

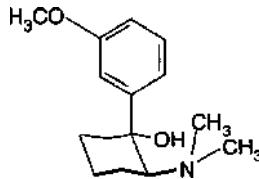
Tramadol

Synonyma:

(±)-trans-2-(Dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl)-cyclohexanolhydrochlorid
N,N-Dimethyl-N-[2-hydroxy-2-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]methylamin

Chemische Formel:

$C_{16}H_{25}NO_2$

**Beschaffenheit:**

MG: 299,8; Schmelzpunkt 182°C;
weißes, kristallines, geruchloses Pulver von bitterem Geschmack; leicht wasserlöslich; $pK_a = 8,3$; pH einer wässrigen Lösung (1 g in 100 ml Wasser) = 5,4.

Verwendung:

Starke bis mittelstarke akute oder chronische Schmerzzustände sowie bei schmerzhaften diagnostischen Gegenanzeigen:
akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen.

Vorkommen:

Amadol® (TAD)
TRADOL-PUREN® (Isis Puren)
Trama-BASF® (BASF Generics)
Tramabeta (betapharm)
Tramadol (Heumann)
Tramadol AL (Aliud Pharma)
Tramadol AWD (Arzneimittelwerk Dresden)
Tramadolor® (Hexal)
Tramadol-ratiopharm® (ratiopharm)
Tramadol Stada® (Stada)
Tramadol Tabs Lichtenstein (Lichtenstein)
tramadol von et (et-Arzneimittel)
Trama-Dorsch® (Nycomed)
Tramadura® (durachemie)
Tramagetic® (Azupharma)
Tramagit® (Krewel Meuselbach)
Tramal® (Grünenthal)
Tramamerck® (Merck Generika)
Trama-Sanorania (Sanorania)
Tramedphano® (medphano)
Tramundin® (Mundipharma)

Wirkungscharakter und Stoffwechsel verhalten:

Tramadol ist ein 1978 eingeführtes, stark wirkendes Analgetikum aus der Klasse der reinen Opiatonisten, das in therapeutischen Dosen nicht zu Atemdepression, Obstipation und Hemmung der Diurese führt. Es besitzt keine antiphlogistischen und antipyretischen Effekte.

Analgetische Wirkung:

Wie die Opiatanalgetika hemmt Tramadol die Schmerzwahrnehmung in starkem Maß und ermöglicht eine emotionelle „Distanzierung“ von Schmerzgeschehen. Durch den reinen Opiatanantagonisten Naloxon kann die analgetische Wirkung aufgehoben werden, durch Nalorphin nur unvollständig.

Die analgetische Potenz entspricht nach subkutaner Injektion an der Maus der von Codein oder Dextropropoxyphen; im Vergleich zu Pethidin ist es halb so wirksam, gegenüber Morphin 5mal schwächer.

ED₅₀ (mg/kg KG) subkutan an der Maus:

Tramadol	16	Codein	15
D-Propoxyphen	12	Morphin	3
Pethidin	9		

Bei oraler Verabreichung wirkt Tramadol so stark wie Pethidin oder Codein und stärker als D-propoxyphen. Der Wirkungsunterschied zwischen oraler und subkutaner Applikation ist bei Tramadol nur gering. Das Verhältnis ED₅₀ oral zu subkutan beträgt bei Tramadol 1,5, Codein 1,3, Pethidin 2,4, D-propoxyphen 7 und Morphin 4,7.

Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit:

Entsprechend dem opiatartigen Wirktyp kann Tramadol Toleranz und Abhängigkeit auslösen, aber im Vergleich zu Morphin wesentlich schwächer. Die körperliche Abhängigkeit nach Langzeitbehandlung mit Tramadol ist vergleichbar mit der nach Pentazocingabe. Entzugsverhalten ist wesentlich seltener und in geringerer Intensität auszulösen als mit Morphin.

