Is Tramadol Verslavend?:Een Systematic Review van RCT's

Emile Op de Beeck, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Marc Van Nuland, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023-2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudstabel

1. Abstract 4
2. Achtergrond 5
3. Methode 6
    - 3.1 Zoekstrategie 6
    - 3.2 In- en exclusiecriteria 6
    - 3.3 Data-analyse 7
    - 3.4 Risico op bias 7
4. Resultaten 8
    - 4.1 Misbruik en verslaving 8
    - **4.2 In kaart brengen van baseline risico van de studiepopulatie 8**
    - 4.3 Beoordeling studieopzet 8
    - 4.4 Outcome measurement 9
5. Discussie 10
    - 5.1 Resultaten 10
    - 5.2 Limitaties 10
    - 5.3 Conclusie 11
6. Referenties 11
7. Bijlagen 15
    - 7.1 Prisma Flowchart 15
    - 7.2 Zoekstrategie 15
    - 7.3 Goedkeuring Ethische Comissie 17
    - 7.4 Bias-Analyse 18
    - 7.5 Overzichtstabel Geïncludeerde Studies 19
    - 7.6 Beoordeling volgens IMMPACT consensus 20

Is Tramadol Verslavend?: Een Systematic Review van RCT's

1. Abstract

Achtergrond:

Tramadol is de meest gebruikte opioïde pijnstiller in België. In de literatuur is er nog steeds discussie over het verslavingspotentieel van Tramadol. Het doel van deze systematic review is tweeledig: onderzoeken in welke mate misbruik en/of verslaving gerapporteerd worden in Randomised Controlled Trials (RCT's) en onderzoeken in welke mate deze RCT's opgesteld waren om dit te achterhalen.

Methode:

We doorzochten Pubmed, Embase, Scopus, Web Of Science en CENTRAL op zoek naar RCT's waarin deelnemers langer dan zes weken werden blootgesteld aan tramadol. We onderzochten deze RCT's op rapportering van misbruik en/of verslaving bij deelnemers. Aan de hand van de IMMPACT recommendaties beoordeelden we elke studie op zijn kwaliteit om verslavingspotentieel op te merken bij langdurig tramadolgebruik.

Resultaten:

In totaal werden veertien RCT's geïncludeerd in deze studie. Slechts één van de veertien RCT's rapporteert een uitkomst gerelateerd aan misbruik of verslaving, namelijk opioid withdrawal syndrome, bij 0,5% van de deelnemers. Geen enkele studie voldoet volledig aan de aanbevelingen opgesteld in de IMMPACT consensus waardoor een onderrapportage van misbruik of verslaving te verwachten is.

Conclusie:

De geïncludeerde RCT's werden niet opgesteld met als doel het risico op verslaving of misbruik bij langdurige gebruik te achterhalen. Toekomstige RCT's die de veiligheid van langdurig tramadolgebruik op vlak van misbruik en verslaving onderzoeken zouden een meerwaarde kunnen zijn om dit veiligheidsrisico te kwantificeren.

2. Achtergrond

Tramadol was in 2017 de meest gebruikte opioïde pijnstiller in België met meer dan één miljoen unieke gebruikers. Gebruik neemt nog steeds toe volgens de laatste cijfers. Daarnaast maakt het Vlaams Expertisecentrum Alcohol en andere Drugs (VAD) melding van een toename in het 'overgebruik' van tramadol, voor 2017 zou dit gaan over 15 000 mensen die jaarlijks meer dan 365 dagdosissen kochten (1).

In België is tramadol op de markt als monotherapie en in combinatiepreparaten met paracetamol (37,5mg/325mg en 75mg/650mg) en sinds kort ook met dexketoprofen (75mg/25mg). Er bestaan extended release varianten met een langdurige werking (2).

Tramadol is structureel verwant aan morfine en een zuivere mu-receptor agonist. Het verschil zit in de lagere affiniteit voor de mu-receptor, wat tramadol een factor tien minder krachtig maakt dan morfine bij oraal gebruik. Daarnaast is het ook een inhibitor van de heropname van serotonine en noradrenaline (3). Deze dubbele werking maakt dat tramadol een 'multimodale pijnstiller' is, zowel op vlak van effecten als bijwerkingen (4). Er is bij tramadolgebruik zowel een typische opioid withdrawal syndrome als een atypische variant, met klachten als paranoia, angst en paniekaanvallen, die aan antidepressiva ontwenning doen denken, beschreven (5).

Tramadol ondergaat bij enterale opname een belangrijk first-pass effect ter hoogte van de lever. Het wordt door de lever gemetaboliseerd door CYP2D6 tot zijn actieve metaboliet O-desmethyltramadol. De snelheid waarmee dit gebeurt bepaalt mee de plasmaconcentratie van de actieve stof. Variatie in CYP2D6-activiteit verklaart voor een deel het verschil in bijwerkingen en effectiviteit tussen gebruikers (3).

Initiële studies geven aan dat tolerantie en lichamelijke afhankelijkheid een minder groot probleem vormen bij tramadol dan bij morfine en andere opioïden. Hiervoor wordt in de literatuur vaak verwezen naar een studie van Cicero et al. waarin één melding van misbruik gemaakt wordt per 100.000 blootgestelde patiënten, gebaseerd op meldingen van politie en verslavingsexperten in de VS (6). Daarnaast zijn er andere studies die deze stelling onderbouwen: misbruik en verslaving beperkten zich hoofdzakelijk tot enkele case reports en zeldzame meldingen binnen nationale controleorganen (7,8). Deze resultaten en gedachtegang verklaren vermoedelijk mee de hedendaagse populariteit van tramadol als een lichter en minder risicovol middel voor de bestrijding van pijn wanneer de eerste trap van de WHO-pijnladder onvoldoende blijkt.

