

Bijwerkingen van tramadol: 12 jaar ervaring in Nederland

J.S.Kabel en E.P.van Puijenbroek

- Tramadol is een synthetisch opioïd dat sinds 1992 in Nederland verkrijgbaar is en meestal wordt gebruikt voor pijnbestrijding wanneer paracetamol of een NSAID niet voldoende werkzaam is.
- In de periode 1 januari 1992-30 november 2003 ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 299 meldingen vanwege tramadol, die betrekking hadden op 522 bijwerkingen.
- Frequentie meldingen met een hoge 'reporting oddsratio' betroffen onder andere misselijkheid, obstipatie en onttrekkingsverschijnselen. De gemelde bijwerkingen vertonen grote gelijkheid met die van de andere opioïden. Dit is het gevolg van de affiniteit die tramadol bezit voor de μ -opioïdreceptor.
- Omdat tramadol in de praktijk vaak niet als opioïd wordt herkend, is het van belang om dergelijke opiaateffecten tijdig als bijwerking te onderkennen.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:754-7

In 1806 isoleerde Friedrich Wilhelm Serturmer het werkzame bestanddeel van opium uit het sap van de *Papaver somniferum*. Hij noemde dit morfine, naar Morpheus, de Griekse god van de dromen. Sindsdien zijn er vele alkaloiden uit opium geïsoleerd en verwante opioïden gesynthetiseerd.¹ Een van deze synthetische opioïden is tramadol, dat sinds 1992 in Nederland verkrijgbaar is voor de behandeling van matige tot hevige acute en chronische pijn. Tramadol valt niet onder de opiumwet.²

De analgetische werking van 100 mg tramadol komt overeen met die van ongeveer 10 mg morfine parenteraal en van 25 tot 50 mg morfine per os. De geadviseerde maximale dagdosering van tramadol bedraagt 400 mg. De pijnstillende werking begint binnen 1 uur en houdt 6-8 uur aan.³ Tramadol is een racemisch mengsel. De trans-isomeer remt de noradrenalineheropname en stimuleert α_2 -adrenerge receptoren; de cis-isomeer bindt aan de μ -opioïdreceptor en remt serotonineheropname.¹ Al deze effecten dragen bij aan de analgetische werking van tramadol. Tramadol wordt via het cytochroom P450-2D6-iso-enzym (CYP2D6) gedomethyleerd en vervolgens geglucuronideerd tot een O-desmethylmetaboliet. Deze metaboliet heeft een 6 keer zo hoge affiniteit voor de μ -opioïdreceptor als tramadol. De eliminatiehalfwaardetijd van zowel tramadol als de actieve metaboliet bedraagt ongeveer 6 uur.¹

Bij pijnbestrijding wordt in de regel het driestappenplan van de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gevolgd.⁴ Eerste keus is paracetamol (stap 1a) of een NSAID (stap 1b). Bij onvoldoende werkzaamheid wordt aan deze middelen een zwak werkende opiaatagonist toegevoegd (stap 2). Als ook deze combinatie niet voldoende

effectief is, wordt gekozen voor een sterk werkende opiaat-agonist, bijvoorbeeld morfine (stap 3). Tramadol is in het schema van de WHO opgenomen als tweede stap, wanneer paracetamol of een NSAID alléén onvoldoende effect heeft.^{5,6} Ook het formularium van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) hanteert bij de indicatie 'algemene pijn' een dergelijk stappenplan (www.formularium.nl/nhgevs). In dit schema wordt tramadol echter niet genoemd.

