 9 | 11 | 8 | 28 (20%) |
| - andre ⁵ | 10 | 1 | 17 | 28 (20%) |
| Fast medicin, anden | | | | |
| - Svage analgetika ⁶ | 37 | 34 | 37 | 108 (78%) |
| - Andre opioider ⁷ | 3 | 11 | 5 | 19 (14%) |
| - Sovemedicin/beroligende | 12 | 2 | 3 | 17 (12%) |
| Komorbiditet | | | | |
| - Psykisk ⁸ | 12 | 14 | 9 | 35 (25%) |
| - Kronisk ⁹ | 34 | 23 | 37 | 94 (68%) |
| - Alkoholoverforbrug ¹⁰ | 2 | 2 | 2 | 6 (4%) |
| - Stofmisbrug | 0 | 1 | 0 | 1 (0.7%) |

Tabel 1, dataoversigt

¹ Ved både fast OG PN tradolan, tælles de med i kategorien F eller R og ikke i PN. For P1 og P3 var det i alt 8 patienter. Data er ikke muligt at opgøre for P2.

² Hvis primær indikation var akut nyopståede smerter

³ Hvis primær indikation var vedvarende (>3 mdr.) smerter

⁴ Svares både ja hvis der er nævnt opfølgning eller hvis der er aftalt tidspunkt/lagt plan

⁵ TCA, gabapentin, lyrica, ADHD medicin, andre antipsykotika.

⁶ Paracetamol, NSAID

⁷ Herunder forskellige adm. former

⁸ Stress og akut belastningsreaktion er ikke medtaget

⁹ Stofskifte lidelse, DM, KOL, Bevægeapparatsklager, osteoporose, hjerte-karsygdom, nyre- og tarmlidelser

¹⁰ nuværende og tidligere

¹⁷ Stofskifte lidelse, DM, KOL, Bevægeapparatsklager, osteoporose, hjerte-karsygdom, nyre- og tarmlidelser

¹⁸ alkoholoverforbrug 4%, stofmisbrug 0.7%

ORDIPRAX

På ordiprax.dk søgte vi de nyeste tilgængelige data for tramadol forbruget, som var fra 2.kvartal 2017.

Antal patienter tilknyttet hver vores praksis fremgår også af ordiprax.dk, og er for P1: 8271 ptt., P2: 6031 ptt. og P3: 7226 ptt.

Af kurve/tabel på ordiprax.dk (Ordiprax grafer, bilag 2). fremgår det hvor meget tramadol, der blev udskrevet i den givne periode for hhv. vores praksis og alle regionerne.

Tallene er indført i *tabel 2*.

Værdierne er angivet som DDD/1000 standardiseret¹⁹ for alder og køn.

Det ses, at DD/1000 for tramadol i Region Midt ligger på 890,56 og dermed lige under gennemsnittet for hele Danmark. Hovedstaden ligger lavest på 750 DDD. Forbruget af tramadol i Region Midt er i absolutte tal lige omkring gennemsnittet for hele Danmark, mens det er det næstlaveste af de 5 regioner (ordiprax grafer, bilag 2).

På Ordiprax sammenlignes forbruget i den enkelte praksis med forbruget i regionen. Her ses det at P2 ligger højest af de tre praksis, lige over 75 percentilen med ca. 1150 DDD. P1 og P2 ligger under regionsgennemsnittet, og er på kurven placeret i midterste fraktil (25-75% fraktilen).

| Praksis ²⁰ | Antal (DDD/1000, standardiseret) |
|------------------------|-------------------------------------|
| P1 | 732,30 |
| P2 | 1133,40 |
| P3 | 786,20 |
| Gennemsnit (P1, P2,P3) | 883,77 |
| Region midt | 890,56 |
| Danmark | 894,67²¹ |

Tabel 2

¹⁹ DDD: "Defineret Døgn Dosis er en mængdeenhed, der benyttes til sammenligning af lægemiddelforbrug. DDD fastsættes ud fra en antaget gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis pr. døgn for en voksen person, som får lægemidlet på dets hovedindikation." For tramadol er det 300 mg. Tallet beskriver altså hvor mange doser a' 300 mg., der udskrives pr. 1000 borger, for vores data pr. kvartal. "En DDD er således en statistisk måleenhed og afspejler ikke nødvendigvis den faktiske dosis, som gives til en patient på en bestemt indikation (7)

²⁰ P1-Herning, P2-Ans, P3-Viborg

²¹ ikke køns- og aldersstandardiseret (12, bilag 2).

