



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Tramadol - veterinärmedicinsk placebo?

Malin Josefsson

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:14

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Tramadol – veterinärmedicinsk placebo?

Tramadol – vet pharmaceutical placebo?

Malin Josefsson

Handledare:

Carl Ekstrand, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:14
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: hund, häst, människa, farmakokinetik, farmakodynamik, metaboliter, cytokrom
450P

Key words: dog, horse, human, pharmacokinetic, pharmacodynamics, metabolites, cytochrome
450P

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Summary	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Inledning	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Material och metoder	3
Litteraturöversikt	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Verkningsmekanism	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Metabolism	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Människa	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Häst	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Hund	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Biverkningar	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Människa	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Häst	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Hund	8
Analgesi	9
Diskussion	9
Referenser	12

SAMMANFATTNING

Tramadol är en centralt verkande opioid vars smärtlindrande effekt främst anses bero av två mekanismer. Dels en svag affinitet för μ -receptorn men även en inhiberande effekt på återupptaget av och en stimulerande effekt på den cellulära frisättningen av serotonin och noradrenalin. Till strukturen liknar tramadol kodein och morfin men affiniteten för μ -receptorn är 10 gånger lägre jämfört med kodein och 6000 gånger lägre jämfört med morfin. Vid metabolisering i levern bildas en aktiv metabolit, mono-o-demethyltramadol (M1), som har en 200 gånger högre affinitet för μ -receptorn jämfört med tramadol. Hos människa anses M1 ha en stor del i den analgetiska effekten.

Tramadol är ett mycket använt läkemedel inom humanmedicin vid lindrig till måttlig, akut och kronisk smärta, mycket på grund av lindrig påverkan på respirationen jämfört med andra opioider samt en god biotillgänglighet som möjliggör oral administrering. Detta har också lett till att tramadol har blivit allt vanligare som smärtlindring inom veterinärmedicinen trots att det inte finns några veterinärmedicinska läkemedel innehållande tramadol. Doseringen blir därför en extrapolering av doserna uträknade från studier gjorda på människor.

Den här studiens syfte är att utreda om det finns någon vetenskaplig grund för användandet av tramadol inom veterinärmedicinen genom att jämföra studier av metabolism, biverkningar och analgesi.

En annan enzymaktivitet jämfört med människa gör att hos häst är M2 den dominerande metaboliten medan hos hund är det både M2 och M5. För bägge djurslagen detekteras M1 bara i låga plasmakoncentrationer. Varken M2 eller M5 har påvisats farmakologiskt aktiva vilket gör att den analgesin som påvisats i studier verkar komma från moderssubstansen tramadol. I ett fåtal studier har forskargruppen direkt utvärderat den analgetiska effekten medan andra har använt den för människa uträknade minsta plasmakoncentrationen av M1 associerad med analgesi för att bedöma effektiviteten.

Tramadol har oönskade effekter på hund men framförallt på häst vilket indikerar att tramadol är farmakologiskt aktivt på djurslagen. Det finns även indikationer på att tramadol har en smärtlindrande effekt hos hund och häst som inte beror av den aktiva metaboliten M1 men det råder ännu oklarheter i graden av analgesi samt den bakomliggande verkningsmekanismen. Det krävs framtida studier som utreder eventuell aktivitet även hos konjugerat tramadol samt jämförelser med andra analgetiska läkemedel för att få en tydligare uppskattning om graden av smärtlindring. Slutsatsen är att utifrån det forskningsunderlag som finns idag inte går att avgöra om tramadol ger adekvat analgesi på hund och häst vilket gör användandet tveksamt som veterinärmedicinskt analgetikum i de doser som undersökts.

SUMMARY

Tramadol is a centrally acting opioid which analgesic effect primarily seems to depend on two mechanisms. Partly a weak affinity for the μ -receptor, but also an inhibitory effect on the reuptake of and stimulatory effect on the cellular release of serotonin and noradrenaline. The structure of tramadol is similar to that of codeine and morphine but the affinity for μ -receptor is ten times lower compared to codeine and 6000 times lower than morphine. Metabolism of tramadol takes place in the liver and form a pharmacologically active metabolite, mono-O-desmethyltramadol (M1), which has 200 times higher affinity for μ -receptor than tramadol. The analgesic effect is considered to be mainly M1 dependent in humans.

Tramadol is a common analgesic in human medicine as to treat moderate, acute and chronic pain. Its popularity is much due to limited impact on respiration compared to other opioids and a satisfactory uptake from the gastrointestinal tract which enables per oral administration. Consequently, tramadol has become frequently used for treatment of pain also in veterinary medicine despite the absence of drugs registered for use in animals. The doses have therefore been extrapolated from doses used in humans.

The purpose of this literature review is to evaluate if there are any scientific evidence for the use of tramadol in veterinary medicine by comparing the results from studies of metabolism, side effects and analgesia.

Due to different enzyme activity in dogs and horses compared to humans, M2 is the main metabolite in horses while M2 and M5 are main metabolites in dogs. M1 is detected only in low plasma concentrations in both dogs and horses. Neither M2 nor M5 have proved to be pharmacologically active so the analgesia reported in some studies appears to be due to tramadol. Analgesia has been evaluated both in experimental studies and by comparison of plasma concentrations of M1 in dogs and horses to plasma concentrations of M1 associated with analgesia in humans.

In horses, and in smaller extent in dogs, Tramadol shows side effects which indicate pharmacological activity. There are also indications that tramadol has a pain relieving effect in dogs and horses unrelated to M1. However, there are still ambiguity in the efficacy of analgesia and the mechanism of action.

Future studies which investigate possible activity among the tramadol-conjugates as well as comparisons with other analgesic drugs will help to better estimate the extent of pain relief tramadol and to better answer the question if tramadol has a place in veterinary analgesia.