Het gebruik van tramadol is de afgelopen jaren flink toegenomen. Van 10,8 recept per 1000 ziekenfondsverzekerden in 1995 tot 54,6 recept per 1000 ziekenfondsverzekerden in 2002.⁷ In veel gevallen wordt voor tramadol gekozen wanneer een NSAID of paracetamol niet meer voldoende werkzaam is en morfine nog te 'zwaar' wordt geacht. Recent is ook een combinatiepreparaat van paracetamol (325 mg) en tramadol (37,5 mg) in Nederland op de markt gekomen voor de bestrijding van acute pijn.⁸

De officiële productinformatie van tramadol noemt duizeligheid, misselijkheid, obstipatie, hoofdpijn, slaperigheid, zweten en droge mond als meest voorkomende bijwerkingen (www.cbg-meb.nl/IB-teksten/15509-15510-15511-15512-15513.pdf). Bij therapeutische doseringen heeft tramadol nauwelijks een depressief effect op de ademhaling en slechts een geringe invloed op de gastro-intestinale motiliteit.³ De incidentie van de bijwerkingen is lager wanneer een lage startdosis stapsgewijs wordt opgehoogd.⁹

De meldingen die sinds de introductie van tramadol bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn gedaan, geven aan dat het in de praktijk ervaren bijwerkingenprofiel sterke gelijkheid vertoont met dat van de opiaten, terwijl tramadol bij de zorgverleners vaak niet als zodanig wordt herkend.

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

Hr.dr.s.J.S.Kabel, apotheker; hr.dr.E.P.van Puijenbroek, huisarts.

Correspondentieadres: hr.dr.s.J.S.Kabel (j.kabel@lareb.nl).

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb is door de overheid aangewezen als meldpunt voor vermoede bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen. Meldingen kunnen bij Lareb worden gedaan door artsen, apothekers en sinds kort ook door patiënten. Daarnaast worden de bijwerkingen die aan de registratiehouders zijn gerapporteerd, naar Lareb doorgezonden. Na ontvangst worden de meldingen gecodeerd, nader geanalyseerd en in een databank opgeslagen. Voor het coderen van de bijwerking wordt gebruikgemaakt van de internationale codering van de Medical Dictionary for Regulatory Activities (www.meddransso.com/NewWeb2003/index.htm).

In de periode 1 januari 1992-30 november 2003 ontving Lareb 554 meldingen van vermoede bijwerkingen van tramadol. Het verband tussen tramadol en de gemelde bijwerkingen werd nader onderzocht in een case-controleanalyse van 522 bijwerkingen, verdeeld over 299 meldingen. De overige meldingen waren van de registratiehouder en werden buiten beschouwing gelaten, omdat doublures met regulier ingezonden meldingen niet altijd uit te sluiten waren.

Meldingen van de afzonderlijke bijwerkingen bij tramadolgebruik werden gedefinieerd als cases, alle andere meldingen in de databank werden gedefinieerd als controles. De sterkte van het verband tussen tramadol en de gemelde bijwerking wordt uitgedrukt in een 'reporting oddsratio' (ROR) met corresponderend 95%-betrouwbaarheidsinterval (tabel 1).^{10 11}

De ROR geeft aan of een bijwerking vaker is gemeld in samenhang met een bepaald geneesmiddel dan in samenhang met andere middelen. Omdat de hoogte van de ROR van veel factoren afhankelijk is (onder andere van de mate van onderrapportage en de samenstelling van de databank), kan deze niet zonder meer worden geïnterpreteerd als het

risico op het optreden van een bijwerking. Voor het berekenen van dergelijke incidentiegegevens zijn aanvullende studies noodzakelijk. Naast klinische informatie, gebruikte medicatie en gegevens uit literatuur draagt de ROR bij aan het beoordelen van de causaliteit van een melding.

In tabel 2 staan de gemelde bijwerkingen gerangschikt op aantal. Misselijkheid, overgeven en duizeligheid waren het meest gemeld. Tevens zijn in tabel 2 de ROR's weergegeven van de bijwerkingen die, volgens de gegevens in de databank, statistisch significant vaker waren gemeld met tramadol dan met andere middelen. De bijwerkingen met het sterkste verband met tramadol waren: onttrekkingsverschijnselen, urineretentie en syncope.