Recentere studies spreken deze gedachtegang tegen en wijzen richting gelijkaardige bijwerkingsprofielen tussen de verschillende opiaten. Een retrospectieve cohortstudie die opioïden gebruik na electieve chirurgie vergeleek toonde aan dat tramadol een gelijkaardige tot hogere kans geeft op verlengd gebruik in vergelijking met hydrocodone en oxycodone (9). Een Noorse registerstudie spreekt van een 0,5% kans op het ontwikkelen van mogelijk problematisch gebruik na blootstelling bij een naïeve patiënt (nog nooit eerder tramadol gebruikt) (10).

Daarnaast is er een vermoeden dat afhankelijkheid aan tramadol vaak onder de radar plaatsvindt. De lichte ontwenningsverschijnselen zetten gebruikers aan tot het verder gebruiken van medicatie zonder dat dit tot ernstig misbruik, toename in dosis of criminaliteit leidt. De sterke toename in het tramadolgebruik maakt ook het voorkomen van minder frequente bijwerkingen (zoals bijvoorbeeld fractuurrisico (11)) klinisch en maatschappelijk relevant.

Het doel van deze studie is om op systematische wijze te onderzoeken hoe frequent symptomen van afhankelijkheid en misbruik zich voordoen tijdens Randomised controlled trials (RCT's) die het langdurige gebruik van tramadol onderzochten. We beperken ons in dit onderzoek tot chronische niet-kankerpijn bij volwassenen. Het risico op afhankelijkheid, in de brede zin van het woord, bij langdurig tramadolgebruik is een onderbelicht thema in het wetenschappelijk onderzoek naar tramadol. Door in bestaande RCT's te gaan zoeken naar symptomen die wijzen op afhankelijkheid hopen we het risico hierop beter in beeld te kunnen brengen. We hopen dat dit kan bijdragen aan beter evidence based handelen in de huisartsenpraktijk.

3. Methode

3.1 Zoekstrategie

Voor deze systematic review werd er naar RCT's gezocht in de databanken Pubmed, Embase, Scopus, Web Of Science en CENTRAL. De zoekopdrachten werden op 1 november 2023 uitgevoerd. De Prisma Flowchart is terug te vinden in bijlage 1.

De zoekopdracht bestond uit de concepten: "Tramadol" en "Pain". Omwille van het grote aantal hits werd aan de zoekreeks in Pubmed en Embase een derde concept toegevoegd dat zo sensitief mogelijk op RCT's selecteert. Hiervoor werd de methode ontwikkeld door Glanville et al. gebruikt (12). De gebruikte zoekstrategie is terug te vinden in bijlage 2.

Resultaten werden verwerkt in Endnote 21. Dubbele hits werden verwijderd via de deduplicatie functie van Endnote 21 en nadien door manuele deduplicatie. De overgebleven resultaten werden gescreend op titel en abstract door één onderzoeker.

3.2 In- en exclusiecriteria

Op basis van titel en abstract werden 25 RCT's weerhouden voor volledige lezing.

Het doel van onze studie is tweeledig; enerzijds onderzoeken we hoe vaak kenmerken van misbruik en afhankelijkheid worden gerapporteerd in RCT's, anderzijds willen we beoordelen hoe kwalitatief deze studies zijn om dergelijke kenmerken op te merken. Dit laatste met als doel een overzicht te willen maken van al het bestaande onderzoek dat aan een minimum van onderzoekskwaliteit voldoet.

Hiervoor werd gebruik gemaakt van volgende in- en exclusiecriteria:

- Aanwezigheid van een niet-opioïde controlegroep

- Dubbelblind gerandomiseerd
- Duurtijd blootstelling >/= zes weken
- Studiepopulatie >/= achttien jaar
- Chronic non-cancer pain
- Volledige tekst beschikbaar

Er werd één post hoc analyse geïncludeerd omdat de originele studie niet beschikbaar was. Drie andere post-hoc analyses werden geëxcludeerd om verdubbeling van data te voorkomen. Door snowballing werd één extra studie gevonden die niet verscheen in de resultaten van de zoekopdracht.

3.3 Data-analyse

We onderzochten de geïncludeerde RCT's op rapportering van misbruik of verslaving.

Om na te gaan of de gevonden studies ook correct werden opgesteld om misbruik of verslaving op te merken werden ze getoetst aan de aanbevelingen van 'Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)' uit 2013. Deze consensus had als doel aanbevelingen te maken om de 'abuse liability' van pijnstillende medicatie correcter in te schatten alvorens deze op de markt komt. De aanbevelingen zijn georganiseerd rond het correct in kaart brengen van het baseline risico van de studiepopulatie, een correct studieopzet en het meten van de juiste uitkomsten. Dit bood ons een methode om op systematische manier de kwaliteit, om misbruik en afhankelijkheid op te sporen, van deze studies te beoordelen (13).

