

Verkeersdeelname: Tramadol



Datum literatuursearch: 03-10-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft tramadol ingedeeld in categorie II met als basis onder andere literatuur met experimentele studies naar de rijvaardigheid en psychomotorische, subjectieve en cognitieve effecten, de farmacologie, DRUID en de bijwerkingen. Dit geneesmiddel heeft een licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van 0.5-0.8 promille

Aangezien er geen beschikbaar onderzoek is omtrent de duur van het aanhoudende effect, is besloten om een richtlijn te formuleren op basis van de farmacokinetische eigenschappen van tramadol. Gebaseerd op de halfwaardetijd van tramadol, wordt verwacht dat ongeveer 94-97% van de stof na 24-30 uur uit het lichaam is verdwenen. Vanwege de classificatie als categorie II-middel, wordt verwacht dat de invloed van het geneesmiddel op de rijvaardigheid niet in die mate significant is dat volledige eliminatie vereist is voordat er aan het verkeer mag worden deelgenomen. De werkgroep Verkeersdeelname van de KNMP heeft besloten om een periode van 12 uur aan te houden. Het advies is om pas 12 uur na de laatste inname, deel te nemen aan het verkeer, op voorwaarde dat de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn.

Het is onbekend wanneer gewenning optreedt. Er is geen beschikbaar onderzoek omtrent het effect bij chronisch gebruik van tramadol. De werkgroep Verkeersdeelname van de KNMP heeft besloten om een periode van 2 weken aan te houden bij chronisch gebruik van tramadol. Hoewel er geen directe onderzoeksresultaten zijn die deze periode van onthouding aantonen, wordt deze periode aangehouden om in lijn te blijven met vergelijkbare opioïden. Als richtlijn wordt aangehouden dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken na bereiken van de onderhoudsdosering op voorwaarde dat er geen rijgevaarlijke bijwerkingen optreden.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum. Het is een niet-selectieve, gedeeltelijke agonist μ -, δ - en κ -opioïdreceptoren met een grotere affiniteit voor μ -receptoren. Andere mechanismen die tot de analgetische werking ervan bijdragen, zijn het remmen van de neuronale heropname van noradrenaline en een versterken van het vrijmaken van serotonine. Activatie van de μ -(en κ -)opioïdreceptoren kan leiden tot verschillende bijwerkingen, waaronder sedatie [1]. Dit is ook terug te zien in de bijwerkingenprofiel van tramadol.

1. Machelska H, Celik MÖ. Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. Front Pharmacol. 2018 Nov 29;9:1388

Acuut effect

Zacny et al. (2005) concludeerde dat lorazepam (2 mg) voor verminderde psychomotorische en cognitieve functies zorgde, terwijl zowel tramadol (50 en 100 mg) als morfine (25 mg) dat niet deden. Daarnaast namen bij tramadol dezelfde subjectieve effecten toe als bij 25 mg morfine.

Mintzer et al (2010) concludeerde dat na toediening van morfine de psychomotorische snelheid/coördinatie, psychomotorische snelheid/patroonherkenning (DSST snelheidsmaat: aantal voltooide proeven) en psychomotorische snelheid significant slechter was dan na toediening van tramadol. Kanttekening is dat morfine altijd als eerst werd toegediend en daarna pas tramadol. Er waren geen significante verschillen tussen de condities wat betreft DSST-nauwkeurigheid, eenvoudige reactietijd, verdeelde aandacht, werkgeheugen, episodisch geheugen, metamemory of

tijdsinschatting. Geen van beide tramadol doses werd geassocieerd met slechtere prestaties dan morfine.

Gezien het ontbreken van gelijksoortige effecten zoals die van lorazepam, een middel ingedeeld in categorie 3, en de afwezigheid van significante verschillen tussen tramadol en morfine, heeft de werkgroep Verkeersdeelname besloten om tramadol in te delen in categorie II.