INLEDNING

Tramadol är en centralt verkande opioid som har använts kliniskt för att lindra måttlig till svår akut och kronisk smärta hos människa sedan 1990-talet. Smärtlindrande effekten kommer främst av att tramadol är en agonist på μ -receptorn samt att den hindrar återupptaget av serotonin och nordrenalin (Giorgi et al., 2009b). Läkemedlet är mycket använt på senare år bland annat eftersom det anses ha mindre påverkan på respirationen jämfört med andra opioider och har varit lättillgängligt då det narkotikaklassades först i december 2007, med vissa undantag för medicinskt bruk och forskning. Mars 2012 togs undantagen bort (Läkemedelsverket, 2012). Tramadol finns i beredningsform för peroral administrering vilket underlättar användandet av läkemedlet, framförallt i hemmiljö. Idag finns inget veterinärmedicinskt registrerat läkemedel som innehåller tramadol utan de är alla framtagna för användning på människa (FASS, 2014). De doser som används för djur är ofta extrapolerade från doser uträknade för människa (Souza & Cox, 2011).

På människa finns det studier som visar på att en stor del av den smärtlindrande effekten inte kommer från modersubstansen tramadol utan från en metabolit som bildas genom biotransformation i levern (Gillen et al., 2000). Enzymer hjälper till vid bildandet av metaboliter och framförallt verkar cytokrom 450P2D6 (CYP2D6) vara inblandad vid metaboliseringen av tramadol. Leverns enzym uppsättning skiljer sig mellan olika arter och kan även skilja sig mellan olika individer, vilket medför att olika metaboliter kan bildas av samma moderssubstans som därmed kan ha olika effekt i olika djurslag (Dahl et al., 2003). Den här litteraturstudien syftar till att jämföra studier av tramadol, främst metabolism, biverkningar och analgesi för att försöka klargöra om det finns vetenskaplig grund för användningen av tramadol på hund och häst.

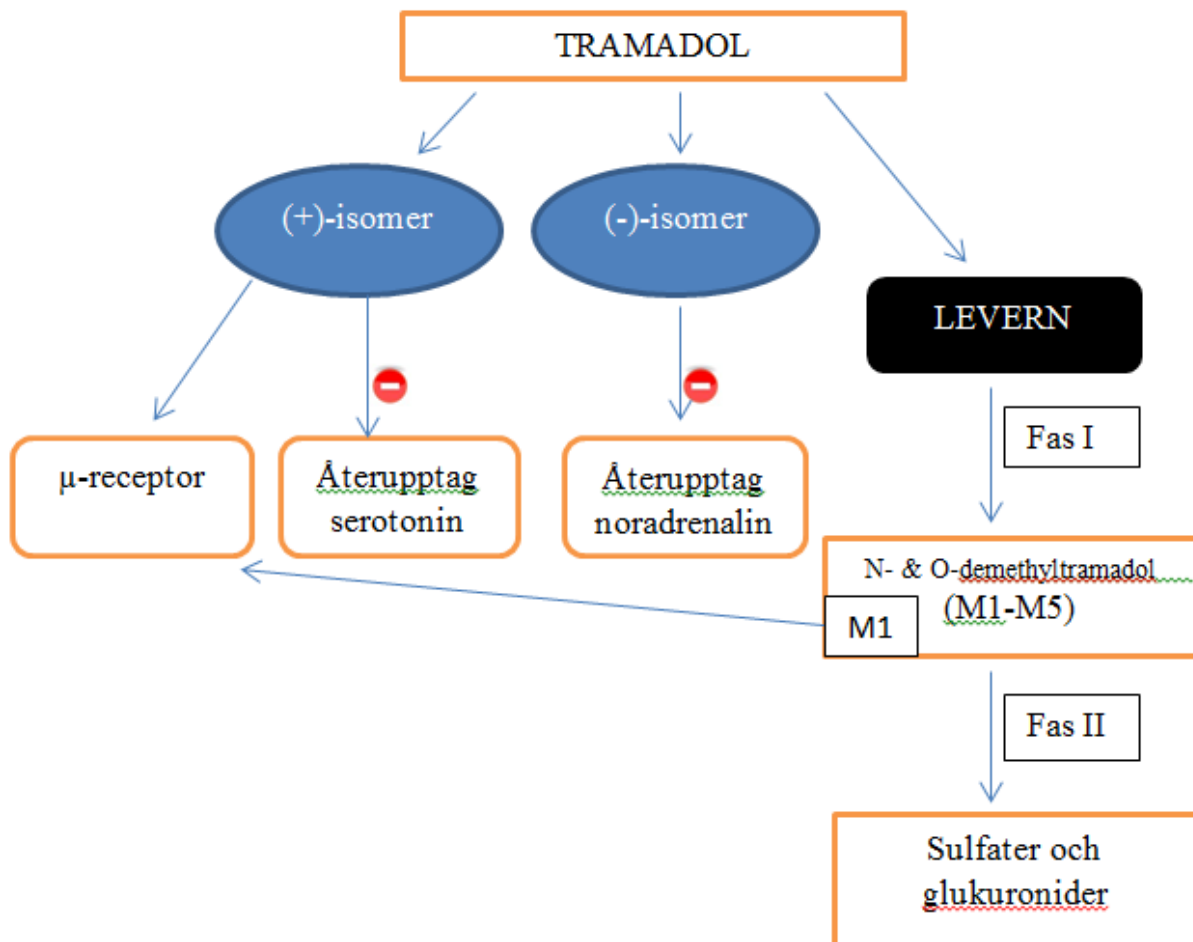
MATERIAL OCH METODER

För att hitta källor till denna litteraturöversikt användes databaserna Web of science, Google Scholar och Scopus. Sökorden som användes var "Tramadol", "horse*", "dog*", "human*", "pharmacokinetic*", "pharmacodynamic*", "side effect*", "analgesia", "elimination". De artiklar som bedömdes vara av intresse granskades och deras referenser genomsöktes efter ytterligare relevant litteratur. Utöver databassökningar användes läroböcker, FASS och läkemedelsverkets hemsida.