Volgende informatie werd verzameld en in Excel verwerkt tot een overzichtstabel:

- Auteur, jaar van publicatie
- Studiepopulatie (grootte, indicatie, gemiddelde leeftijd, leeftijdsbereik)
- Duurtijd onderzoek, dosis tramadol, dosis controle/placebo, aantal deelnemers/voltooiers
- Rapportage van misbruik/verslaving
- Voldaan aan aanbevelingen IMMPACT consensus

Aan de hand van deze data werd gekeken of er aanwijzingen zijn voor misbruik of verslaving bij langdurig gebruik van tramadol in studieverband. Er is enige discussie in de literatuur over wat de woorden verslaving en misbruik juist inhouden (14). Voor deze studie gaan we op zoek naar alle mogelijke informatie die richting kenmerken van verslaving of misbruik zou kunnen wijzen.

3.4 Risico op bias

Om het risico op bias in de gevonden studies te beoordelen werd gebruikgemaakt van de 'RoB 2 Tool'.

Een overzichtstabel van de gevonden risicoanalyse is te vinden in bijlage 4.

4. Resultaten

4.1 Misbruik en verslaving

In totaal werden veertien studies geïncludeerd in deze systematic review (bijlage 5) . Slechts één studie, Gana et al., rapporteerde de aanwezigheid van een resultaat geassocieerd met verslaving, namelijk opioid withdrawal syndrome, bij het beëindigen van de studie bij 0,5% van de deelnemers (n=4) (15). In Beaulieu et al. werd melding gemaakt van één patiënt die zijn medicatie niet correct heeft gebruikt, waardoor de ingenomen dosis onduidelijk is (16). In zes studies werd gerefereerd naar eerder gedaan onderzoek omtrent misbruik en verslaving met als boodschap dat het risico klein is (16–21). In drie van deze zes studies werd verwezen naar het risico van 1/100.000 afkomstig uit Cicero et al (16,18,19). In vijf studies wordt zelfs geen melding gemaakt van het risico op misbruik of verslaving in inleiding, resultaten of discussie (22–26).

Vervolgens werden de studies getoetst aan de aanbevelingen van de IMMPACT consensus. (tabel 2)

4.2 In kaart brengen van baseline risico van de studiepopulatie.

In zeven van de veertien studies werden kandidaten met voorafgaand middelen misbruik/afhankelijkheid uitgesloten. In twee studies vond een partiële exclusie plaats: ‘patiënten die een verhoogd risico hadden volgens de bijsluiter van het product werden geweerd’ en ‘patiënten die het laatste halfjaar opioïden hadden misbruikt’.

Geen enkele studie rapporteerde de aan- of afwezigheid van (familiale) voorgeschiedenis van verslaving bij deelnemers. Rookstatus werd ook in geen enkele studie in kaart gebracht. Vier studies sloten iedere majeure psychiatrische stoornis uit van deelname. Acht studies lieten psychische stoornissen partieel toe.

Meerdere studies meldden het gebruik van urineanalyse maar geen enkele studie meldde expliciet het screenen op drugs of medicatie in de urine. Geen enkele studie maakte gebruik van screeningslijsten om het verslavingsrisico van deelnemers in kaart te brengen.

4.3 Beoordeling studieopzet

Drie studies voldeden mogelijk aan de voorwaarde om patiënten te includeren die enig risico hebben om ‘Aberrant drug-related behaviors’ te ontwikkelen. Russel et al. liet mensen die langer dan drie maanden geleden geconfronteerd zijn geweest met verslavingsproblematiek toe en liet daarnaast de verderzetting van zolpidem en flurazepam toe (23). Bennet et al. liet mensen die een depressie hebben toe en mensen die zolpidem en flurazepam nemen om te slapen (19). Harati et al. liet mensen toe die één type narcotica innemen (21).

Alle geïncludeerde studies maakten gebruik van een niet-verslavende controle gezien dit ook een inclusiecriterium was bij de selectie van de studies.

Twee studies namen verslavingsgerelateerde eindpunten op in hun studie design: Gana et al. nam een physical dependence questionnaire af op drie momenten en rapporteert over opioid withdrawal syndrome, Beaulieu et al. nam een ‘drug liking test’ af die eenvoudig peilt hoe leuk/fijn de

deelnemers de gekregen medicatie vonden (15,16). Drie andere studies gaven aan misbruik van studiemateriaal te meten (17,25,26).

4.4 Outcome measurement

Zoals eerder vermeld maakten zowel Gana et al. als Beaulieu et al. gebruik van een verslavings/misbruik gerelateerde vragenlijst.

Geen enkele studie rapporteerde gebruik te maken van urine drug testing.

Geen enkele studie screende de omgeving van deelnemers op waarneming van verslaving of misbruik bij testpersonen.

O'Donnel et al. en Beaulieu et al. maten en rapporteerden non compliance/protocol deviation maar specifieerden niet verder (16,25). Kean et al. en Chang et al. meldden het correct gebruik van studiemateriaal te zullen meten maar rapporteerden geen resultaten.

Alle studies meldden studie-uitval door 'protocol violation', 'adverse events' of 'andere reden'. In geen van de studies werd voor elk geval apart besproken waarom de studie beëindigd werd.

5. Discussie

5.1 Resultaten

Uit deze systematic review blijkt dat misbruik of afhankelijkheid aan tramadol na langdurig gebruik maar zelden wordt opgemerkt in de geïncludeerde RCT's. Slechts bij vier patiënten op 1625 werd na langdurige blootstellingen een teken van afhankelijkheid gerapporteerd. Er werd geen enkele expliciete melding gemaakt van medicatiemisbruik (al kan dit wel plaatsgevonden hebben en onder een andere algemene term gerapporteerd geweest zijn). Uit de gevonden RCT's valt het misbruik/verslavingspotentieel van tramadol bijgevolg niet correct te kwantificeren.