Chronisch effect

Bachs et al. (2009) suggereert dat het risico om betrokken te zijn bij een ongeval niet significant was voor bestuurders die tramadol gebruikten. Volgens Rudisill et al. (2016) werd tramadol in verband gebracht met een verhoogd risico op motorvoertuigongevallen. Kanttekening is dat rij-simulaties of “on the road” studies ontbraken. Over het algemeen wordt tramadol als veilig beschouwd voor cognitieve en psychomotorische functies, maar er is een mogelijk effect op het evenwicht, wat kan bijdragen aan ongevallen. Het gemengde resultaat met betrekking tot tramadol kan deels worden toegeschreven aan een kleine steekproefomvang, aangezien maar 20 van de 181 bij ongevallen betrokken personen positief testten op tramadol

De werkgroep Verkeersdeelname heeft besloten om een termijn van 2 weken te handhaven om in lijn te blijven met vergelijkbare opioïden..

Verschillende SPC's vermelden dat duizeligheid zeer vaak kan voorkomen (>10%).

Duur van het effect

Het is niet duidelijk wanneer er geen effect van tramadol meer werd gemeten. Tramadol heeft een halfwaardetijd van ong. 6 uur en zou theoretisch gezien na 24-30 uur voor 94-97% geklaard zijn.

2. Informatorium Medicamentorum januari 2023

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Zacny JP. Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users. Drug Alcohol Depend. 2005 Nov 1;80(2):273-8 Randomized Controlled Trial (dubbelblind, crossover)	<u>Deelnemers</u> 22 gezonde vrijwilligers; 13 mannen en 9 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 25,5 (5,7). Alle deelnemers gebruikten recreatieve drugs. Alle dronken alcohol, 8 gebruikten cannabis en 5 rookten sigaretten. <u>Medicatie</u> Deelnemers kregen tramadol hydrochloride 50mg of 100mg, morfine sulfaat 25mg of 40mg, lorazepam 2mg of placebo. Lorazepam (2 mg) werd opgenomen in het onderzoek omdat het significante beperkingen veroorzaakt en werd gebruikt als maatstaf om eventuele psychomotorische en/of cognitieve beperkingen veroorzaakt door tramadol of morfine te vergelijken. <u>Moment van meting</u> Op regelmatige tijdstippen na inname van de capsules werden de gemoedstoestand, psychomotorische prestaties en fysiologische toestand beoordeeld.	<u>Studieopzet</u> Subjectieve effecten werd gemeten door middel van: - Addiction Research Center Inventor (ARCI); een beoordelingsschaal afgeleid van twee vragenlijsten die gevoelig zijn voor de somatische en subjectieve effecten van opioïden. - Visuele analoge schaal (VAS) - Vragenlijsten over nawerking van het geneesmiddel, het effect, zou het opnieuw ingenomen worden ("drug liking", "take again") Psychomotorische/cognitieve functies werden gemeten door middel van: - Een oog-hand coördinatie test - DSST - Auditieve reactie test - Logische redeneer test - Herinnering test <u>Resultaten</u> Zie de tabel hieronder. Alleen de significante effecten van morfine en/of tramadol zijn weergegeven. Psychomotorische en cognitieve prestaties werden alleen beïnvloed door lorazepam, en niet door tramadol of morfine.