LITTERATURÖVERSIKT

Verkningsmekanism

Tramadol är ett centralt verkande analgetikum som till strukturen är väldigt lik kodein och morfin. Den huvudsakliga smärtlindrande effekten verkar komma från en dubbel mekanism i form av en svag affinitet för μ -receptorn och en svagt inhiberande effekt på återupptaget av serotonin och noradrenalin (Souza & Cox, 2011). På μ -receptor har kodein cirka 10 gånger högre affinitet än tramadol och morfin cirka 6000 gånger högre än tramadol. Det finns två tramadolenantiomerer, (+)-isomeren har störst affinitet på μ -receptorn och hämmar återupptaget samt ökar frisättningen av serotonin. (-)-isomeren potentierar (+)-isomerens effekt och hämmar återupptaget samt ökar frisättningen från cellerna av noradrenalin (Raffa et al., 1992; Scott and Perry, 2000). Det finns resultat både från människo- och djurbaserad forskning som visar på att analgetiska effekten av tramadol bara inhiberas partiellt av μ -opioidreceptor antagonisten naloxon, vilket indikerar att den analgetiska effekten inte bara beror på aktiveringen av μ -receptorn (Raffa et al., 1992; Lee CR et al, 1993).



Figur 1. Tramadols verkningsmekanism och metabolisering i levern.

Metabolism

Metabolismen av tramadol sker huvudsakligen i levern, genom biotransformation bildas framförallt N- och O-demethyltramadol (fas I reaktioner) och konjugat av olika O-demethyltramadolföreningar (fas II reaktioner). Det finns i dag elva kända metaboliter. Fem av dem, M1-M5, bildas genom fas I reaktioner. De övriga sex är de är sulfater och glukuronider av M1, M4 och M5 som bildas genom fas II reaktioner. I alla testade djurslag verkar M1, M2, M5 och deras konjugat vara de dominerande metaboliterna, M3, M4 och deras konjugat detekteras endast i små kvantiteter (Lintz et al., 1981). Mono-O-demethyltramadol (M1) är den enda av metaboliterna som har påvisats vara farmakologiskt aktiv och har en cirka 200 gånger högre affinitet för μ -receptorn än modersubstansen tramadol (Scott et al, 2000; Cox et al., 2010).

Människa

Biotillgängligheten uppgår till cirka 68 % vid engångsdos och kan öka till mellan 90- och 100 % vid upprepad dosering. Halveringstiden efter oral eller intravenös administrering är 5-6 timmar (Lintz et al., 1986). Människa har högt uttryck av cytokrom 450P2D6 (CYP2D6) i levern och hög omvandling av tramadol till M1. De dominerande metaboliterna hos människa är M1 och M2 (Subrahmanyam et al., 2001). Lintz et al. (1981) visade genom kol¹⁴-märkt tramadol at 90 % av tramadolen utsöndras via njurarna och de resterande 10 % utsöndras via faeces.

Häst

Metaboliseringen sker snabbt och huvudsakligen till mono-N-demethyltramadol (M2) (Giorgi et al., 2007). I Giorgi et als studie (2007) var plasmakoncentrationen av M2 dubbelt så hög ($0,25 \pm 0,01$ $\mu\text{g/ml}$) jämfört med andra metaboliter efter både intravenös och peroral administrering. Efter peroral administrering varierade plasmakoncentrationerna av M1 och M5 och var ibland så låga att de knappt var mätbara (tabell 1), men de gick att påvisa i upp till 8 timmar efter administrering. Trots högre dos från början, var plasmakoncentrationen av M1 hos häst lägre jämfört med hund och människa. I samma studie visade på att biotillgängligheten för peroral administration via depottablett var $10,5 \pm 2,41$ % medan administrering via kapsel med omedelbar frisättning hade signifikant högre biotillgänglighet (tabell 1). LLOQ (Lower Limit of quantifications) i studien var 5 ng/ml för tramadol och M1.

I en studie av Shilo et al. (2007) gav peroral administration knappt mätbara värden för plasmakoncentrationen av tramadol (tabell 1). För samtliga administreringsätt var plasmakoncentrationen av M1 0-11 ng/ml.

Knych et al. (2013b) studerade effekten efter peroral administration av 3, 6 och 9 mg/kg tramadol detekterades både konjugerat och okonjugerat M1 men inga konjugat av tramadol eller M5. I en tidigare studie av Knych et al. (2013a) studerades kinetiken vid intravenös administrering av 0.5, 1.5 och 3.0 mg/kg tramadol. I studien rapporterades stora individskillnader i plasmakoncentrationerna av olika metaboliter och att oberoende av dos, var 90 % av allt M1 glukuroniserat 15 min efter administrering. LOQ i studien var 0,2 ng/ml för tramadol

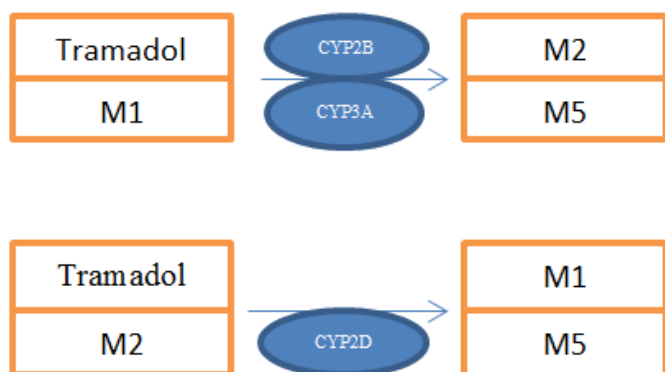
Tabell 1. Farmakokinetiska parametrar för tramadol (T) och o-demethyltramadol (M1) på häst