Geen enkele studie voldoet volledig aan de aanbevelingen van de IMMPACT consensus uit 2013. De consensus bood ons een gestandaardiseerde methode om de eerder gepubliceerde RCT's te beoordelen op hun kwaliteit om verslaving en misbruik van tramadol te detecteren. De IMMPACT consensus biedt aanbevelingen op drie aspecten: het in kaart brengen van het basisrisico op verslaving, een correct studieopzet, en het meten van de juiste uitkomsten.

Geen enkele studie brengt het basisrisico op verslaving van deelnemers in kaart. Psychiatrische of verslavingsproblematiek wordt enkel bevraagd met als doel (partiële) exclusie van deelnemers. De verdeling van de alsnog geïncludeerde patiënten wordt niet gerapporteerd.

Om misbruik of verslaving op te sporen is het belangrijk om een minimum aan risico hierop toe te laten bij het rekruteren van patiënten. Een studie die alleen strikt uitgeselecteerde patiënten toelaat, gaat minder vlug deze problematiek opmerken en is ook niet representatief voor de populatie waarin deze medicatie dagdagelijks wordt gebruikt. Drie studies laten patiënten toe met enig verhoogd risico op verslavingsproblematiek. In slechts vijf van de veertien studies werd het opmerken van verslaving of misbruik ook deels als secundaire uitkomst opgenomen bij het opzetten van de studie.

Slechts twee studies; Beaulieu et al. en Gana et al., rapporteren ook enigszins correct over die secundaire uitkomsten. Alleen Gana et al. voorziet opvolging op een moment na stopzetting van de medicatie, wanneer ontwenning zich het meest waarschijnlijk voordoet.

5.2 Limitaties van deze studie

Gedurende de studie werd afgeweken van het vooropgestelde protocol, om alleen naar rapportage van misbruik en verslaving te kijken, na het vinden van hoofdzakelijk negatieve resultaten. Tijdens het maken van deze review werd vervolgens het bijkomend doel geformuleerd om te onderzoeken waarom er geen melding wordt gemaakt van de gezochte uitkomst.

Deze studie is uitgevoerd door één persoon. Dit maakt dat er geen dubbele controle is gebeurd op het al dan niet includeren van RCT's. Er werd tijdens het opstellen van de zoekstrategie advies gevraagd aan de bibliothecaris van de KU Leuven via mail. Hierdoor werd niet voldaan aan alle kwaliteitseisen van een goede systematic review zoals de Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions aanbeveelt (27).

Deze systematic review bevat de best mogelijke evidence die beschikbaar was met betrekking tot onze onderzoeksvraag. Het ontbreekt echter aan studies met voldoende looptijd of met een goede opbouw voor het achterhalen van het risico op verslaving of misbruik. Fase 3 clinical trials zijn zelfs,

indien goed opgebouwd met als doel misbruik en afhankelijkheid te documenteren, niet de beste bron om conclusies over dit probleem te kwantificeren.

Voor de kwaliteitsbeoordeling van de studies werd gebruik gemaakt van de aanbeveling van de IMMPACT studie (13). Alle geïncludeerde RCT's vonden voor publicatie van deze consensus plaats en de onderzoekers van deze studies konden dus ook geen rekening houden met de aanbevelingen.

Bijna alle studies in deze review zijn opgebouwd als "enriched enrollment randomized withdrawal". Hierbij worden proefpersonen die ooit al negatieve bijwerkingen hebben ondervonden geëxcludeerd uit de studie. Furlan et al. geeft aan dat dit vooral de nevenwerkingen onderschat (28). Daarnaast toont onze bias-analyse aan dat er in elke geïncludeerde studie een reëel risico bestaat op bias (bijlage 4).

5.3 Conclusie

De incidentie van opioid withdrawal syndrome is in deze kleine steekproef groter dan te verwachten valt uit voorgaand onderzoek (6). Dit ondanks dat de RCT's zijn uitgevoerd in een populatie met vermoedelijk een lager risico op verslaving dan de algemene bevolking en dat er weinig naar uitkomsten met betrekking tot verslaving en misbruik is gekeken in deze studies.

Fase III clinical trials vormen de wetenschappelijke basis voor de erkenning van geneesmiddelen. Indien deze door de gebruikte methodiek het risico voor afhankelijkheid negeren of onderschatten, worden problemen pas opgemerkt als de medicatie al (lang) op de markt beschikbaar is. Zeker voor medicatie met een brede indicatie zoals tramadol, 'matige tot ernstige pijn', kan een klein risico een grote proportie aannemen op maatschappelijk niveau.

De literatuurstudie voorafgaand aan deze systematic review gaf aan dat misbruik en afhankelijkheid van tramadol eerder zeldzaam zijn. Uit retrospectieve cohort studies gebaseerd op data afkomstig uit medicatie registers blijkt dat persistent tramadolgebruik, meer dan 365 DDD, slechts bij <2% van de blootgestelde populatie voorkomt (10,29). Het valt te vermoeden dat afhankelijkheid aan tramadol zich voornamelijk in deze kleine populatie afspeelt. De percentages die uit deze cohortstudies voortvloeien zijn klein maar resulteren in de totale blootgestelde populatie wel tot maatschappelijk relevante aantallen.