BESCHOUWING

De voor de opiaten kenmerkende bijwerkingen, waaronder gastro-intestinale klachten, neuropsychiatrische bijwerkingen (hallucinaties, verwardheid en slaperigheid) en onttrekkingsverschijnselen, waren in samenhang met tramadol frequent gemeld. Omdat geen duidelijk inzicht bestaat in de mate waarin opgetreden bijwerkingen ook daadwerkelijk worden gemeld (waarschijnlijk is er onderrapportage), kunnen aan de gemelde bijwerkingen geen incidentiegegevens ontleend worden. Wel kan men een indruk verkrijgen van de samenhang tussen de gemelde bijwerking en het geneesmiddel.^{12 13}

Over de incidentie van bijwerkingen combineert het bijwerkingendeel van de Amerikaanse productinformatie getallen uit 3 verschillende studies met in totaal 550 patiënten met chronische, niet-maligne pijn (www.ortho-mcneil.com/products/pi/pdfs/ultram.pdf). Bij kortdurend gebruik van tramadol (minder dan 7 dagen) had een kwart van de gebruikers last van duizeligheid, misselijkheid en obstipatie. Hoofdpijn en slaperigheid in deze periode kwamen bij 17% van de gebruikers voor. Daarnaast had 5-10% last van braken, jeuk en effecten op het centrale zenuwstelsel (onder andere hallucinaties, angst, agitatie en tremor). Samengevat vallen de 10 meest voorkomende bijwerkingen uit deze studies binnen de 14 meest gemelde bijwerkingen bij Lareb (zie tabel 2). De overige gemelde bijwerkingen uit tabel 2 worden in de productinformatie wél genoemd, maar met lagere incidentiecijfers.

Gastro-intestinale klachten. Misselijkheid en braken waren de 2 meest gemelde bijwerkingen van tramadolgebruik. Alle μ -receptoragonisten kunnen dit soort bijwerkingen veroorzaken door een directe stimulatie van de opioïdreceptoren in het braakcentrum, met braken als gevolg. De gevoeligheid hiervoor vertoont grote interindividuele verschillen. Een andere opioïdgerelateerde gastro-intestinale bijwerking is obstipatie. Hierbij speelt zowel een centraal als een perifeer mechanisme een rol, te weten een verminderde darmperistaltiek en een verhoogde absorptie van water uit de darm.

TABEL 1. Kruistabel voor de berekening van een 'reporting oddsratio' (ROR), als maat voor de samenhang tussen een gemelde bijwerking en een gebruikt geneesmiddel*

geneesmiddel	gemelde bijwerking	
	betreffende bijwerking	andere bijwerkingen
betreffend geneesmiddel	a	b
andere geneesmiddelen	c	d

*In de cellen komen aantallen van meldingen te staan uit de databank van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; $ROR = (a \times d) / (b \times c)$; indien een combinatie van een geneesmiddel en een bijwerking een $ROR > 1$ heeft, betekent dit dat deze combinatie vaker werd gemeld dan de combinatie van deze bijwerking en andere geneesmiddelen.

TABEL 2. De 21 meest gemelde bijwerkingen bij tramadolgebruik bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in de periode 1 januari 1992-30 november 2003

gemelde bijwerking	aantal meldingen	ROR (95%-BI)
misselijkheid	49	2,80 (2,06-3,82)
overgeven	44	6,53 (4,72-9,05)
duizeligheid	41	2,77 (1,99-3,86)
overmatig zweten	24	5,71 (3,73-8,73)
slaperigheid	18	2,85 (1,76-4,61)
hoofdpijn	17	n.s.
onttrekkingsverschijnselen	16	24,87 (14,39-43,00)
hallucinaties	16	6,91 (4,12-11,58)
syncope	10	7,88 (4,12-15,09)
urineretentie	9	13,34 (6,65-26,76)
pruritus	9	n.s.
hartkloppingen	8	n.s.
verwardheid	7	4,88 (2,27-10,47)
obstipatie	7	2,35 (1,10-5,00)
droge mond	7	n.s.
dyspnoe	7	n.s.
tremor	6	n.s.
malaise	5	n.s.
angio-oedeem	5	n.s.
alopecia	5	n.s.
hypotensie	5	n.s.