Studie	Administrationssätt, Dos	T _{1/2} T (timmar)	C _{max} T (ng/ml)	T _{1/2} M1 (timmar)	C _{max} M1 (ng/ml)	F (%)
Giorgi et al. (2007)	Intravenös, 5 mg/kg	1,5 ± 0,2	-	-	-	-
Giorgi et al. (2007)	Oral, 5 mg/kg, icke fastande	2,0 ± 0,3	-	-	-	84,6 ± 18,35
Giorgi et al. (2007)	Oral, 5 mg/kg, fastande	1,5 ± 0,2	-	-	-	64,5 ± 8,36
Shilo et al. (2007)	Intravenös, 2 mg/kg	1,4 ± 0,2	1 500	-	0-11	-
Shilo et al. (2007)	Intramuskulär, 2 mg/kg	1,5 ± 0,2	600	-	0-11	111 ± 39
Shilo et al. (2007)	Oral, 2 mg/kg	-	0-30	-	0-11	3 ± 2
Knych et al. (2013a)	Intravenös, 0,5 mg/kg	2,2 ± 0,6	454,0 ± 101,6	3,97 ± 1,20	3,90 ± 1,88	-
Knych et al. (2013a)	Intravenös, 1,5 mg/kg	2,5 ± 0,6	1087 ± 331	3,95 ± 1,07	9,64 ± 4,77	-
Knych et al. (2013a)	Intravenös, 3,0 mg/kg	3,1 ± 2,2	1698 ± 406	3,83 ± 0,86	12,9 ± 5,25	-
Knych et al. (2013b)	Oral, 3,0 mg/kg	2,1	43,1	2,51 ± 0,822	23,5	-
Knych et al. (2013b)	Oral, 6,0 mg/kg	2,3	90,7	2,52 ± 0,424	31,2	-
Knych et al. (2013b)	Oral, 9,0 mg/kg	2,4	218	2,46 ± 0,594	52	-

Farmakokinetiska parametrar: terminal halveringstid (T_{1/2}), maximal plasmakoncentration (C_{max}), biotillgänglighet för tramadol (F), tramadol (T), o-demethyltramadol (M1)

Hund

Lintz et al. (1981) visade på en utökad metabolism och snabbare elimination av tramadol på hund jämfört med människa. Aktiviteten av CYP2B och CYP3A är högre hos hund vilket ger en ökad metabolisering för omvandlingen av tramadol till M2 och M1 till M5 (Hojo et al., 2002). Elimination sker främst via njurarna (87 ± 3,3 %) och resterande via feces (~13 %).



Figur 2. Metabolisering av tramadol och metabolit M1 samt M2 med olika isoformer av cytokrom 450P (CYP).

I en studie av Giorgi et al (2009a) studie detekterades M1 koncentrationsspännet 10-21 ng/ml från 5 minuter upp till 4 timmar efter administrering. I Tabell 2 redovisas farmakokinetiska parametrar från studier efter intravenös och peroral administrering.

Tabell 2. Farmakokinetiska parametrar för tramadol (T) och o-demethyltramadol (M1) på hund

Studie	Administrationssätt, Dos	T _{1/2} T (timmar)	C _{max} T (µg/ml)	T _{1/2} M1 (timmar)	C _{max} M1 µg/ml	F (%)
Giorgi et al. (2009a)	Intravenös, 4 mg/kg	-	-	1,34	0,022 ± 0,004	-
Giorgi et al. (2009b)	Oral tablett, 100 mg	-	-	-	-	30
Giorgi et al. (2009b)	Oral depottablett, 100 mg	-	-	-	-	10
Giorgi et al. (2009b)	Intramuskulär, 100 mg	-	-	-	-	100
Vettorato et al. (2010)	Intravenös, 2 mg/kg	2,24 ± 0,87	-	3,59 ± 0,88	0,350 ± 0,170	-
Kukanich & Papich (2004)	Intravenös, 4,4 mg/kg	0,80 ± 0,12	-	2,18 ± 0,55	-	-
Kukanich & Papich (2004)	Oral, 100 mg	1,71 ± 0,12	1,40 ± 0,70	1,69 ± 0,45	-	65 ± 38

Farmakokinetiska parametrar: terminal halveringstid (T_{1/2}), maximal plasmakoncentration (C_{max}), biotillgänglighet för tramadol (F), tramadol (T), o-demethyltramadol (M1)

Biverkningar

Tramadol har vanligtvis ingen kliniskt betydande kardiovaskulär eller respiratorisk påverkan och minimal påverkan på tarmmotiliteten vid kliniska doser (Raffa et al., 1993; Scott & Perry, 2000).

Människa

Intravenös administrering av tramadol, 0,5 -2,0 mg/kg, leder till en icke-signifikant höjning (4,1–4,7mm Hg) medan 0,143 mg/kg morfin ger en signifikant ökning (9,5mm Hg) av sluttidal-CO₂ jämfört med placebo (3mm Hg) (Vickers et al., 1992). Studien rapporterar även att tramadol ger en signifikant reduktion av andningshastigheten men att morfin har en större negativ påverkan på respirationen. Schäffer et al. (1986) jämförde 0,75-1,0 mg/kg tramadol med 0,5-0,2 mg/kg nalbufin efter intramuskulär administrering med resultatet att nalbufin hade en signifikant större negativ påverkan på respirationen. Andningsfrekvensen minskade med 7,5 andetag/ minut, motsvarande minskning för tramadol var 3,6 andetag/minut.

Häst

Efter intravenös administration påvisades biverkningar (tabell 3) hos samtliga hästar men intensiteten skilde sig mellan olika individer (Giorgi et al., 2007). Biverkningarna började 3 till 5 minuter efter administrering men avtog inom 2 timmar.