	<table><tr><td colspan="6">Table 1</td></tr><tr><td colspan="6">Mean ratings/values (±S.E.M.) of subjective and physiological effects measures significantly affected by tramadol and/or morphine</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>Tramadol, 50 mg</td><td>Tramadol, 100 mg</td><td>Morphine, 25 mg</td><td>Lorazepam, 2 mg</td></tr><tr><td colspan="6">Subjective effects^a</td></tr><tr><td colspan="6">Adjective rating scale (0–4)</td></tr><tr><td>Dry mouth</td><td>0.2 (0.1)</td><td>0.3 (0.1)</td><td>0.6 (0.3)</td><td>0.9 (0.3)*</td><td>0.4 (0.1)</td></tr><tr><td></td><td>0.5 (0.1)</td><td>0.5 (0.1)</td><td>0.9 (0.2)</td><td>–</td><td>0.5 (0.1)</td></tr><tr><td>Flushing</td><td>0 (0)</td><td>0.2 (0.1)</td><td>0.5 (0.2)</td><td>0.8 (0.3)*</td><td>0.2 (0.1)</td></tr><tr><td></td><td>0 (0)</td><td>0.1 (0.1)</td><td>0.4 (0.1)*</td><td>–</td><td>0.1 (0.1)</td></tr><tr><td colspan="6">VAS (0–100 mm)</td></tr><tr><td>Dizzy</td><td>2.9 (2.0)</td><td>3.3 (2.0)</td><td>16.1 (6.1)</td><td>20.9 (8.0)*</td><td>15.2 (5.6)</td></tr><tr><td></td><td>3.0 (1.2)</td><td>3.2 (1.3)</td><td>16.8 (5.3)*</td><td>–</td><td>14.3 (3.6)*</td></tr><tr><td>Hungry^b</td><td>14.7 (5.2)</td><td>9.6 (4.3)</td><td>7.1 (4.1)</td><td>7.6 (4.1)</td><td>7.3 (4.2)</td></tr><tr><td></td><td>24.8 (6.0)</td><td>15.4 (4.1)</td><td>9.0 (3.0)*</td><td>–</td><td>18.0 (5.0)</td></tr><tr><td>Lightheaded</td><td>2.8 (1.5)</td><td>11.8 (6.2)</td><td>16.6 (6.9)</td><td>22.1 (6.7)</td><td>28.0 (9.9)*</td></tr><tr><td></td><td>4.1 (1.2)</td><td>11.6 (4.2)</td><td>19.1 (5.7)*</td><td>–</td><td>22.2 (5.9)*</td></tr><tr><td colspan="6">Drug Effect/Drug Liking/Take Again</td></tr><tr><td>Feel drug (1–5)</td><td>1.8 (0.3)</td><td>2.1 (0.3)</td><td>2.7 (0.3)*</td><td>3.2 (0.3)*</td><td>2.9 (0.3)*</td></tr><tr><td></td><td>2.0 (0.2)</td><td>2.2 (0.2)</td><td>2.8 (0.2)*</td><td>–</td><td>2.9 (0.2)*</td></tr><tr><td>Like drug (0–100 mm)</td><td>50.8 (0.3)</td><td>55.3 (2.4)</td><td>62.0 (5.1)*</td><td>59.0 (3.1)</td><td>53.1 (1.8)</td></tr><tr><td></td><td>55.1 (2.0)</td><td>57.9 (2.7)</td><td>64.9 (3.8)*</td><td>–</td><td>59.2 (2.8)</td></tr><tr><td>Take again (0–100 mm)</td><td>54.3 (1.7)</td><td>58.8 (2.8)</td><td>65.3 (4.8)</td><td>60.3 (3.7)</td><td>55.3 (1.1)</td></tr><tr><td></td><td>57.0 (1.8)</td><td>61.5 (2.7)</td><td>65.9 (3.3)*</td><td>–</td><td>61.9 (2.8)</td></tr><tr><td colspan="6">Physiological measures^a</td></tr><tr><td>Diastolic BP (mmHg)</td><td>62.4 (2.7)</td><td>68.0 (2.7)*</td><td>66.3 (2.7)</td><td>66.1 (3.0)</td><td>64.0 (2.0)</td></tr><tr><td></td><td>67.6 (2.0)</td><td>70.9 (2.0)</td><td>71.5 (2.1)*</td><td>–</td><td>70.8 (2.2)</td></tr><tr><td>Systolic BP (mmHg)</td><td>114.7 (2.3)</td><td>119.0 (2.7)</td><td>118.8 (2.0)</td><td>116.3 (3.0)</td><td>116.4 (1.8)</td></tr><tr><td></td><td>119.7 (2.2)</td><td>122.9 (2.2)</td><td>124.1 (2.4)*</td><td>–</td><td>122.7 (2.6)</td></tr><tr><td>Miosis (mm)^{b,c}</td><td>5.9 (0.3)</td><td>5.5 (0.2)</td><td>5.4 (0.3)</td><td>4.8 (0.3)*</td><td>6.1 (0.2)</td></tr><tr><td></td><td>5.8 (0.2)</td><td>5.4 (0.2)</td><td>5.3 (0.2)*</td><td>–</td><td>6.1 (0.2)</td></tr></table> Met 100 mg tramadol namen dezelfde subjectieve effecten toe als bij 25 mg morfine, en de pupilgrootte nam af, met één uitzondering (het gevoel van het medicijn) bereikten deze effecten echter geen significantie. Ook al werden de beoordelingen van het leuk vinden van het medicijn verhoogd door zowel morfine als 100 mg tramadol, verschilde alleen tramadol significant met placebo. Tramadol bij een klinisch voorgeschreven dosis van 100 mg veroorzaakte subjectieve effecten, waaronder twee die gerelateerd waren aan het risico op misbruik ("drug liking", "take again"), en miosis (pupilvernauwing). <u>Opmerkingen KNMP</u> - De effecten die alleen significant werden gewijzigd door lorazepam zijn niet opgenomen in de tabel omdat de focus van dit onderzoek niet lag op het vergelijken van de effecten van lorazepam met die van tramadol of morfine	Table 1						Mean ratings/values (±S.E.M.) of subjective and physiological effects measures significantly affected by tramadol and/or morphine							Placebo	Tramadol, 50 mg	Tramadol, 100 mg	Morphine, 25 mg	Lorazepam, 2 mg	Subjective effects ^a						Adjective rating scale (0–4)						Dry mouth	0.2 (0.1)	0.3 (0.1)	0.6 (0.3)	0.9 (0.3)*	0.4 (0.1)		0.5 (0.1)	0.5 (0.1)	0.9 (0.2)	–	0.5 (0.1)	Flushing	0 (0)	0.2 (0.1)	0.5 (0.2)	0.8 (0.3)*	0.2 (0.1)		0 (0)	0.1 (0.1)	0.4 (0.1)*	–	0.1 (0.1)	VAS (0–100 mm)						Dizzy	2.9 (2.0)	3.3 (2.0)	16.1 (6.1)	20.9 (8.0)*	15.2 (5.6)		3.0 (1.2)	3.2 (1.3)	16.8 (5.3)*	–	14.3 (3.6)*	Hungry ^b	14.7 (5.2)	9.6 (4.3)	7.1 (4.1)	7.6 (4.1)	7.3 (4.2)		24.8 (6.0)	15.4 (4.1)	9.0 (3.0)*	–	18.0 (5.0)	Lightheaded	2.8 (1.5)	11.8 (6.2)	16.6 (6.9)	22.1 (6.7)	28.0 (9.9)*		4.1 (1.2)	11.6 (4.2)	19.1 (5.7)*	–	22.2 (5.9)*	Drug Effect/Drug Liking/Take Again						Feel drug (1–5)	1.8 (0.3)	2.1 (0.3)	2.7 (0.3)*	3.2 (0.3)*	2.9 (0.3)*		2.0 (0.2)	2.2 (0.2)	2.8 (0.2)*	–	2.9 (0.2)*	Like drug (0–100 mm)	50.8 (0.3)	55.3 (2.4)	62.0 (5.1)*	59.0 (3.1)	53.1 (1.8)		55.1 (2.0)	57.9 (2.7)	64.9 (3.8)*	–	59.2 (2.8)	Take again (0–100 mm)	54.3 (1.7)	58.8 (2.8)	65.3 (4.8)	60.3 (3.7)	55.3 (1.1)		57.0 (1.8)	61.5 (2.7)	65.9 (3.3)*	–	61.9 (2.8)	Physiological measures ^a						Diastolic BP (mmHg)	62.4 (2.7)	68.0 (2.7)*	66.3 (2.7)	66.1 (3.0)	64.0 (2.0)		67.6 (2.0)	70.9 (2.0)	71.5 (2.1)*	–	70.8 (2.2)	Systolic BP (mmHg)	114.7 (2.3)	119.0 (2.7)	118.8 (2.0)	116.3 (3.0)	116.4 (1.8)		119.7 (2.2)	122.9 (2.2)	124.1 (2.4)*	–	122.7 (2.6)	Miosis (mm) ^{b,c}	5.9 (0.3)	5.5 (0.2)	5.4 (0.3)	4.8 (0.3)*	6.1 (0.2)		5.8 (0.2)	5.4 (0.2)	5.3 (0.2)*	–	6.1 (0.2)
Table 1																																																																																																																																																																																					
Mean ratings/values (±S.E.M.) of subjective and physiological effects measures significantly affected by tramadol and/or morphine																																																																																																																																																																																					
	Placebo	Tramadol, 50 mg	Tramadol, 100 mg	Morphine, 25 mg	Lorazepam, 2 mg																																																																																																																																																																																
Subjective effects ^a																																																																																																																																																																																					
Adjective rating scale (0–4)																																																																																																																																																																																					
Dry mouth	0.2 (0.1)	0.3 (0.1)	0.6 (0.3)	0.9 (0.3)*	0.4 (0.1)																																																																																																																																																																																
	0.5 (0.1)	0.5 (0.1)	0.9 (0.2)	–	0.5 (0.1)																																																																																																																																																																																
Flushing	0 (0)	0.2 (0.1)	0.5 (0.2)	0.8 (0.3)*	0.2 (0.1)																																																																																																																																																																																
	0 (0)	0.1 (0.1)	0.4 (0.1)*	–	0.1 (0.1)																																																																																																																																																																																
VAS (0–100 mm)																																																																																																																																																																																					
Dizzy	2.9 (2.0)	3.3 (2.0)	16.1 (6.1)	20.9 (8.0)*	15.2 (5.6)																																																																																																																																																																																
	3.0 (1.2)	3.2 (1.3)	16.8 (5.3)*	–	14.3 (3.6)*																																																																																																																																																																																
Hungry ^b	14.7 (5.2)	9.6 (4.3)	7.1 (4.1)	7.6 (4.1)	7.3 (4.2)																																																																																																																																																																																
	24.8 (6.0)	15.4 (4.1)	9.0 (3.0)*	–	18.0 (5.0)																																																																																																																																																																																