Patiënten die tramadol op chronische basis innemen worden blootgesteld aan de bijwerkingen van dit middel (30,31). De effectiviteit als pijnstiller bij chronische pijn staat ter discussie, met systematic reviews die een significant voordeel t.o.v. placebo tonen, zij het met een effectgrootte die als klinisch niet relevant wordt bestempeld (32,33). Bij langdurig en persistent gebruik van tramadol moet de clinicus zich de vraag stellen of de behandeling nog wel effectief is en of er geen (subklinische) afhankelijkheidsproblematiek achter zit. De wetenschappelijke basis om langdurig tramadol te gebruiken is immers zeer beperkt.

6. Referenties

1. Goesaert G, Abdelbari B. Dossier Opioide Pijnstillers [Internet]. 2016. Available from: https://www.vad.be/assets/dossier_opioide_pijnstillers_web

2. vzw BCFI. BCFI | Zoekresultaat tramadol [Internet]. 2024. Available from: http://www.bcfi.be/nl/keywords/tramadol?type=substance

3. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):879–923.

4. Barakat A. Revisiting Tramadol: A Multi-Modal Agent for Pain Management. CNS Drugs [Internet]. 2019;33(5):481–501. Available from: https://doi.org/10.1007/s40263-019-00623-5

5. Senay EC, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, et al. Physical dependence on Ultram® (tramadol hydrochloride): Both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. Drug Alcohol Depend. 2003;69(3):233–41.

6. Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, Geller A, Senay EC, Woody GE, et al. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: Results of an abuse monitoring system, 1994-2004. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14(12):851–9.

7. Roussin A, D'Ouince OD, Géniaux H, Halberer C. Evaluation of abuse and dependence in addiction monitoring systems: Tramadol as an example. Therapie. 2015;70(2):203–11.

8. Tjäderborn M, Jönsson AK, Ahlner J, Hägg S. Tramadol dependence: a survey of spontaneously reported cases in Sweden. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Dec;18(12):1192–8.

9. Thiels CA, Habermann EB, Hooten WM, Jeffery MM. Chronic use of tramadol after acute pain episode: Cohort study. BMJ. 2019;365:18–20.

10. Birke H, Ekholm O, Sjøgren P, Fredheim O, Clausen T, Skurtveit S. Tramadol use in Norway: A register-based population study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019 Jan;28(1):54–61.

11. Xie J, Strauss VY, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Diez-Perez A, Nogues X, et al. Association of Tramadol vs Codeine Prescription Dispensation with Mortality and Other Adverse Clinical Outcomes. JAMA - J Am Med Assoc. 2021;326(15):1504–15.

12. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel-Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. Health Info Libr J. 2019;36(3):264–77.

13. O'Connor AB, Turk DC, Dworkin RH, Katz NP, Colucci R, Haythornthwaite JA, et al. Abuse liability measures for use in analgesic clinical trials in patients with pain: IMMPACT recommendations. Pain [Internet]. 2013;154(11):2324–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.035

14. Fishbain DA, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. Clin J Pain. 1992 Jun;8(2):77–85.

15. Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Curr Med Res Opin. 2006;22(7):1391–401.

16. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, Wade J, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. Pain Res Manag. 2008;13(2):103–10.

17. Kean WF, Bouchard S, Roderich Gossen E. Women with pain due to osteoarthritis: The efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol. Pain Med. 2009;10(6):1001–11.

18. Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W, Kamin M. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Ther Res - Clin Exp. 2001;62(2):113–28.

19. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med. 2003;114(7):537–45.

20. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol. 2004 Dec;31(12):2454–63.

21. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S V., Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 2000;14(2):65–70.

22. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. Clin Ther. 2003;25(4):1123–41.

23. Russell J, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. Vol. 6, Journal of Clinical Rheumatology. 2000. p. 250–7.

24. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2003;104(1–2):323–31.

25. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P, McCabe D, Berger MF. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: Results from two randomized, double-blind, 6-week studies. J Int Med Res. 2009;37(6):1789–802.

26. Chang JK, Yu CT, Lee MY, Yeo K, Chang IC, Tsou HK, et al. Tramadol/acetaminophen combination as add-on therapy in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2013;32(3):341–7.

27. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). 2023.

28. Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. Pain Res Manag. 2011;16(5):337–51.

29. Tholen K, Hoffmann F. High use of tramadol in Germany: an analysis of statutory health insurance data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Sep;21(9):1013–21.

30. Wu TY, Wu WT, Lee RP, Chen IH, Yu TC, Wang JH, et al. Tramadol May Increase Risk of Hip Fracture in Older Adults with Post-Traumatic Osteoarthritis. J Pers Med. 2023;13(4).