Knych et al. (2013b) noterade inga biverkningar förutom att en häst 8 timmar efter den högsta dosen (9 mg/kg) visade tecken på kolik. Alla symptom avtog inom 12 timmar efter administreringen. Hos övriga hästar märktes ingen sänkning i tarmmotilitet. Knych et al. (2013a) rapporterade efter intravenös administrering av de två högre doserna (1,5 och 3,0 mg/kg) observerade biverkningar hos alla 9 hästar som ingick i försöket redan 1 minut efter administrering (tabell 3). Hos 2 hästar i 1,5 mg/kg gruppen och 6 hästar i 3,0 mg/kg gruppen noterades tydliga skakningar och ostadighet.

Tabell 3. Biverkningar efter administration av tramadol till häst

Studie	Administrationsväg, Dos	Biverkning
Giorgi et al. (2007)	Intravenös, 5 mg/kg	Illamående (<2 h) Upphetsning (<2 h) Förvirring (<2 h) Tremor (<2 h) Tachykardi (<2 h)
Giorgi et al. (2007)	Peroral, 5 mg/kg	Inga
Dhanjal et al. (2009)	Intravenös, < 3,1 mg/kg	Rektaltemperaturen sjönk Skakningar (20 min) Nickningar (40 min) Kortvarig sänkning tarmljud (40 min) Håller huvudet högre Ljudkänsligare
Cox et al. (2010)	Peroral, 2 mg/kg	Inga
Cox et al. (2010)	Intravenös, 2 mg/kg	Ataxi (15 min) Svettningar (15 min)
Knych et al. (2013a)	Intraveös, 0,5 mg/kg	Inga
Knych et al. (2013a)	Intavenös, 1,5 och 3,0 mg/kg	Muskelryckningar (<2 h) Tremor (<2 h) Lindrigt ökad hjärtfrekvens vid 3,0 mg/kg (20 min)
Knych et al. (2013b)	Peroral, 3,0, 6,0 och 9,0 mg/kg	Inga

Hund

Giorgi et al. (2009b) rapporterade biverkningar hos de samtliga 6 hundar som ingick i studien (tabell 4). De oönskade effekterna avtog inom 1 timme efter administrering av tramadol. Litteraturen är inte samstämmig, flera studier rapporterar att inga biverkningar påvisats (tabell 4).

Efter administration av 1 mg/kg av metaboliten M1 och noterade då biverkningar som illamående, ökade salivering och sväljreflex (Kukanich & Papich 2004). Alla 3 hundarna i studien visade även tecken på sedering, samtliga symptom avtog inom 4 timmar.

Tabell 4. Biverkningar efter administration av tramadol till hund

Studie	Administrationsväg, Dos	Biverkning
Giorgi et al. (2009a)	Intravenös, 4 mg/kg	Inga
Giorgi et al. (2009b)	Intravenös, 100 mg	Excitation (<1 h) Tremor (<1 h)
Giorgi et al. (2009b)	Intramuskulär, 100 mg	Excitation (<1 h) Tremor (<1 h)
Vettorato et al. (2010)	Intravenös, 2 mg/kg	Inga
Kukanich & Papich (2004)	Intravenös, 4,4 mg/kg	Inga
Kukanich & Papich (2004)	Oral, 100 mg	Inga

Analgesi

Collart et al. (1993) visade genom försök på vuxna, friska frivilliga försökspersoner att peroralt administrerad tramadol (100 mg) gav smärtlindring i upp till cirka 6 timmar. Studier har gjorts på råttor och möss som jämför den analgetiska effekten av tramadol med andra läkemedel (Bernatzky & Jurna 1986; Kayser et al. 1991). Bernatzky & Jurna (1986) jämförde den analgetiska effekten genom ett tail-flick respons test för den dos som resulterade i smärtlindring för 50% av individerna. Vid intratekal administrering var tramadol mindre potent än buprenorfin men mer potent än kodein och tildin. Samma test efter intravenös administrering visade en jämförbar potens mellan tramadol (9,0 mg/kg) och kodein (8,6 mg/kg) men en lägre potens än morfin (1,4 mg/kg). Kayser et al. (1991) jämförelse graden vokalisering vid tryck på tassarna hos råttor med artrit och kom fram till att Tramadol 1 mg/kg motsvarar buprenorfin 0,0003 mg/kg och morfin 1 mg/kg. Effekten varade i minst 60 minuter och var som störst vid 15-30 minuter.

I en studie av Giorgi et al. (2009) på hund uppmättes aldrig koncentrationerna av M1 över MEC (Minimal Effective Concentration) för människa (10 ng/ml). En annan studie på hund av Vettorato et al. (2008) rapporterade plasmakoncentrationer över 10 ng/ml av M1 omedelbart efter intravenös administrering av tramadol. Plasmakoncentrationen av M1 låg sedan kvar på den nivån under de 8 timmar hundarna provtogs. Dhanjal et al (2009) uppnådde, genom tester med termisk nociceptiv stimuli ingen analgesi vid doser upp till 2,0 mg/kg intravenöst på häst. Knych et al. (2013b) kom fram till att det krävs en högre dos för häst jämfört med människa för att uppnå plasmakoncentrationer av M1 som ger tillräcklig analgesi (värderat för människa).

På grund av den i jämförelse med andra opioider lindriga effekt på respirationen har tramadol undersökts som eventuell smärtlindrande komponent vid generell anestesi. En studie på människa (Padmasuta, 1987) visar på att tramadol ger fullgod analgesi vid generell anestesi. Andra studier rapporterar om icke tillfredställande analgesi (Rothhammer et al., 1981) eller ökad medvetenhet vid operation (Lehmann et al., 1985). Vettorato et al. (2008) fann att intravenös administrering av 2,0 mg/kg på hund gav adekvat smärtlindring intra- och postoperativt.