DISKUSSION

Problemer og udfordringer ved dataindsamling/-analyse.

Vores journalaudit på 14 dage er et udsnit i en tilfældig periode. Vi antager, at der ikke er årstidsvariation i udskrivelsen af tramadol, og anser således perioden for repræsentativ for hele året. Vi optalte alle de patienter, der i et tilfældigt tidsrum, fik udskrevet recept på tramadol, og vi tillader os derfor også at antage, at vi kan ekstrapolere på vores fund til at være gældende for hele praksis. Vi har data for 3 forskellige praksis, hvilket bidrager til at udligne evt. variationer i den demografiske sammensætning. 2 af praksis er bypraksis og den 3. er landpraksis, men alle tre er beliggende i den midtvestlige del af Region Midt, som formentlig har en anderledes demografi end eksempelvis den østlige del af regionen (Aarhus).

Vi har hovedsageligt valgt at tolke på de samlede resultater og ikke sammenligne de tre praksis indbyrdes, da det vil overskride rammerne for denne opgave.

Seneste data fra Ordiprax er fra 2. kvartal 2017, mens vores data er indhentet i 4. kvartal 2017. Det ses af data for tidligere kvartaler, at tallene har været nogenlunde stabile og vi tillader os derfor at antage, at forbruget siden da har været stabilt. Dog kan debatten i medierne i 2017 muligvis allerede have haft en indvirkning på udskrivningsmønstret, og der er derfor en risiko for, at data fra vores praksis viser et lavere forbrug end det, vi ville have fundet ved en journalaudit i 2. kvartal 2017.

Da vi ikke har kunnet finde præcise tal for, hvor mange patienter, der fik tramadol på lands- og regionsniveau, har vi ikke kunnet udregne en præcis daglig dosis (i mg./patient). Det har derfor ikke været muligt at sammenligne vores data direkte med data fra Ordiprax, som er opgivet i DDD/1000 borgere. De tal (mg. tramadol/patient), vi har kunnet regne os frem til har været forholdstal, som i virkeligheden har givet den samme information som DDD/1000. Vi tænker desuden, der kan være flere usikkerheder i en gennemsnitlig værdi (opgivet i mg./patient/år); forbruget hos den enkelte patient kan være højt nogle perioder og lavt i andre, nogle patienter kan have meget højt forbrug og andre et meget lavt.

Vi har kunnet udlede mange interessante informationer fra udskrivningsmønstret og tænker, at dette i bund og grund er mere interessant end det gennemsnitlige forbrug.

I den endelige dataoversigt er kategorien *antal genudskrivinger og effekt* udgået. Den første, da vi har tolket kategorien forskelligt og talt samme på forskelligt vis. De forskellige IT-programmer viser også genudskrivinger forskelligt, hvilket vanskeliggør optælling. Der var dog en tendens til at recepter ofte blev automatisk fornyet af sekretærer og sygeplejersker.

Den sidstnævnte kategori, *effekt*, var simpelthen ikke mulig at svare på, da vi ikke havde gjort os klart, på hvilke parametre *effekten* skulle måles.

Brug af tramadol

Det høje og- indtil nu- stigende forbrug af tramadol kan have flere årsager. Dels benyttes tramadol som alternativ til behandling med NSAID-præparater i behandlingen af kroniske smerter, da NSAID har vist sig at kunne have alvorlige bivirkninger ved langvarigt brug. Desuden findes tramadol som depotpræparat i modsætning til anden smertestillende medicin som f.eks. kodein.