Lightheaded	2.8 (1.5)	11.8 (6.2)	16.6 (6.9)	22.1 (6.7)	28.0 (9.9)*																																																																																																																																																																																
	4.1 (1.2)	11.6 (4.2)	19.1 (5.7)*	–	22.2 (5.9)*																																																																																																																																																																																
Drug Effect/Drug Liking/Take Again																																																																																																																																																																																					
Feel drug (1–5)	1.8 (0.3)	2.1 (0.3)	2.7 (0.3)*	3.2 (0.3)*	2.9 (0.3)*																																																																																																																																																																																
	2.0 (0.2)	2.2 (0.2)	2.8 (0.2)*	–	2.9 (0.2)*																																																																																																																																																																																
Like drug (0–100 mm)	50.8 (0.3)	55.3 (2.4)	62.0 (5.1)*	59.0 (3.1)	53.1 (1.8)																																																																																																																																																																																
	55.1 (2.0)	57.9 (2.7)	64.9 (3.8)*	–	59.2 (2.8)																																																																																																																																																																																
Take again (0–100 mm)	54.3 (1.7)	58.8 (2.8)	65.3 (4.8)	60.3 (3.7)	55.3 (1.1)																																																																																																																																																																																
	57.0 (1.8)	61.5 (2.7)	65.9 (3.3)*	–	61.9 (2.8)																																																																																																																																																																																
Physiological measures ^a																																																																																																																																																																																					
Diastolic BP (mmHg)	62.4 (2.7)	68.0 (2.7)*	66.3 (2.7)	66.1 (3.0)	64.0 (2.0)																																																																																																																																																																																
	67.6 (2.0)	70.9 (2.0)	71.5 (2.1)*	–	70.8 (2.2)																																																																																																																																																																																
Systolic BP (mmHg)	114.7 (2.3)	119.0 (2.7)	118.8 (2.0)	116.3 (3.0)	116.4 (1.8)																																																																																																																																																																																
	119.7 (2.2)	122.9 (2.2)	124.1 (2.4)*	–	122.7 (2.6)																																																																																																																																																																																
Miosis (mm) ^{b,c}	5.9 (0.3)	5.5 (0.2)	5.4 (0.3)	4.8 (0.3)*	6.1 (0.2)																																																																																																																																																																																
	5.8 (0.2)	5.4 (0.2)	5.3 (0.2)*	–	6.1 (0.2)																																																																																																																																																																																
Mintzer MZ, Lanier RK, Lofwall MR, Bigelow GE, Strain EC. Effects of repeated tramadol and morphine	<u>Deelnemers</u> 9 gezonde vrijwilligers (7 mannen, gemiddelde leeftijd 36 jaar) gediagnostiseerd met opioïde afhankelijkheid <u>Medicatie</u> Deelnemers voltooiden de tests na 5-7 dagen	<u>Studieopzet</u> Subjectieve en psychomotorische functies werden gemeten met behulp van; 1. Evenwichtstaak 2. Circulaire Lichtentaak 3. Digit Symbol Substitution Test (DSST)																																																																																																																																																																																			