DISKUSSION

Det finns tydliga skillnader i metabolismen av tramadol hos häst, hund och människa. Koncentrationen av M1 är lägre hos häst än hos människa (Giorgi et al., 2007). Främst verkar detta vara en följd av skillnader i enzymaktivitet mellan olika arter och därmed bildandet av olika metaboliter. Andra tänkbara anledningar kan vara att M1 elimineras snabbare än omvandlingen av tramadol till M1 sker eller första passage metabolism efter peroral administration Det finns indikationer på att CYP2D-genotypen styr biotransformationen och bioaktiveringen av M1 (Pedersen et al., 2006). Hos människa finns CYP2D6 som styr omvandlingen till M1 medan hos häst finns CYP2D50 påvisad (Knych et al., 2010), vilken verkar mindre effektiv på CYP2-substrat och kan vara ännu en förklaring till de låga plasmavärdena av M1.

I senare studier, exempelvis Knych et al. (2013a), har plasmakoncentrationerna av M1 varit låga men tydligt mätbara medan i äldre studier, exempelvis Giorgi et al. (2007), var plasmakoncentrationerna av M1 knappt mätbara. Skillnaden kan bero på olika känslighet i analysmetoderna som genererar olika LOQ i studierna. För bara några år sedan var så låga koncentrationer som rapporterades av Knych et al. (2013a) inte mätbara och kunde därför inte kvantifieras och rapporteras. Ytterligare en skillnad är att Giorgi et al. (2007) enbart mätte okonjugerat M1 medan Knych et al. (2013a) även mätte glukuronidkonjugerat M1. Låga koncentrationerna av okonjugerat M1 skulle kunna vara ett tecken på att häst i högre utsträckning glukuroniserar M1 jämfört med människa. Den farmakologiska aktiviteten av glukuronidkonjugat är normalt dålig men det finns ett fåtal undantag där glukuronidkonjugat av opioider har farmakologisk effekt, ett av dem är morfin (Walsh & Levine, 1975). Knych et al. (2013a) diskuterar att tramadol är likt morfin till strukturen och därmed skulle behöva forskas vidare på för att mer förstå om även tramadol har farmakologiskt aktiva glukuronidkonjugat.

På häst är den per orala biotillgängligheten av tramadol undersökt i två studier (Giorgi et al., 2007; Shilo et al., 2007). Giorgi et al. (2007) kom fram till en biotillgänglighet på upp till $84,6 \pm 18,35$ % medan Shilo et al. (2007) visade på 3 ± 2 %. Skillnaden i resultat mellan studieresultaten är orimligt stort och indikerar att minst en kan vara felaktig. Kapslar med omedelbar frisättning av den aktiva substansen användes i båda studierna, men av olika läkemedel. Giorgi et al. använde sig av tramadol Exal (50 mg/kapsel), Shilo et al. använde Tramal (50 mg/kapsel). I bägge kapslarna är Tramadolhydroklorid den aktiva substansen och de fördes ner till magsäcken via magsond. Shilo et al (2007) studie var kapslarna krossade vilket inte finns någon uppgift om i studien av Giorgi et al. (2007) Rent generellt kan det kanske antas att de krossade kapslarna borde vara mer lättillgängliga för absorption. Förutsatt att substansen tas upp från tarmen borde de krossade kapslarna i så fall ha högre biotillgänglighet. Det går att spekulera i om tramadolhydroklorid kanske behöver en skyddande kapsel som skydd mot den sura miljön i magsäcken och därför är biotillgängligheten högre i studien av Giorgi et al. (2007) än studien av Shilo et al. (2007) Utförandet i de bägge studierna har stora likheter men trots det är skillnaden i resultat betydande, det krävs mer studier för att klargöra den verkliga biotillgängligheten hos häst

Konklusionen av en studie utförd på människa är att tramadol skulle kunna vara ett bra alternativ vid generell anestesi (Padmasuta, 1987). Vettorato et al. (2008) visade på adekvat smärtlindring intraoperativt på hund. Det skulle vara bra eftersom tramadol har lindrig påverkan på respirationen jämfört med många andra opioider. Tyvärr finns det fler studier som visar på motsatsen (Rothhammer et al., 1981; Lehmann et al., 1985). Ännu är det inte många studier gjorda på tramadol användning vid generell anestesi så underlaget är begränsat. Oavsett, med det vetenskapliga kunskapsläget som råder idag skulle författaren till den här litteraturstudien inte rekommendera tramadol som smärtlindring vid generell anestesi. Men eftersom litteraturen inte är samstämmig finns skäl det till vidare utredning av kombinationen tramadol och generell anestesi under kirurgi. Om tramadol visar sig ha tillräckligt goda analgetiska egenskaper för att vara ett alternativ till fullständiga μ -agonister kan vi i framtiden få en säkrare och mindre riskfylld anestesi.

Den analgetiska effekten av tramadol har undersökts i två studier på häst och hund (Vettorato et al., 2008; Dhanjal et al., 2009). Vettorato et al. (2008) utvärderade analgesi hos hund med

den korta versionen av Glasgows jämförande smärtskala (SF-GCPS). Skalan är en smärtsvärderingsmetod som inte tar hänsyn till läkemedlets administreringsväg. För att öka objektivitet gjordes samtliga smärtbedömningar av samma blindade testperson. Adekvat analgesi påvisades vid intravenös administration med doseringen 2 mg/kg. Dhanjal et al. (2009) rapporterade att tramadol har analgetiska effekter hos häst i doser mellan 2,0-3,1 mg/kg. Vid dosering under än 2,0 mg/kg uppvisade tramadol i princip inga eller högst begränsade analgetiska egenskaper. En möjlig studiedesign inför framtiden skulle kunna vara användandet av en validerad smärtutvärderings modell med samtidig jämförelse med substanser som har dokumenterad analgetisk effekt vid kända doser på djurslaget.

