



Sundhedsministeriet
Holbergsgade 6
1057 København K

Att: Lars Petersen

HØRINGSUDKAST

Indstilling om optagelse af tramadol på bekendtgørelsen om euforiserende stoffer.

Baggrund

Beskrivelse og virkning

Tramadol (den kemiske betegnelse er; 2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol), er et syntetisk, centralt virkende opioid, der bruges som lægemiddel til smertestillende behandling. Til forskel fra de fleste andre opioider er tramadol ikke optaget på bekendtgørelsen om euforiserende stoffer via FN-systemet for regulering af stoffer på verdensplan via internationale konventioner. Tramadol øger mængden af signalstofferne noradrenalin og serotonin i centralnervesystemet. Tramadol bindes ligesom morfin, oxycodon og andre opioider til en undertype af opioidreceptorer, i centralnervesystemet. Herigennem opnås en smertestillende effekt. En dosis på 5 mg tramadol regnes for at svare til 1 mg morfin, når stofferne anvendes til smertebehandling.¹

Misbrugspotentiale og akut forgiftning

I klinisk forsøgssammenhæng har oralt indtag af tramadol vist sig at medføre bl.a. små pupiller, en følelse af at være høj, at kunne lide virkningen og lyst til gentage indtaget. Disse virkninger ses også ved rekreativt brug af andre opioider. En nylig spørgeskemaundersøgelse² fandt, at 7,2 % af 125.000 amerikanske stofbrugere havde haft et misbrug af tramadol inden for de sidste 30 dage. Til sammenligning havde 8,2 % brugt morfin og 58 % oxycodon. Over 70 % af dem, der havde misbrugt tramadol, angav, at misbruget var et alvorligt eller ekstremt problem. Brat afbrydelse af tramadolbehandling med naloxon, der virker som modgift, kan ligesom, det er tilfældet ved andre opioider, medføre abstinenssymptomer.³ Der er således flere holdepunkter for, at tramadol i lighed med andre opioider har misbrugspotentiale.

¹ <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/smerte/smerteguide>

² Green JL, Dailey-Govoni T, Butler SF. Real-World Data on Nonmedical Use of Tramadol from Patients Evaluated for Substance Abuse Treatment in the NAVIPPRO Addiction Severity Index-Multimedia Version (ASIMV[®]) Network. Drug Saf. 2021 Feb;44 (2):235-244.

³ Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. Psychopharmacology (Berl). 2010 Sep;211 (4):457-66.

Tramadol kan medføre bivirkninger som bl.a. eufori, forstoppelse, kvalme, bevidsthedssvækkelse og hæmning af vejrtrækningen. Symptomernes sværhedsgrad afhænger af dosis og personens tilvænningsgrad. Desuden kan tramadol virke stimulerende på centralnervesystemet via øgede niveauer af serotonin og noradrenalin. Ved overdosering kan derfor ses et blandet symptombillede omfattende både kvalme, opkast, højt blodtryk, hallucinationer, hjerterytme-forstyrrelse, kramper, bevidsthedssvækkelse og hæmning af vejrtrækningen.⁴ Ved tilstrækkeligt høje doser kan der forekomme dødelige forgiftninger.

Brug og misbrug af tramadol

Oplysninger fra Lægemiddelstyrelsen peger på en relativ omfattende brug af lægemidler med tramadol i Danmark. Receptudleveringer er dog faldet væsentlig de senere år. I 2020 blev tramadol udleveret til 163.750 personer via primær sektoren, til sammenligning blev lægemidler indeholdende tramadol udleveret til 269.635 personer i 2010. Det er især fra 2018, at faldet sker, hvilket hænger sammen med at udleveringsgruppen for tramadol pr. 1. januar 2018 blev ændret fra A til A§4. Baggrunden for ændringen var, at Lægemiddelstyrelsen anser det som en klasseeffekt, at alle opioider kan misbruges, og at afhængighed kan udvikles især ved langtidsbrug. Udlevering til smertebehandling i sygehusregi, er ikke opgjort.

Sundhedsstyrelsen har fået meldinger om, at illegalt misbrug af tramadol formentlig er i stigning. Politi og toldvæsenet melder om en række sager, hvor tramadol beslaglægges i store mængder. Blandt andet melder Rigspolitiet om en sag i 2021, hvor 46.000 tabletter med tramadol, blev indsmuglet via landegrænsen fra Tyskland. Herudover ses et ikke ubetydeligt antal trafikksager, hvor tramadol er påvist. I forbindelse med færdselslovens § 54, der omhandler kørsel under indflydelse af bevidsthedspåvirkende stoffer, ses der gennem de seneste 10 år en signifikant stigning i overtrædelsen af § 54. I en ikke uvæsentlig del af disse overtrædelser påvises også tramadol. Indsmugling af tramadol til Danmark foregår både via lufthavne og landegrænser. Det er Rigspolitiets vurdering, at langt størstedelen af de beslaglagte tramadotabletter, som politiet finder, formentlig er fremstillet legalt/illegalt i udlandet og indsmuglet til Danmark, hvor de videredistribueres på det illegale marked.