Tramadol har indtil nu været betegnet som et "svagt opioid", hvilket nok har gjort, at mange læger har tænkt at det var mere "sikkert" og knap så "bivirknings farligt" som stærke opioider. Dette stilles der nu, af flere smertelæger, spørgsmålstegn ved. Sammen med øget indberetningspligt og ændringen af tramadol til et A§4 præparat, kunne man forvente at tramadol forbruget evt. vil falde igen over de næste år. Desuden vil det øgede fokus måske også øge interessen for forskning på området så mere viden om bl.a. afhængighed kan dokumenteres.

Et andet aktuelt fokus er evt. *misbrug* af tramadol, som man måske ikke tidligere har været særlig opmærksom på. Tramadol benyttes på det illegale marked, hvilket i øvrigt også er en god indikator for, om stoffet er afhængighedsskabende. Det er det 3. hyppigst misbrugte opioid i USA (10). Af vores data fremgår det, at "kun" 0.7% havde et erkendt/tidligere stofmisbrug (narkotika). Vi ved dog ikke, om denne gruppe reelt er større, qua et iatrogen betinget tramadolmisbrug. 14% får anden morfika. Dette tal burde være 0%, da tramadol efter metabolisering virker på opioid receptoren. Et andet interessant aspekt er, at 8-10% af befolkningen er poor metabolizers (PM) tramadol, er det ikke muligt at sige, hvor stor smertestillende effekt en given patient vil få af en anbefalet standarddosis²² tramadol. Ved manglende effekt øges tramaldosis måske og risikoen for serotonerge bivirkninger ved PM, fremfor god smertelindring, må være relativ stor, da stoffet i større grad forbliver uomodnet i blodet.

Af vores data så vi en overraskende stor del af patienterne i behandling med medikamenter, som også har indvirkning på det serotonerge system i hjernen.

40% af vores patientgruppe fik medikamenter, som har en velkendt virkning på det serotonerge system. Disse må derfor have yderligere øget risikoen for serotonergt syndrom. Denne gruppe af patienter var større, end vi havde forventet. Kombinationen (tramadol-psykofarmaka) er ikke kontraindiceret, men man bør være ekstra opmærksom på at følge patienterne regelmæssigt for serotonerge bivirkninger.

Dette understøtter yderligere vigtigheden af fokus på opfølgende planer for tramadol patienterne i almen praksis.

Vores data viser stort set samme køn og aldersfordeling som den øvrige litteratur beskriver (7). Således finder vi, at det er langt flest kvinder der anvender tramadol, 63 %, og gennemsnitsalderen for patienterne i tramadol behandling var henholdsvis 57.6 år for mænd, og 59.6 år for kvinder. Ældre patienter har større risiko for nyrefunktionspåvirkning og dermed også forlænget udskillelse af tramadol samt øget risiko for bivirkninger. Den ordinerende læge bør også være opmærksom på dette.

Vi fandt at 68 % havde anden somatisk kronisk lidelse. Herudover havde 25 % en psykisk lidelse. Der er således en stor andel af tramadol brugerne, som har komorbiditet. Udover at de har øget risiko for bivirkninger grundet polyfarmaci og medikamentelle interaktioner, er de typisk også mere sårbare patienter, ofte med ringe egen omsorg. De burde i forvejen blive fulgt hos egen læge med årskontroller, og man kunne derfor foreslå at årskontrollerne (typisk for KOL, DM eller hypertension) også kunne indeholde en revurdering af tramadol behandlingen, eller at receptfornyelse kun kunne foretages ved fremmøde. Dette kan måske bidrage til at flere patienter, end de 14 % vi så, får en opfølgende plan for deres tramadol behandling.