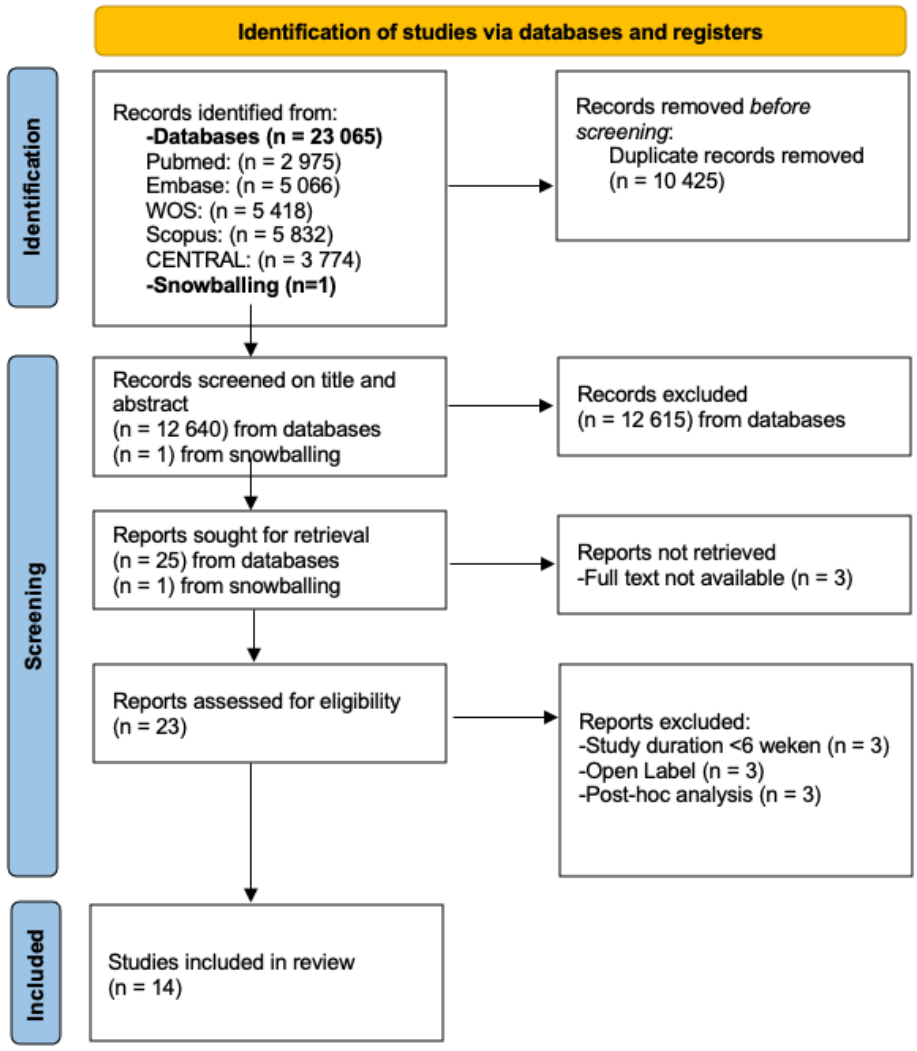
31. Li L, Marozoff S, Lu N, Xie H, Kopec JA, Cibere J, et al. Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular diseases, venous thromboembolism, and hip fractures among patients with osteoarthritis: a population-based study. Arthritis Res Ther. 2022;24(1):1–16.

32. Zhang X, Li X, Xiong Y, Wang Y, Wei J, Zeng C, et al. Efficacy and Safety of Tramadol for Knee or Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Arthritis Care Res. 2023;75(1):158–65.

33. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2007;34(3):543–55.

7. Bijlagen

7.1 Prisma Flowchart



7.2 Zoekstrategie

-PUBMED

("Tramadol"[MeSH Terms] OR "Tramadol"[Title/Abstract]) AND (“Pain” [MeSH Terms] OR “Pain” [Title/Abstract]) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

-EMBASE

Embase
Session Results

No.	Query	Results	Date
#44.	#37 AND #38 AND #39	5,066	1 Nov 2023
#43.	#2 AND #3	262,053	1 Nov 2023
#42.	#37 AND #38 AND #39	5,066	1 Nov 2023
#41.	#38 AND #39	20,332	1 Nov 2023
#40.	#37 AND #38 AND #39	5,066	1 Nov 2023
#39.	'pain'/exp OR 'pain':ti,ab,kw	2,038,019	1 Nov 2023
#38.	'tramadol'/exp OR 'tramadol':ti,ab,kw	30,087	1 Nov 2023
#37.	#22 NOT #36	5,298,445	1 Nov 2023
#36.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	4,362,618	1 Nov 2023
#35.	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,583,941	1 Nov 2023
#34.	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,230,314	1 Nov 2023
#33.	(databases NEAR/5 searched):ab	67,710	1 Nov 2023
#32.	'update review':ab	137	1 Nov 2023
#31.	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	49,711	1 Nov 2023
#30.	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,126,216	1 Nov 2023
#29.	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,597	1 Nov 2023
#28.	'random field*':ti,ab,tt	2,932	1 Nov 2023
#27.	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,997	1 Nov 2023
#26.	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	262,596	1 Nov 2023
#25.	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	21,590	1 Nov 2023
#24.	'cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	362,348	1 Nov 2023
#23.	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,163	1 Nov 2023
#22.	#21 NOT #3	6,031,995	1 Nov 2023
#21.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	6,260,478	1 Nov 2023
#20.	trial:ti,tt	410,867	1 Nov 2023
#19.	'human experiment'/de	651,449	1 Nov 2023
#18.	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	285,044	1 Nov 2023
#17.	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	462,552	1 Nov 2023
#16.	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	493,030	1 Nov 2023
#15.	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	460,405	1 Nov 2023
#14.	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	125,299	1 Nov 2023
#13.	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	32,364	1 Nov 2023
#12.	'double blind procedure'/de	212,145	1 Nov 2023
#11.	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	276,882	1 Nov 2023
#10.	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	109,508	1 Nov 2023
#9.	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,796,672	1 Nov 2023
#8.	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	630,950	1 Nov 2023
#7.	placebo:ti,ab,tt	367,652	1 Nov 2023
#6.	'intermethod comparison'/de	303,758	1 Nov 2023
#5.	'randomization'/de	98,668	1 Nov 2023
#4.	random*:ti,ab,tt	1,986,356	1 Nov 2023
#3.	#1 AND #2	262,053	1 Nov 2023
#2.	'controlled clinical trial'/de	441,137	1 Nov 2023
#1.	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	1,072,748	1 Nov 2023