Individskillnader skulle, rent spekulativt, kunna bero på faktorer som ålder, kön, genuppsättning, ras och miljö. Generellt är försökspopulationen liten, vanligen mellan sex till tio djur. En liten försökspopulation kan göra det svårare att spegla hela populationen, blir mer känslig för avvikande individer och det kan vara finnas svårigheter i att statistiskt säkerställa små skillnader i uttrycket av en variabel. Placebogrupp har av etiska skäl inte funnits. Det är för många, författaren inkluderad, oetiskt att inte smärtlindra vid till exempel operativa ingrepp i forskningssyfte. Jämförelsen mellan olika studier försvåras även av att doser, dosintervall, administrationsväg och beredningsformer skiljer sig mellan olika studier. Av de undersökningar som utförts i syfte att värdera analgesin är det svårt att utläsa hur god smärtlindring tramadol egentligen ger för hund och häst, vilket indikerar att en bättre utvärderingsmetod skulle kunna behöva valideras. En annan tänkbar orsak till de skilda resultaten är att doserna har varit för låga för att ge smärtlindring och att adekvat smärtlindring eventuellt skulle uppnås vid högre dos. Samtidigt har biverkningar noterats och en högre dos skulle kunna innebära en högre grad av biverkningar. Det senare scenariot skulle leda till att fördelen med tramadols ansedda relativt lindriga biverkningsprofil blir mindre betydelsefull. Det är ytterligare ett incitament för att mer forskning behövs inom området. En forskningshypotes kan vara att utreda verkningsmekanismen mer för att klargöra hur den analgetiska effekten uppkommer. Kanske är tramadol, i och med sin likhet med morfin, ett av de undantag vars glukuronidkonjugat är farmakologiskt aktivt. Om så är fallet, och dosen kan justeras utan allvarigare oönskade effekter, ökar sannolikheten att det i framtidens veterinärmedicin finns ett användningsområde för tramadol.

Lägsta plasmavärdet av M1 som hos människa är associerat med terapeutisk effekt är 10 ng/ml (Scott & Perry, 2000). Den smärtlindrande effekten som uppstår hos hund verkar i huvudsak härstamma från tramadol eftersom plasmakoncentrationerna av M1 inte går över MEC för människa (Vettorato et al., 2008). Antingen är den smärtlindrande effekten lägre hos hund jämfört med människa för samma dos eller kanske fås analgesi hos hund men plasmakoncentrationerna som används för att mäta analgesi skiljer sig från människa. Med bakgrund i de M1- koncentrationer som kvantifierats i plasma från hund och häst verkar det sannolikt att anta att en eventuell analgetisk effekt inte huvudsakligen orsakas av M1 utan mer troligt modersubstansen tramadol. Vid administrering av M1 intravenöst i Kukanich & Papich (2004) studie blev effekten väldigt lik klassiska opioidrelaterade effekter med exempelvis sedering. Detta kan jämföras med Giorgi et al (2009b) som fick excitation som en biverkning vid intravenöst administrerad tramadol. Tramadol har effekter i form av biverkningar hos hund men framförallt häst vilket föreslår att någon typ av farmakologisk aktivitet av tramadol finns. Det finns indikationer på att tramadol har en smärtlindrande effekt hos hund och häst

som inte beror av den aktiva metaboliten M1 men det råder ännu oklarheter i graden av analgesi samt verkningsmekanismen bakom.

Slutsatsen av den här litteraturstudien är att tramadol inte tycks vara ett så effektivt analgetikum på hund och häst i de doser som finns dokumenterade i litteraturen. Däremot, användningen av tramadol på hund och häst är förknippat med viss effekt. Framtida forskning med inriktning på att utreda eventuell farmakologisk aktivitet hos glukuronid-konjugaten av M1 och mer fördjupat utreder huruvida tramadol ger analgesi hos hund och häst samt den bakomliggande verkningsmekanismen behövs för att kunna skilja ett bättre svar på om tramadol i framtiden är ett användbart veterinärmedicinskt läkemedel och vilka doser som eventuellt kan användas för god smärtlindring i kliniken.

REFERENSER

- Bernatzky & Jurna. (1986). Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tildine, tramadol and nefopam depress the tail-flick response in rat. *European Journal of Pharmacology*, vol. 120, ss. 75-80.
- Boscan, Van Hoogmoed, Farver & Snyder. (2006). Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 67, ss. 992-997.
- Collart, Luthy, Favario-Constantin & Dayer. (1993). Duality of analgesic effect of tramadol in humans. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, vol. 124, ss. 2241-2243.
- Dahl, Landegren, Eriksson & Vetenskapsrådet. *Gendiagnostik i sjukvården*. Stockholm: Vetenskapsrådet, 2003.
- Dhanjal, Jusmeen K, Deborah V Wilson, Edward Robinson, Thomas T Tobin, & Levent Dirokulu. (2009). Intravenous Tramadol: Effects, Nociceptive Properties, and Pharmacokinetics in Horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, vol. 6, ss. 581–590. doi:10.1111/j.1467-2995.2009.00492.x.
- FASS (2014-04-14). *FASS Allmänhet*.
<http://www.fass.se/LIF/result?1&query=tramadol&userType=2> [2014-04-14]
- Gillen, Clemens, Michael Haurand, Dieter Johannes Kobelt & Stephan Wnendt. (2000). Affinity, Potency and Efficacy of Tramadol and Its Metabolites at the Cloned Human Opioid Receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 362, vol. 2, ss. 116–21. doi:10.1007/s002100000266.
- Giorgi, Mario, Giulio Soldani, Clementina Manera, PierLuigi Ferrarini, Micaela Sgorbini & Giuseppe Saccomanni. (2007). Pharmacokinetics of Tramadol and Its Metabolites M1, M2 and M5 in Horses Following Intravenous, Immediate Release (Fasted/Fed) and Sustained Release Single Dose Administration. *Journal of Equine Veterinary Science* 27, vol. 11, ss. 481–488. doi:10.1016/j.jevs.2007.10.004.
- Giorgi, M, S Del Carlo, G Saccomanni, B Lebkowska-Wieruszewska & Cj Kowalski. (2009a). Pharmacokinetics of Tramadol and Its Major Metabolites Following Rectal and Intravenous Administration in Dogs. *New Zealand Veterinary Journal* 57, vol. 3, ss. 146–152. doi:10.1080/00480169.2009.36894.
- Giorgi, M., S. Carlo, G. Saccomanni, B. Lebkowska-Wieruszewska, V. Turini & C. Kowalski. (2009b) Biopharmaceutical Profile of Tramadol in the Dog. *Veterinary Research Communications* 33, vol. S1, ss. 189–192. doi:10.1007/s11259-009-9278-4.