²² jf. pro.medicin.dk

Udskrivningsmønster

Forbruget af tramadol i vores tre praksis ligger enten på gennemsnittet eller over. Alle tre praksis er fra midterste- eller vestlige del af Region Midt, de to er by- og den ene landpraksis. Forbruget i bypraksis var markant lavere end i landpraksis. Der kan naturligvis være tale om en statistisk tilfældighed, da kun tre praksis sammenlignes. Tallene fra Ordiprax er alders- og kønsstandardiserede, så alder og køn som forklaring skulle være udelukket. En forklaring kan være, at en større andel af patienterne har manuelt arbejde og derfor større risiko for bevægeapparatsrelaterede smerter end patienter fra byen. Den demografiske sammensætning kan også spille en rolle; højere uddannelsesniveaue og højere indkomst i byen kan måske hænge sammen med mindre forbrug af smertestillende medicin. Udskrivelsesmønstret i den enkelte praksis og ved den enkelte læge, kan også spille en rolle. Under journalaudit viste data, som vi har valgt ikke at inkludere i denne opgave²³, at mange recepter automatisk blev fornyet af sekretærer og sygeplejersker eller ved elektronisk anmodning på klinikens hjemmeside fra patienten. Hvis dette foregår ukritisk, må der også være stor risiko for overdosering, langtidsbehandling og uønskede bivirkninger.

Hvis man ser på landsplan, er det bemærkelsesværdigt, hvor lidt tramadol, der udskrives i Hovedstaden. Det er svært at forklare, om det skyldes færre smertepatienter, andre udskrivningsvaner hos lægerne, lokale uddannelses- og informationstiltag eller om der bruges stærkere smertestillende præparater. En systematisk søgning på ordiprax.dk på øvrige smertestillende medikamenter, vil kunne hjælpe til at forklare dette.

Som tidligere nævnt, fremgår det af vores data, at det kun er hos 14 % af patienterne, der i journalen er lagt en klar plan for den videre behandling. Dette på trods af, at det i 78% af tilfældene er egen læge, der primært har ordineret behandlingen. Det er ud fra journalnotaterne ikke muligt at sige, om der findes en mundtlig aftale mellem læge og patient. Risikoen ved at aftalerne ikke fremgår tydeligt af journalen er, at f.eks. behandling af en akut smertetilstand kan fortsætte længere end tilsigtet og medføre fysisk og psykisk afhængighed samt risiko for seponerings symptomer.

Vi beskrev tidligere, at risikoen for *misbrug* af opioider stiger med stigende døgndosis. Vi kan se, at der er en tendens til at de praktiserende læger overholder de anbefalede²⁴ døgndoser. Vores data viser således, at for patienter kun i *PN* behandling fik 87% 50-200 mg. tramadol dagligt, og 13% fik mere end 200 mg. tramadol dagligt. For patienter i *fast korttidsvirkende* behandling fik 64% 50-200 mg. tramadol dagligt, og 36% fik mere end 200 mg. tramadol dagligt. For patienter i *fast retard* behandling fik 64% 100-200 mg. tramadol dagligt, 34% fik 200-400 mg. tramadol dagligt, og 2% fik mere end 400 mg. tramadol dagligt²⁵ (tabel 3).

²³ data er udgået grundet vi ikke talte ens op samt forskelle på registrering i de forskellige computer systemer.

²⁴ pro.medicin.dk

²⁵ Anbefalet max. dosis på 400 mg. tramadol svarer til 1,33 DDD

| Daglig dosis | |
|----------------|----------|
| PN (n = 38) | Andel |
| - 50-200 mg. | 33 (87%) |
| - >200 mg. | 5 (13%) |
| F (n = 53) | |
| - 50-200 mg. | 34 (64%) |
| - >200 mg. | 19 (36%) |
| R (n = 47) | |
| - 100-200 mg. | 30 (64%) |
| - >200-400 mg. | 16 (34%) |
| - >400 mg. | 1 (2%) |

Tabel 3

Daglig døgndosis, fordelt på intervaller og type ordination. 400 mg. er max. anbefalede dosis, både for korttidsvirkende og retard (ref).

Til gengæld stiger risikoen for *afhængighed* også med behandlingsvarigheden (7). Her tænker vi, at der er plads til forbedring i almen praksis. Af vores data fremgår det, at 53% behandles i mere end 12 mdr. Der må kunne forventes en reduktion i behandlingsvarigheden, såfremt der f.eks. blev mere fokus på opfølgning af iværksat behandling, og på hvordan recepter fornyes.