administration on psychomotor and cognitive performance in opioid-dependent volunteers. Drug Alcohol Depend. 2010 Oct 1;111(3):265-8.

dagelijkse toediening van elk van de drie geneesmiddelen in een cross-over ontwerp: morfine 15 mg subcutaan 4 keer per dag, tramadol 50 mg oraal en tramadol 200 mg oraal.

Moment van meting

De tests werden 2 uur na de tweede dagelijkse dosis uitgevoerd

4. Computergebaseerde Trail-Making Tests (analoog aan Part A en Part B):
5. Eenvoudige reactietijdtaak (RT)
6. Tijdsinschattingsoopdracht
7. Gesplitste aandachtstaak
8. Korte termijn/Werkgeheugen- en gerichte aandachtmaatregelen
9. Woordgeheugenparadigma
10. Metageheugenbeoordeling

Resultaten

Op verschillende psychomotorische tests, was de prestatie significant slechter in de morfineconditie ten opzichte van een of beide tramadol-condities (zie Tabel 1). Specifiek waren het aantal correcte reacties op de circulaire lichten taak en het aantal voltooide proeven op de Digit Symbol Substitution Test (DSST) significant lager in de morfineconditie in vergelijking met beide tramadoldoses. Er waren geen significante verschillen tussen de omstandigheden wat betreft DSST-nauwkeurigheid, eenvoudige reactietijd, verdeelde aandacht, werkgeheugen, episodisch geheugen, metamemory of tijdsinschatting. Geen van beide tramadoldoses werd geassocieerd met slechtere prestaties dan morfine

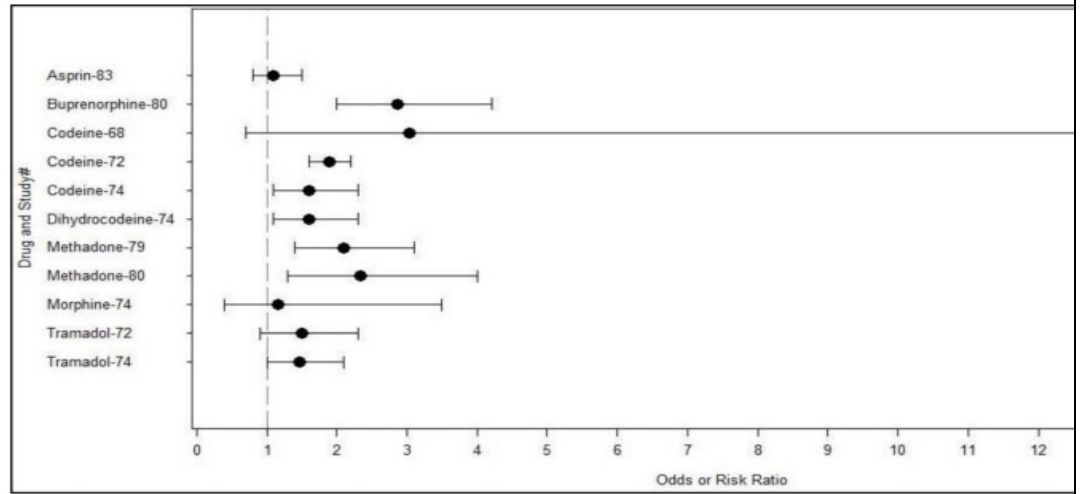
Mean scores and standard error of the mean (SEM) on experimental measures.