-WEB OF SCIENCE

Concept 1: TS=(“*Tramadol*” OR “Contramal” OR “Ultram” OR “Zytram” OR “Ralivia” OR “*Trama*”)

Concept 2: TS=(“*Pain*”)

-CENTRAL

"randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]

-SCOPUS

TITLE-ABS
("*Tramadol*" OR "Contramal" OR "Ultram" OR "Zytram" OR "Ralivia" OR "*Trama*") OR AUTHKEY
("*Tramadol*" OR "Contramal" OR "Ultram" OR "Zytram" OR "Ralivia" OR "*Trama*") AND (TITLE-ABS (*pain*) OR AUTHKEY (*pain*))

7.3 Ethische Commissie

Langdurig gebruik van pijnmedicatie in de huisartsenpraktijk

Dossiernr.:	MP023827
Masterproef:	Masterproef I HAIO, 2021-2024
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase:	eerste fase
Academiejaar:	2022-2023
Korte omschrijving / abstract:	De masterproef betreft een literatuurstudie. Het doel is een overzicht te maken van de lichamelijke gevolgen van langdurig pijnmedicatiegebruik en hoe je daar dan als huisarts mee moet omgaan: voorschrijfgedrag, medische opvolging, alternatieven...
Toegepaste technieken:	Literatuurstudie
Gewenste taal van communicatie:	nl
Promotor:	Dr Marc Van Nuland (u0040434)
Organisatie:	KU Leuven
Dienst:	Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
Discipline:	Masterproef
Extra groepsleden:	Emile Op de Beeck emile.opdebeeck@student.kuleuven.be r0590993

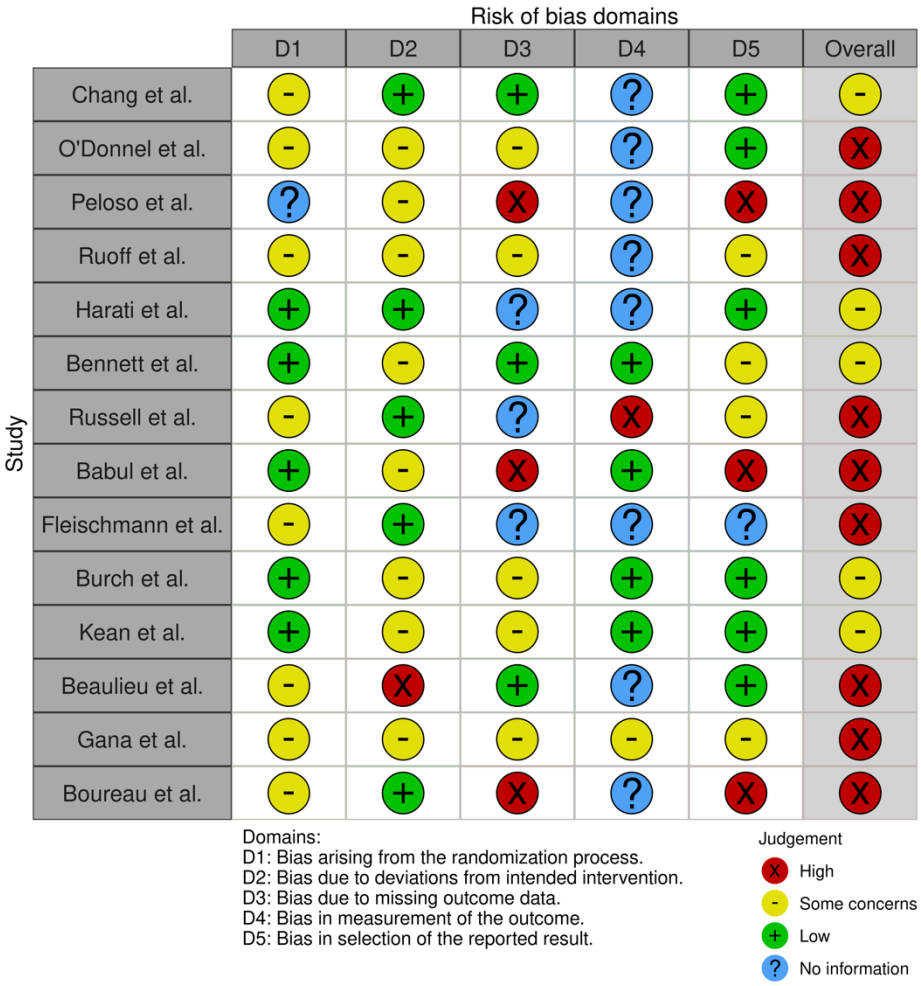
De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