KONKLUSION

Vi kan konkludere, at der i DK blev udskrevet 894.67 DDD tramadol/1000 indbyggere i 2. kvartal 2017. Gennemsnittet i vores 3 praksis lå i 2. kvartal af 2017 på 883,77 DDD tramadol/1000 indbygger pr. kvartal. Dette er således under landsgennemsnittet, men svarer til gennemsnittet for Region Midt (890,56 DDD tramadol/1000 indbygger pr. kvartal).

Vi fandt, at størstedelen af tramadolbrugerne var kvinder (63 %), og gennemsnitsalderen var knap 60 år for begge køn. Dette stemmer overens med den øvrige litteratur.

78 % af tramadol forbruget blev ordineret af egen læge, typisk til kroniske nonmaligne smerter (68 %). Vi fandt, at egen læge overholder anbefalede døgndosis.

Umiddelbart ses, at der i ringe grad tages højde for komorbiditet, da 68 % af tramadolbrugerne havde kronisk somatisk komorbiditet og 25 % havde en psykisk lidelse. Dette stemmer også overens med den øvrige litteratur på området.

Kun knap 5 % af tramadolbrugerne havde erkendt/tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

14 % af alle tramadolbrugerne fik andet opioid samtidig med tramadolbehandling.

40 % fik andre medikamenter udover tramadol med velkendt virkning på det serotonerge system, hvilket øger risikoen for serotonergt syndrom.

På trods af ovenstående var der kun journalført opfølgende plan i 14 % af tilfældene, hvilket ikke er meget, når man ved, at risikoen for afhængighed og evt. misbrug øges med dosis- og behandlingsvarighed.

PERSPEKTIVERING

Præparatvalg

Vi foreslår, at såfremt der er indikation for langvarig smertebehandling af nonmaligne smerter, bør man vælge morfin fremfor tramadol. Morfin er et rent stof, der virker på samme receptor som tramadol og men har mindre risiko for interaktioner. Der er desuden ikke samme kendte genetiske forskel i metaboliseringen.

Af vores data fremgår det, at omtrent lige mange i fast behandling får korttidsvirkende, 38%, som depotbehandlingen, 34%. Såfremt man alligevel finder indikation for fast tramadol behandling, mener vi, at patienternes faste tramadol behandling bør omlægges til behandling med retard tramadol.

Såfremt der ikke er effekt ved opstart af tramadolbehandling eller ved dosisøgning, bør man skifte til et andet præparat, da pt. kan være *poor metabolizer* (PM) og dermed have ringe smertestillende effekt af tramadol og tilmed have øget risiko for bivirkninger.

Tramadol i almen praksis

Uanset valg af tramadol præparat er det opsigtsvækkende, at kun 14 % af patienterne i flg. vores data har en skriftlig plan for opfølgning, på trods af at det er egen læge, der opstarter behandlingen.

Meget tramadol genudskrives formentlig ved sekretær eller sygeplejerske, nok i mange tilfælde ukritisk uden fremadrettet plan.

Der vil formentlig i højere grad komme øget fokus på udskrivning af tramadol, grundet ændret udleveringsstatus fra et A- til et A§4 præparat samt skærpet indberetningspligt. Vi mener, at det er en god mulighed for de praktiserende læger, at diskutere i den enkelte praksis, hvorledes man fremadrettet vil forholde sig til tramadol forbrug og fornyelse af recepter.

Fokus på tramadol forbruget kan f.eks. øges ved kronikernes årskontroller, da vi jo så, at en stor andel af tramadolbrugerne også er somatisk kronisk syge. Man kan desuden tilbyde den kroniske smertepatient årskontrol specifikt for kroniske smerter.