Task	Measure	Drug condition					
		Morphine 15 mg q.i.d.		Tramadol 50 mg q.i.d.		Tramadol 200 mg q.i.d.	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Balance	# Seconds balanced	32.33	(7.02)	42.67 [†]	(7.04)	28.67	(7.27)
Circular lights	# Correct responses	66.78	(3.97)	79.11 [†]	(4.86)	83.11 [†]	(5.61)
DSST	Proportion correct	0.95	(0.02)	0.99	(0.01)	0.98	(0.01)
DSST	# Trials completed	39.00	(3.34)	45.78 [†]	(2.79)	45.67 [†]	(3.27)
Trail-making A	Running time (s)	39.18	(5.00)	32.81	(4.56)	31.49 [†]	(3.99)
Trail-making B	Running time (s)	58.80	(10.03)	38.60 [†]	(5.95)	37.47 [†]	(6.27)
Trail-making B-A	Running time difference (s).	19.62	(6.97)	5.79 [†]	(2.96)	5.98 [†]	(2.96)
Simple RT	Median RT (ms)	283	(11)	287	(15)	296	(19)
Time estimation	Estimate (s) – 5 s	5.49	(0.34)	5.10	(0.26)	5.01	(0.23)
Time estimation	Estimate (s) – 20 s	19.57	(0.99)	19.51	(0.92)	21.88	(0.57)
Time estimation	Estimate (s) – 80 s	79.86	(3.03)	76.95	(2.20)	63.33	(12.01)
Divided attention	Accuracy – central	66.84	(5.07)	71.48	(3.94)	70.98	(3.52)
Divided attention	Accuracy – peripheral	93.06	(1.39)	92.59	(1.67)	91.20	(2.64)
Digit recall	Number correct	5.22	(1.44)	6.56	(1.11)	7.56	(0.71)
n-back	d' (sensitivity) – 0 back	4.23	(0.00)	4.17	(0.06)	3.87	(0.31)
n-back	d' (sensitivity) – 1 back	3.81	(0.18)	3.63	(0.33)	3.67	(0.20)
n-back	d' (sensitivity) – 2 back	2.78	(0.33)	3.26	(0.34)	2.75	(0.39)
n-back	d' (sensitivity) – 3 back	1.97	(0.35)	2.07	(0.28)	2.41	(0.33)
n-back	Median RT (ms) – 0 back	710	(51)	680	(43)	707	(60)
n-back	Median RT (ms) – 1 back	766	(66)	754	(54)	795	(66)
n-back	Median RT (ms) – 2 back	1026	(103)	913	(83)	915	(115)
n-back	Median RT (ms) – 3 back	996	(93)	945	(92)	945	(77)
Sternberg	Percent correct-control	97.22	(1.39)	95.37	(2.02)	95.37	(2.02)
Sternberg	Percent correct-delay	75.00	(5.73)	79.63	(4.42)	77.78	(6.21)
Sternberg	Median RT (ms) – control	2360	(191)	2181	(134)	2401	(132)
Sternberg	Median RT (ms) – delay	2918	(220)	2849	(226)	2614	(170)
Recognition mem	d' (sensitivity)	1.55	(0.39)	1.18	(0.23)	0.96	(0.41)
Recognition mem	C (response bias)	0.26	(0.18)	0.12	(0.17)	0.16	(0.14)
Recognition mem	Gamma (metamemory) ^a	0.25	(0.23)	0.44	(0.12)	0.44	(0.20)
Free recall	# Correct responses	5.44	(1.32)	5.67	(1.28)	4.67	(0.87)

		<u>Opmerkingen KNMP</u> - De conclusie van verminderde prestaties na toediening van morfine is beperkt door het ontbreken van een controlegroep of placeboconditie. Het is ook belangrijk op te merken dat conclusies met betrekking tot verschillen tussen tramadol en morfine aanzienlijk beperkt worden door het ontbreken van volledige randomisatie; morfine werd altijd als eerst toegediend en daarna pas tramadol.
Bachs LC, Engeland A, Mørland JG, Skurtveit S. The risk of motor vehicle accidents involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol. Clin Pharmacol Ther. 2009; 85:596-9. Prospectieve cohort studie	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> De studie omvatte alle inwoners van Noorwegen geboren tussen januari 1934 en september 1988 (3,1 miljoen mensen). Ze werden gevolgd vanaf de leeftijd van 18 jaar of vanaf 7 januari 2004 tot het moment waarop ze betrokken waren bij een ongeval met letsel als bestuurder, emigreerden, de leeftijd van 70 jaar bereikten, overleden, of tot 30 september 2006, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. De studieperiode liep van 7 januari 2004 tot 30 september 2006. Personen die tijdens de onderzoeksperiode codeïne en tramadol gebruikten werden onderzocht en vergeleken met niet-gebruikers binnen dezelfde leeftijdscategorie.	<u>Studieopzet</u> De incidentie van ongevallen in de groep van blootgestelde personen-tijd werd vergeleken met de incidentie van ongevallen in de groep van niet blootgestelde personen-tijd door de gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) te berekenen. <u>Resultaten</u> Gedurende de onderzoeksperiode (33 maanden) werden 181 ongevallen geregistreerd waarbij letsel optrad en waarbij bestuurders betrokken waren die codeïne hadden gebruikt (gedefinieerd als binnen 7 dagen na de datum van verstrekking); 20 betrokken bestuurders die aan tramadol waren blootgesteld. Het risico om betrokken te zijn bij een ongeval was significant hoger voor bestuurders die codeïne gebruikten (gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) voor beide geslachten en alle leeftijdsgroepen gecombineerd: 1,9; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,6-2,2). De SIR voor tramadol (1,5; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,9-2,3) was niet significant, maar vertoonde een stijgende trend. <u>Opmerkingen KNMP</u> Spreading in gebruik is groot. Doseringen die gebruikt zijn, zijn onbekend.
Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. <i>Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review.</i> Accid Anal	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> Zie studieopzet.	<u>Studieopzet</u> In de systematische review werden er 27 studies meegenomen uit 14 verschillende databasissen. Een van de inclusiecriteria was dat de uitkomstmaat gerapporteerd werd als de kans of het risico op een aanrijding met een motorvoertuig ("Motor vehicle collisions" (MVC)) of de invloed op de rijvaardigheid tijdens een wegrit beoordeling of rijsimulatie (bijv. remreactietijd, slingeren, standaarddeviatie van laterale positie, enz.). In totaal werden er 53 verschillende soorten medicatie geëvalueerd waaronder tramadol.