7.4 Bias-analyse



7.5 Overzichtstabel Geïncludeerde Studies

Geïncludeerde studies									
Auteur	**Aandoening**	**Looptijd**	**Deelnemers (voltooid)**	**Molecule**	**Dosage (Deelnemers(voltooid))**	**Controle (Deelnemers(voltooid))**	**Populatie**	**Mean age**	**Age range**
Chang et al. 2012	Ankyloserende spondylitis	12 weken	60 (43)	Tramadol/PCM (Ultracet®) +Aceclofenac	37,5/325mg (2x/d) (30(24))	Placebo+Aceclofenac (30(19))	Taiwan, 80% man	38	18-70
O'Donnel et al. 2009	Chronische lage rug pijn	6 weken	1598 (1250)	Tramadol	50mg (4x/d) (796(564))	Celecoxib 200mg (2x/d) (802(686))	VS, 58% vrouw	50	18-88
Peloso et al. 2004	Chronische lage rug pijn	13 weken	338 (147)	Tramadol/PCM (Ultracet®)	37,5/325mg (3 tot 8x/d) (167(86))	Placebo (171(61))	Canada, 62% vrouw	58	25-82
Ruoff et al. 2003	Chronische lage rug pijn	12 weken	322 (165)	Tramadol/PCM	37,5/325mg (tot 8x/d) (161(91))	Placebo (160(74))	VS, 60% vrouw	54	25-75 (inclusie)
Harati et al. 2000	Diabetische neuropathie	6 weken	117 (85)	Tramadol (Ultram®)	50mg (tot 8x/d) (56(40))	Placebo (61(45))	VS, 58% man	58	32-85
Bennett et al. 2003	Fibromyalgie	13 weken	315 (312)	Tramadol/PCM (Ultracet®)	37,5/325mg (1 tot 8x/d) (158(156))	Placebo (157(157))	Canada, 93% vrouwen	50	19-75
Russel et al. 2000	Fibromyalgie	6 weken	100 (29)	Tramadol	50-400mg (35(20))	Placebo (34(9))	VS, 96% vrouwen	48	18-75(inclusie)
Babul et al. 2004	Osteoarthritis knie	12 weken	246 (124)	Tramadol ER	100-400mg (124(61))	Placebo (122(63))	VS, 66% vrouw	61	18+ (inclusie)
Fleischmann et al. 2001	Osteoarthritis knie	13 weken	129 (37)	Tramadol	50-400mg (63(20))	Placebo (66(17))	VS, 65% vrouw	63	35-75 (inclusie)
Burch et al. 2007	Osteoarthritis knie	12 weken	1028 (491)	Tramadol (Contramid®)	200-300mg (432(326))	Placebo (214(165))	Korea, 62% vrouw, BMI 30	63	40-80 (inclusie)
Kean et al. 2009	Osteoarthritis knie	12 weken	685 (376)	Tramadol (Contramid®)	100mg (130(69))	Placebo (280(174))	Cananada, alleen vrouwen	61	40-75
Beaulieu et al. 2008	Osteoarthritis Knie/heup	6 weken	129 (97)	Tramadol CR (Zytram XL®)	200-400mg (1x/d) (62(45))	Diclofenac SR (66(52))	Canada, 70% vrouw	59	35-75(inclusie)
Gana et al. 2006	Osteoarthritis knie/heup	12 weken	1020 (558)	Tramadol ER	100mg (203(120))	Placebo (205(115))	VS, 60% vrouw, gem BMI +30	58	22-74
Boureau et al. 2003	Post-herpetische neuralgie	6 weken	127 (108)	Tramadol SR	100-400mg (63(53))	Placebo (62(55))	Frankrijk, 72% vrouw	66	35-85

7.6 Beoordeling volgens IMMPACT consensus

			Baseline risk				Trial design			Outcome measurement				
		Rapportage over verslaving	Report of prior substance abuse/family history?	Psychiatric comorbidities?	UDT?	Gebruik screening tool?	Populatie representatief?	POS/NEG control?	Abuse-related outcomes measured?	Observations?	Query?	Abuse of study material?	Screening omgeving?	Verklaring vroegtijdig stoppen met studie?
1	Chang et al. 2012	(-)	(-)	Niet vermeld	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(+/-)	(-)	(-)	(+/-)	(-)	(-)
2	O'Donnel et al. 2009	(-)	(+)(uitgesloten)	Partieel	(-)	(-)	(-)	POS (celecoxib)	(+/-)	(-)	(-)	(+/-)	(-)	(-)
3	Peloso et al. 2004	(-)	(+)(uitgesloten)	Partieel	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	Ruoff et al. 2003	(-)	(+)(uitgesloten)	Uitgesloten	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	Harati et al. 2000	(-)	(-)	Niet vermeld	(-)	(-)	(+/-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	Bennett et al. 2003	(-)	(-)	Partieel	(-)	(-)	(+/-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	Russell et al. 2000	(-)	(+)(partieel)	Uitgesloten	(-)	(-)	(+/-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8	Babul et al. 2004	(-)	(-)	Uitgesloten	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
9	Fleischmann et al. 2001	(+/-)	(-)	Uitgesloten	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10	Burch et al. 2007	(-)	(+)(uitgesloten)	Partieel	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
11	Kean et al. 2009	(-)	(+)(uitgesloten)	Partieel	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(+/-)	(-)	(-)	(+/-)	(-)	(-)
12	Beaulieu et al. 2008	(+/-)	(+)(uitgesloten)	Partieel	(-)	(-)	(-)	POS (diclofenac)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
13	Gana et al. 2006	(+)	(+)(partieel)	Partieel	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
14	Boureau et al. 2003	(-)	(+)(uitgesloten)	Partieel	(-)	(-)	(-)	POS (placebo)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)