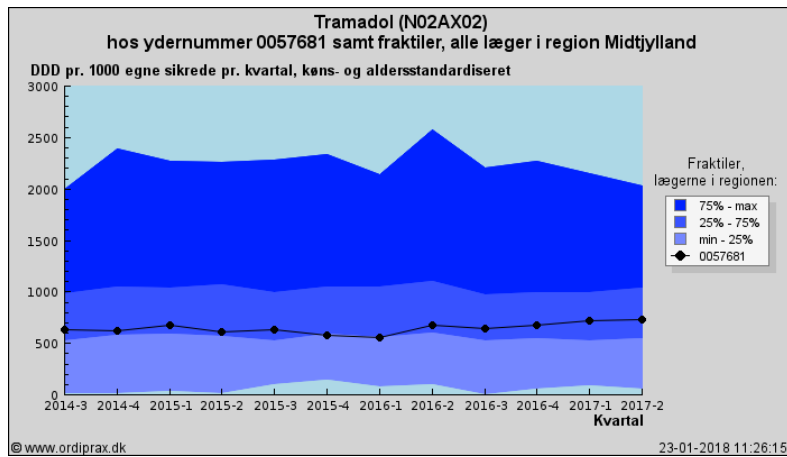
Vi foreslår, at man i hver enkel praksis ensretter journalføringen ved f.eks. at indføre en frase, som kan ligge som et flydenotat øverst i tramadolforbrugernes journal. Herved skal der tages stilling til, om der er effekt af behandlingen, behandlingsvarigheden, evt. komorbiditet og polyfarmaci.

REFERENCELISTE

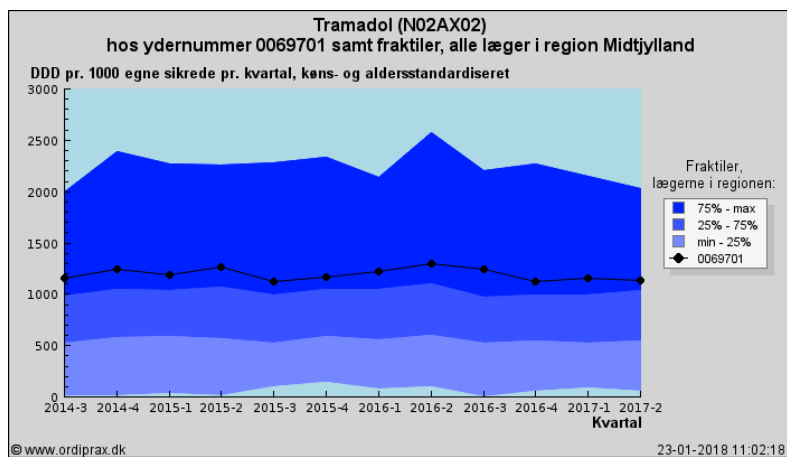
- 1) Karen Miotto, Arthur K Cho, Mohamed A Khalil, Kirsten Blanco, Jun D Sasaki, Richard Rawson; *Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism and Misuse; Anesthetic Clinical Pharmacology*; 2017
- 2) Lona Christrup og Eva Aggerholm Sædder; *Potentielle farmakologiske konsekvenser som følge af udviklingen i forbruget af opioider i Danmark*; Ugeskriftet; 2017
- 3) Lægemiddelstyrelsen; *Skærpet indberetningspligt, sept. 2017*:
<https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/skaerpet-indberetningspligt-for-tramadol>
- 4) DR.dk; *Morfinpillens skyggeside, 2017*:
<https://www.dr.dk/tv/se/afhaengighed-morfin-1-dr2dokumentar-2017/-/danskere-fanget-i-pille-helvede>
- 5) Lægemiddelstyrelsen, *nyhedsbrev side 5; sept. 2017*:
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/nyt-fra-laegemiddelstyrelsen/~media/37BA84EB45434059B5C95288AC5CFE4B.ashx>
- 6) Edgar H Adams, Scott Breiner, Theodore J Cicero, Anne Geller, James A Inciardi, Sidney H Schnoll, Edward C Senay, George E Woody; *A Comparison of the Abuse Liability of Tramadol, NSAID and Hydrocodone in Patients with Chronic Pain*; *Journal of Pain and Symptom Management*; 2006
- 7) Sundhedsstyrelsen; *Kortlægning af Opioidforbruget I Danmark*; 2016:
<https://www.sst.dk/da/Feeds/~media/69913B827BAA4850A9A70E0CF76CB305.ashx>
- 8) Pro.medicin.dk
- 9) Lægemiddelstyrelse, *udleveringsstatus; dec. 2017*:
<https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/tramadol-og-andre-opioider-aendrer-udleveringsstatus>
- 10) *Lægedage; Debat om tramadol og medicinsk cannabis 13:15-15.45; nov. 2017*
- 11) Kirchheiner et Al; *Effects of the CYP2D6 geneduplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol*; *J clin. psychopharmacol*; 2008
- 12) Ordiprax.dk