Bei Kreuzapplikationsversuchen an morphinabhängigen Ratten konnten keine Entzugssymptome durch Tramadol aufgehoben werden. Die Wirkintensität von Tramadol reicht nicht aus, Morphin zu substituieren. Von über 150 Patienten mit starken Tumorschmerzen zeigten nach 3 Wochen Tramadolbehandlung mit 200 bis 400 mg/d 85,4 % keine Entzugssymptome, 7,9 % marginale und 6,7 % leichte Entzugssymptome.

Antitussive Wirkung:

Tramadol hemmt dosisabhängig den Hustenreiz. Nach parenteraler Gabe ist Tramadol ebenso wirksam wie Codein, bei oraler Applikation aufgrund der besseren Verfügbarkeit fünffach stärker.

Wirkung auf die Atmung:

Bei wachen Tieren erhöht Tramadol bis 20 mg/kg i.v. das Atemvolumen über eine Steigerung der Atemfrequenz. Diese Dosis liegt etwa 20fach über der therapeutischen Dosis beim Menschen.

Im Unterschied zu der atemstimulierenden Wirkung niedriger Morphindosen, die durch den Opiatanantagonisten Naloxon aufhebbar ist, ist die Atemstimulierung durch hohe Tramaldosen, die durch den alpha-Blocker Phentolamin aufhebbar ist, nicht Ausdruck einer opiattypischen, sondern einer schwach sympathikomimetischen Wirkung.

Die Spontanatmung narkotisierter Tiere wird ebenso wie die CO₂-stimulierte Atmung wacher Tiere durch Tramadol in Dosen über 200 mg/kg i.v. mit etwa 1/10 bzw. 1/5 der Wirkstärke von Morphin dosisabhängig vermindert.

Kardiovaskuläre Wirkung:

Tramadol steigert bei einer Dosierung von 1 mg/kg i.v., die etwa der therapeutischen entspricht, gering den Blutdruck und die Herzfrequenz aufgrund einer leichten sympathikomimetischen Wirkung, die auf einer Hemmung des neuronalen Noradrenalin-Uptake beruhen dürfen.

Bei intravenöser Gabe in hoher Dosierung (10 mg/kg) senkt Tramadol initial den arteriellen Blutdruck und vermindert die kardiale Kontraktilität, die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen.

Wirkung auf den Intestinaltrakt:

Die Wirkung von Tramadol auf den Intestinaltrakt ist opiattypisch, aber im Gegensatz zu Morphin und vergleichbar mit anderen schwachen Opiatanalgetika werden für die sekretionshemmende antidiarrho-

sehe Wirkung wesentlich höhere Dosen benötigt als für die Hemmung der intestinalen Passage (Morphin 1 : 1,6; Tramadol 1 : 4,6; Pentazocin 1 : 9,2; Tilidin 31,7). Aus dem Unterschied der Wirkdosen für die Hemmung der Passage und der Sekretion wird für Tramadol eine im Vergleich zur analgetischen Wirkung geringe obstipierende Nebenwirkung abgeleitet.

Wirkung auf die Pupillenweite:

Tramadol hat eine opiattypische Wirkung auf die Pupillenweite. Die Tramadolmydriasis ist allerdings durch Opiatantagonisten nur teilweise hemmbar; sie beruht z.T. offensichtlich auf sympathikomimetischen sowie zentralen anticholinergen Eigenschaften von Tramadol.

Interferenzen:

Aufgrund der Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Uptake verstärkt Tramadol die Wirkung von MAOHemmern, so daß bei einer Kombination mit MAO-Hemmern Vorsicht geboten ist. Die Krampfwirkung hoher Tramaldosen wird durch Barbiturate und Benzodiazepine abgeschwächt und durch Neuroleptika verstärkt. Die sedierende Wirkung von Tramadol wird dagegen durch zentraldämpfende Substanzen allgemein erhöht.

Da Tramadol keine Induktionswirkung auf Leberenzyme besitzt und nur eine sehr geringe Eiweißbindung eingeht, ist eine Beeinflussung der Wirkung anderer Substanzen bzw. Modifizierung der Eigenwirkung durch Enzyminduktion oder Verdrängung aus der Proteinbindung nicht zu erwarten.