- Hojo, Ohno, Shimoda & Kokue. (2002). Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, vol. 25, ss. 121–127. doi: 10.1046/j.1365-2885.2002.00385.x
- Kayser, Besson & Guilbaud (1990). Effects of the analgesic agent tramadol in normal arthritic rats: comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine. *European Journal of Pharmacology*, vol. 95/1, ss. 37-45.
- Knych, McKemie & Stanley. (2010). Molecular Cloning, Expression, and Initial Characterization of Members of the CYP3A Family in Horses. *Drug Metabolism and Disposition* 38, vol. 10, ss. 1820–27. doi:10.1124/dmd.110.032953.
- Knych, Corado, McKemie, & Steffey. (2013a). Pharmacokinetics and Selected Pharmacodynamic Effects of Tramadol Following Intravenous Administration to the Horse: Tramadol Intravenous Pharmacokinetics/pharmacodynamics in the Horse. *Equine Veterinary Journal* 45, vol. 4, ss. 490–496. doi:10.1111/j.2042-3306.2012.00688.x.
- Knych, Corado, McKemie, Scholtz, & Sams. (2013b). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tramadol in Horses Following Oral Administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 36, vol. 4, ss. 389–398. doi:10.1111/jvp.12009.
- Kukanich & Papich. (2004). Pharmacokinetics of Tramadol and the Metabolite O-Desmethyltramadol in Dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, vol. 4, ss. 239–246.
- Lee, Donna Mactavish & Eugene M. Sorkin. (1981). “Tramadol”. *Drugs*, vol. 46, ss. 313-340.
- Lehmann, Horrichs & Hoekle. (1985). Opioid Zur Bedeutung von Tramadol als intrapostoperativen Analgetikum. *Anaesthetist*, vol. 34/1, ss. 11-19.
- Lintz, S. Erlacin, E. Frankus & H. Uragg. (1981). Biotransformation of tramadol in man and animal. *Arzneimittel-Forschung*, vol. 31, ss. 1932-1943.
- Läkemedelsverket (2012-03-09). *Läkemedel med tramadol är narkotika*.
<http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Lakemedel-med-tramadol-ar-narkotika/> [2014-03-10]
- Padmasuta. (1987). The use of tramadol in analgesic-supplemented anesthesia. *Current Therapeutic Research*, vol. 41, ss. 899-902
- Raffa, Robert, Friderichs, Reimann, Shank, Codd, & Vaught. (1992). Opioid and Nonopioid Components Independently Contribute to the Mechanism of Action of Tramadol, An 'atypical' opioid Analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 260, vol. 1, ss. 275–285.
- Rothhammer, Weis, Skrobeck. (1981). Die Klinische Brauchbarkeit der Tramadol-Infusionsnarkose. *Anaesthetist*, vol. 30/12, ss. 619-622.
- Schaffer, Piepenbrock, Krestz & Schonfeld. (1986). Nalbuphine and tramadol for the control of postoperative pain in children. *Anaesthetist*, vol. 35, ss. 408-413
- Scott, Lesley J. & Caroline M. Perry. “Tramadol.” *Drugs* 60, vol. 1 ss. 139–176.
- Shilo, Britzi, Eytan, Lifschitz, Soback, & Steinman. (2007) Pharmacokinetics of Tramadol in Horses after Intravenous, Intramuscular and Oral Administration: Pharmacokinetics of Tramadol in Horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, vol. 1, ss. 60–65. doi:10.1111/j.1365-2885.2007.00929.x.

- Souza, Marcy J. & Sherry K. Cox. (2011). Tramadol Use in Zoologic Medicine. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* 14, vol. 1, ss. 117–130. doi:10.1016/j.cvex.2010.09.005.
- Subrahmanyam, Vangala, Anthony B. Renwick, David G. Walters, Philip J. Young, Roger J. Price, Alfred P. Tonelli & Brian G. Lake. (2001). Identification of Cytochrome P-450 Isoforms Responsible for Cis-Tramadol Metabolism in Human Liver Microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 29, vol. 8, ss. 1146–1155.
- Vettorato, Enzo, Annalisa Zonca, Maurizio Isola, Roberto Villa, Martina Gallo, Giuliano Ravasio, Michela Beccaglia, Clara Montesissa, & Petra Cagnardi. (2010). Pharmacokinetics and Efficacy of Intravenous and Extradural Tramadol in Dogs. *The Veterinary Journal* 183, vol. 3, ss. 310–315. doi:10.1016/j.tvjl.2008.11.002.
- Vickers, Oflaherty, Szekely, Read & Yoshizumi. (1992). Tramadol- pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, vol. 47, ss. 291-296. doi: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02166.x