BILAG 2

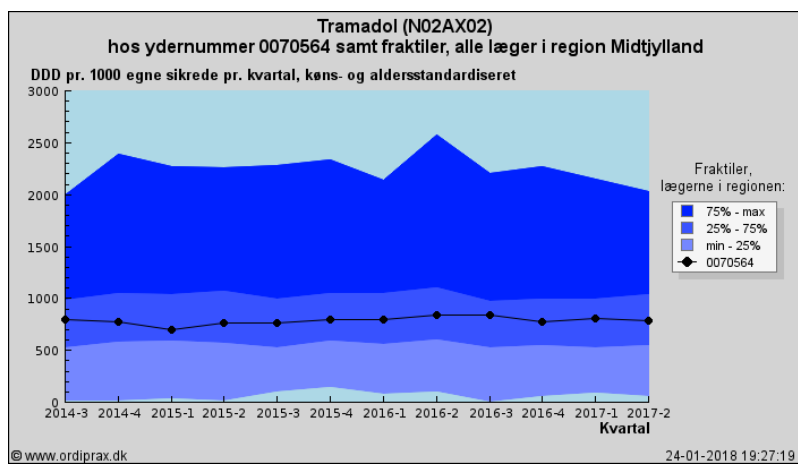
ORDIPRAX – P1



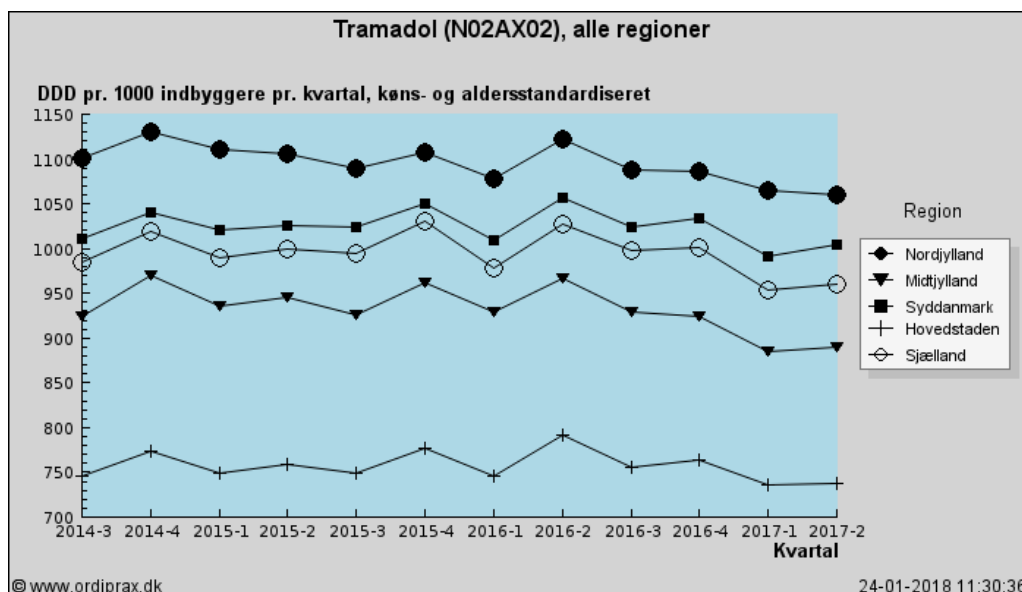
ORDIPRAX – P2



ORDIPRAX – P3



ORDIPRAX – Regionerne (standardiseret)



ORDIPRAX – Regionerne (ikke-standardiseret)