Stoffwechselverhalten:

Bei oraler Gabe werden ca. 90% resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 65 %. Zwei Stunden nach Einnahme von Tramadol-Kapseln werden maximale Serumspiegel erreicht, bei 100 mg Tramadol 250-300 ng/ml. Nach intravenöser Gabe wird Tramadol rasch verteilt.

Die Proteinbindung beträgt 4% und kann deshalb klinisch vernachlässigt werden.

Metabolismus:

Die Metabolisierung erfolgt durch N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugierung der O-Demethylierungsprodukte mit Glukuron- und Schwefelsäure. Von den 11 bekannten Metaboliten ist nur O-Desmethyl-Tramadol pharmakologisch aktiv. Die biologische Halbwertszeit von Tramadol und seinen Metaboliten beträgt 6 bzw. 8 Stunden.

Ausscheidung:

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, zu ca. 30% wird dabei unverändertes Tramadol ausgeschieden.

Toxizität:

LDL₀ oral Ratte: 228 mg/kg

LDL₀ subkutan Ratte: 286 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 350 mg/kg

An Maus und Ratten treten unterhalb des letaltoxischen Bereichs opiattypische und durch Naloxon antagonisierbare Symptome wie Hemmung des Schmerzreflexes, Mydriasis, Strausbschwanz und leichter Rigor auf, im letaltoxischen Bereich Tremor und klonische Krämpfe, die durch Naloxonvorbehandlung nicht antagonisierbar und somit von der Opiatwirkung unabhängig sind.

Tab. 1: LD₅₀-Werte (mg/kg) bei verschiedenen Tierspezies (einmalige Applikation)

	oral	s.c.	i.m.	i.v.
Maus	350	200	—	68
Ratte	228	286	-	-
neugeb. Ratte	100	ca. 82	-	-
Meerschweinchen	850	245	-	-
Kaninchen	500	—	150-300	40-50
Hund	ca. 450	-	50-100	ca. 50

Die Tiere sterben wenige Minuten bis Stunden nach der Applikation infolge Atemstillstand. Bei wiederholter oraler Applikation über sechs Wochen ändert sich der LD₅₀ Wert nicht. Dosen im letaltoxischen Bereich führen über zwei bis sechs Monate zu leichten Veränderungen im Blutbild und der Leber sowie zu Krämpfen.

Die therapeutische Breite von Tramadol gemessen am Verhältnis LD₅₀ zu niedrigstem und höchstem gefundenem ED₅₀-Wert, beträgt an der Maus 33-7 : 1, an der Ratte **44-19** : 1. Die höchste bisher bekannt gewordene Einmaldosis am Menschen beträgt 600 mg(300 mg s.c. und 300 mg oral). Dabei tragen Unruhe, Ängstlichkeit, Zittern und gesteigerte Reflexe auf; durch Pentobarbitalbehandlung konnten diese Symptome reduziert werden. Puls und Blutdruck waren normal geblieben.

Symptome und klinische Befunde:

Schwitzen, besonders bei zu rascher i.v.-Anwendung

Schwindel

Übelkeit

Erbrechen (sehr häufig)

Mundtrockenheit

Müdigkeit und Benommenheit

selten Angeregtheit oder dysphore Reaktionen

Blutdrucksenkung, besonders bei kreislauf labilen Patienten nach i.v.-Injektion um 20-30 mm Hg; dadurch evtl. Krämpfe.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie zum qualitativen Nachweis im Urin;

Gaschromatographie zur quantitativen Bestimmung in Serum und Urin;

Gaschromatographisch-massenspektrometrische Methode (Serum);

Hochdruckflüssigkeitschromatographische Methode für Tramadol und alle bekannten Metabolite nach Applikation von radioaktivem Tramadol.

Therapie:

Akut:

Nach oraler Aufnahme primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz.