ROR= 'reporting oddsratio'; ROR > 1 betekent dat de combinatie bijwerking-tramadol vaker werd gemeld dan de combinatie van deze bijwerking en andere geneesmiddelen; n.s. = niet statistisch significant verschillend.

Alhoewel tramadol volgens de literatuur een kleiner risico geeft op het ontstaan van obstipatie dan andere opioïden,¹⁴ was deze bijwerking verscheidene malen bij Lareb gemeld en statistisch significant met tramadol gerelateerd.

Ademdepressie. Ademdepressie, een van de gevaarlijkste bijwerkingen van de opioïden, was 2 maal gemeld na gebruik van tramadol. Ook van dyspneu en syncope waren verscheidene meldingen in onze databank aanwezig, maar het was onduidelijk of hierbij een relatie bestond met een onderdrukkend effect op de ademhaling. Ademdepressie wordt veroorzaakt door een direct effect op het ademcentrum in de hersenstam. Alle ademprocessen worden hierbij onderdrukt; het grootste effect wordt echter veroorzaakt door een sterk verlaagde ademfrequentie.¹ Tramadol veroorzaakt minder ademdepressie dan morfine. Deze treedt wel op, maar bij equipotente doseringen is de ademdepressie minder ernstig en houdt die korter aan dan bij morfine.¹⁵

Afhankelijkheid. Onttrekkingsverschijnselen na het staken van de medicatie waren 16 keer gemeld. Van de gemelde bijwerkingen had deze het sterkste verband met het gebruik van tramadol. Fysieke afhankelijkheid en het optreden van gewenning, waardoor steeds hogere doses nodig zijn voor

hetzelfde effect, zijn kenmerkende eigenschappen van alle opioïden.¹⁶

Urineretentie. Urineretentie was 9 maal gemeld en hing sterk samen met tramadolgebruik. Opioïden verhogen de tonus van de blaassfincter en gaan de ledigingsreflex tegen, waardoor urineretentie kan ontstaan.¹⁷

Hypotensie. Op cardiovasculair gebied kunnen morfine en verwante opioïden door het vrijmaken van histamine ernstige (orthostatische) hypotensie veroorzaken. Dit wordt vooral veroorzaakt door perifere vasodilatatie en een verstoorde baroreceptorreflex. Tramadol en de verschillende fentanylanalogen zouden deze bijwerking niet hebben, omdat ze waarschijnlijk geen invloed uitoefenen op het vrijmaken van histamine.¹⁴ Toch was hypotensie 5 maal gemeld na gebruik van tramadol.

Hallucinaties. Deze waren 16 maal gemeld als vermoede bijwerking van tramadol. Het merendeel van deze meldingen betrof visuele hallucinaties bij oudere patiënten. Dit is een bekende, maar zeldzame bijwerking van de opioïden. Een werkingsmechanisme is tot nu toe niet bekend.

Serotoninesyndroom. Vanwege het remmende effect op de heropname van serotonine kan tramadol bijdragen tot het ontstaan van het serotoninesyndroom. Dit wordt gekenmerkt door neuromusculaire en autonome symptomen en gedragsveranderingen, waaronder myoclonus, overmatig zweten, agitatie en stereotiepe bewegingen.¹⁸ Het serotoninesyndroom was 2 maal gemeld als mogelijke bijwerking van tramadol, 1 keer bij gelijktijdig gebruik van paroxetine en 1 keer in combinatie met fenelzine. Ook psychotisch gedrag, myoclonus, overmatig zweten en tremor waren gemeld. Alhoewel dit mogelijke symptomen van een serotoninesyndroom zouden kunnen zijn, was hiervan bij deze meldingen geen sprake. Omdat het risico op het serotoninesyndroom sterk verhoogd is bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerg werkende geneesmiddelen, zoals monoamineoxidaseremmers en selectieve serotonineheropnameremmers, wordt een dergelijk gecombineerd gebruik afgeraden. Andere opioïden, zoals morfine, methadon en fentanyl, hebben geen invloed op het ontstaan van het serotoninesyndroom.¹⁴