Prev. 2016 Nov;96:255-270. Systematische review		<u>Resultaten</u> Deze studie analyseerde 53 verschillende medicijnen in 27 onderzoeken op hun mogelijke associatie met verhoogde risico's op motorvoertuigongevallen, en de belangrijkste bevinding was dat 15 van deze medicijnen (28,3%) in verband werden gebracht met een verhoogd risico op dergelijke ongevallen, waaronder tramadol. Deze bevindingen zijn consistent met eerder gepubliceerde literatuur. Van de 15 medicijnen die geassocieerd waren met verhoogde ongevalsrisico's, zijn er 12 eerder bestudeerd in rij-simulaties of daadwerkelijke rij-evaluaties, met uitzondering van carisoprodol, dihydrocodeïne en tramadol. Hoewel carisoprodol, dihydrocodeïne en tramadol niet direct zijn geëvalueerd in rij-simulaties of rij-evaluaties, zijn hun effecten op psychomotorische prestaties en cognitie wel onderzocht in laboratoriumomgevingen. Over het algemeen wordt tramadol als veilig beschouwd met betrekking tot cognitieve en psychomotorische functies, maar bij hogere doses is er een mogelijke verslechtering van het evenwicht opgemerkt. Het is echter belangrijk op te merken dat een verminderd evenwicht is geassocieerd met een verhoogd risico op motorvoertuigongevallen. Volgens de auteurs zijn wat betreft tramadol de resultaten gemengd. Van de twee studies die de effecten ervan onderzochten, meldde slechts één een statistisch significante toename van motorvoertuigongevallen. Dit verschil in bevindingen kan mogelijk worden toegeschreven aan de beperkte steekproefomvang, aangezien slechts 20 van de 181 bij ongevallen betrokken personen positief testten op tramadol in de studie uitgevoerd door
---	--	--

Bachs et al.



Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID categorie: III Category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] • Advise the patient (and explain to caregivers) not to drive until the next visit after start of treatment or after changes in dosage. • Inform the patient that the medication can cause side effects that impair driving and that reaction time can also be reduced without experiencing side effects. • Advise the patient also to be careful in other situations than driving (e.g. using machinery and working at heights) • Advise the patient to avoid any alcohol or other psychoactive substances during the treatment. • Opiate cessation can also cause behavioral changes and requires follow-up and counseling. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Tramal druppels voor oral gebruik en oplossing voor injectie 18-11-2021 SPC Tramadol HCL Mylan capsules 10-2021	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Tramadol kan, zelfs wanneer het volgens de voorschriften wordt gebruikt, effecten veroorzaken zoals slaperigheid en duizeligheid. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen. Dit geldt met name in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.
	Relevante bijwerkingen: Bij meer dan 10%: duizeligheid, lichaamszwakte (asthenie) Bij 1-10%: slaperigheid, vermoeidheid

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja/Ja	Ja	II	14-12-2023