Bei Atemdepression Antidot: Naloxon (Narcanti®) i.v.

Chronisch:

Entwöhnung siehe Heroin.

Besonderheiten:

Wegen starker emetischer Nebenwirkung extrem seltener Mißbrauch.

Literatur:

ERLACIN, S., FRANKUS, E., LINTZ, W.: Metabolism of Tramadol in Man and Animals. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies, Lübeck-Travemünde. Naunyn-Schmiedeberg'sche Arch. Pharmacol. 313 (1980) R51.

FLICK, K., FRANKUS, E., FRIDERICH, E.: Untersuchungen zur chemischen Struktur und analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten Aminomethylcyclohexanolen. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 28 (I) (1978) 107-113.

FLOHE, L., AREND, I., CODAL, A., RICHTER, W., SIMON, W.: Klinische Prüfung der Abhängigkeitsentwicklung nach Langzeitapplikation von Tramadol. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 28 (I) (1978) 213-217.

FRANKUS, E., FRIDERICH, E., KIM, S.M., OSTERLOH, G.: Über die Isomerentrennung, Strukturklärung und pharmakologische Charakterisierung von 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexanol-1. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 28 (I) (1978) 114-121.

FRANKUS, E., FRIDERICH, E., WILSMAN, K.: Phenylsubstituted Aminomethylcyclohexanole Derivates with Potential Analgesic Action. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 313 (1980) R28.

- FRIDERICH, E., FELGENHAUER, F., JOUGSCHAAP, R., OSTERLOH, G.: Pharmakologische Untersuchungen zur Analgesie, Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung von Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 122-134.
- FRIDERICH, E., MÜLLER, B., WILSMAN, K.: Pharmacological Characterization of Tramadol - A New Synthetic Opioid Analgesic. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 313 (1980) R29.
- FRIEDEL, B.: Die Wirkung von Tramadol auf das Elektroenzephalogramm und Elektronystagmogramm. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 187-189.
- HUBER, H.P.: Psychologische Wirkungsprüfung eines neuen Analgetikums aus der Cyclohexanol-Reihe: Ein Beitrag zur Abklärung des psychischen Abhängigkeitspotentials der Substanz Tramadol. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 189-191.
- KARSCH, R., WIEGAND, V., BLANKE, H., KREUZER, H.: Wirkung eines neuen Analgetikums (Tramadol) auf die Hämodynamik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. (*Z. Kardiol.* 68 (1979) 599-603.
- LAGLER, F., HELM, F., ETZEL, V., KIEL, H.: Toxikologische Untersuchungen mit Tramadol, einem neuen Analgetikum. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) 1978, 164-172.
- LINZ, W.: Pharmacokinetics of Tramadol in Man and Animals. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 313 (1980) R53.
- MURANO, T. et al.: Studies of dependence on Tramadol in rats. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (10) (1978) 152-158.
- OSTERLOH, G., FRIDERICH, E., FELGENHAUER, F.: Allgemeine pharmakologische Untersuchungen mit Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 135-151.
- RICHTER, W., FLOHE, L., GIERTZ, H.: Clinical Evaluation of Dependence Liability of Tramadol. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 313 (1980) R62.
- SCHÜTZ, H.: Zum Nachweis des neuen Analgetikums Tramadol. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 17 (1979) 85-88.
- TOMIZAWA, S. et al.: Chronic Toxicity of 1-(m-Methoxyphenyl)-2-dimethyl-aminomethyl-cyclohexanol-1-ol Hydrochlorid in Rabbits. *Pharmacometrics* 7 (1973) 1087-1095.
- VOGEL, W., BURCHARDI, H., SIHLER, K., VALIC, L.: Über die Wirkung von Tramadol auf Atmung und Kreislauf. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 183-186.
- YANAGITA, T.: Drug Dependence Potential of 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl-cyclohexanol-1-ol Hydrochloride (Tramadol) in Monkeys. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) 1978, 159-163.