CONCLUSIE

De bij Lareb gemelde bijwerkingen van tramadol vallen grotendeels binnen het algemene bijwerkingenprofiel van de opioïden. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de affiniteit die tramadol bezit voor de μ -opioïdreceptor.

Tramadol wordt in de praktijk in een vroeger stadium van de pijnbestrijding voorgeschreven dan morfine, waardoor het vaak niet als opioïd wordt herkend. Het is dan ook belangrijk om mogelijke opiaateffecten tijdig als bijwerking te onderkennen. Vanwege een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor dergelijke bijwerkingen dient tra-

madol net als andere opioïden op geleide van de individuele respons te worden voorgeschreven.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 oktober 2004

Literatuur

- 1 Hardman JG, Limbird LE, editors. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- 2 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Farmacotherapeutisch Kompas 2003. Diemen: CVZ; 2003.
- 3 Informatorium medicamentorum 2004. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2004.
- 4 Malonne H, Sonet B, Streel B, Lebrun S, de Niet S, Sereno A, et al. Pharmacokinetic evaluation of a new oral sustained release dosage form of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:270-8.
- 5 Hamstra JJ. Tramadol, met pijn en moeite een plaatsje verdiend? *Pharma Selecta* 1996;12:127-30.
- 6 Brouwers JRB, Delhaas EM. Medicamenteuze behandeling van chronische pijn bij volwassenen. *Geneesmiddelen Bulletin* 1998;32:10.
- 7 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Geneesmiddelen informatieproject. Diemen: CVZ; 2004.
- 8 Paracetamol + tramadol: new preparation. No advance. *Prescrire Int* 2003;12:211-3.
- 9 Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4 Suppl A: 15-21.
- 10 Puijenbroek EP van, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2002;11:3-10.
- 11 Stricker BHCh, Tijssen JGP. Serum sickness-like reactions to cefaclor. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1177-84.
- 12 Heijden PGM, Puijenbroek EP van, Buuren S van, Hofstede JW van der. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. *Stat Med* 2002;21:2027-44.
- 13 Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, editors. *New York: Grove's Dictionaries*; 1998. p. 1-59.
- 14 Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf* 1998;19:173-89.
- 15 Vickers MD, O'Flaherty D, Szekeley SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47:291-6.
- 16 Meyboom RHB, Brodie-Meijer CCE, Diemont WL, Puijenbroek EP van. Bladder dysfunction during the use of tramadol. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 1999;8 Suppl 1:S63-4.
- 17 Tramadol, four years' experience. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2003;22:2.
- 18 Egberts ACG, Borgh J ter, Brodie-Meijer CCE. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:181-2.

Abstract

Side effects of tramadol: 12 years of experience in the Netherlands

- Tramadol is a synthetic opioid that has been available in the Netherlands since 1992 and is usually used as a centrally-acting analgesic when paracetamol or an NSAID provides insufficient relief.
- In the period 1 January 1992-30 November 2003, the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb received 299 reports concerning 522 adverse drug reactions associated with the use of tramadol.
- Some of the frequently reported side effects with a high reporting odds ratio were nausea, constipation and withdrawal symptoms. These side effects are very similar to those of the other opioids due to the affinity of tramadol for the μ -opioid receptor.
- Because tramadol is often not recognised as an opioid, it is important that such opiate effects be recognised as an adverse drug reaction on time.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:754-7