Der registreres omkring 250 narkotikarelaterede dødsfald årligt i Danmark⁵. I et ikke ubetydeligt antal af disse, påvises tramadol i blodet hos de afdøde. I 2019 og 2020, bliver tramadol tilsammen påvist i 23 narkotikarelaterede dødsfald.

International regulering

Tramadol er som nævnt ikke, som de fleste andre opioider, narkotikaklassificeret i FN-regi (dvs., at det er ikke optaget på INCBs lister). En række lande har dog reguleret tramadol på deres nationale narkotikalister, herunder i Sverige (2008) og Norge (2020).

WHO's Expert Committee on Drug Dependence er det faglige organ, der vurderer konkrete stoffer og lægemidler med henblik på løbende justering af de internationale lister knyttet til FNs narkotikakonventioner. Ekspertkomiteen har behandlet tramadol gentagne gange lø-

⁴ Layne KA, Dargan PI, Dines AM, Leaper C, Yates C, Hovda KE, Heyerdahl F, Archer JRH, Giraudon I, Wood DM; Euro-DEN Plus Research Group. Acute toxicity related to misuse (nonmedical use) of tramadol: Experience of the European Drug Emergencies Network Plus. Br J Clin Pharmacol. 2021 Apr;87(4):1668-1675

⁵ Narkotikasituationen I Danmark, delrapport 4. Sundhedsstyrelsen, 2021

bende, dog uden at det har resulteret i en egentlig anbefaling om international narkotikaklassificering. Den seneste gennemgang og vurdering blev foretaget i 2018⁶. Ekspertkomiteen noterede, at tramadol er et smertestillende, syntetisk opioid, som indgår som lægemidler der bruges til både akutte og kroniske smerter af moderat til svær intensitet, og behandling med tramadol medfører mindre risiko for åndedræts hæmning end andre opioider. Som ovenfor anført kan der dog opstå fysisk afhængighed af tramadol, og misbrug af tramadol kan forekomme og forekommer.

I reviewet fremgår endvidere, at på trods af de risici, som er forbundet med misbrug af tramadol, anbefaler WHO ikke at undergive stoffet international kontrol. Dette skyldes, at international kontrol vil have en negativ indvirkning på adgangen til lægemidler indeholdende tramadol, særligt i visse lavindkomstlande, hvor sådanne lægemidler kan være de eneste tilgængelige smertestillende lægemidler, og i krisesituationer, hvor der er begrænset eller ingen adgang til sådanne lægemidler.

WHO's argument der altså taler imod international kontrol, vil ikke være relevante i forbindelse med national kontrol i Danmark, og optagelse af stoffet på bekendtgørelsen vil ikke være til hinder for fortsat brug af lægemidler indeholdende tramadol i medicinsk øjemed. Lovlig brug af lægemidler indeholdende tramadol i medicinsk øjemed i Danmark vil kunne fortsætte som hidtil uanset optagelsen af stoffet på bekendtgørelsen. Dog vil ændringen kræve at virksomheder, som håndterer tramadol, skal overholde reglerne i bekendtgørelse om euforiserende stoffer og bl.a. have en relevant tilladelse til virksomhed med euforiserende stoffer udstedt af Lægemiddelstyrelsen samt søge om import/eksport-certifikater ved enhver forsendelse over landegrænser. Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering at langt størstedelen af de virksomheder, som i dag håndterer tramadol, allerede har en relevant tilladelse.

Lignende medicin der allerede er omfattet af bekendtgørelsen.

Mange andre opioider som bl.a. oxycodon, morphin, tapentadol, methadon og fentanyl der også indgår i lægemidler, er placeret på liste B

Konklusion og indstilling

Tramadol finder udbredt anvendelse i Danmark som smertestillende lægemiddel, ligesom det i øvrigt ses internationalt. Selv om der ikke foreligger danske tal, der kan belyse udbredelsen af misbrug i Danmark, er der i kraft af oplysninger fra politi, toldvæsen og retsmedicinske institutter grund til at antage, at tramadol bruges illegalt, lige såvel som ulovlig indførsel og heraf forhandling på gadeplan forekommer i stigende omfang. Herudover er registreret et ikke ubetydeligt antal narkotikarelaterede dødsfald, hvor Tramadol har været en afgørende eller medvirkende dødsårsag.

For at dæmme op om et stigende misbrug og forebygge den afhængighed, brug af Tramadol i længere tid kan medføre, samt forebygge skader, herunder dødsfald, samt endelig at forebygge ulykker i trafikken som følge af tramadolpåvirkede bilister, vurderer Sundhedsstyrelsen på det foreliggende grundlag, at indstille, at Danmark optager Tramadol på bekendtgørelsen om euforiserende stoffer, liste B.

⁶ Annex 1- Extract from the Report of the 41st Expert Committee on Drug Dependence: Fentanyl analogues, synthetic cannabinoids, cathinones, and medicines: pregabalin and tramadol.

Kari Grasaasen
Chefkonsulent