

## Verkeersdeelname: Amitriptyline

### Afkorting:

BAC = bloed-alcoholconcentratie

CBR = Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

SDLP = Standard Deviation of the Lateral Position.

SSRI = Selectieve serotonine heropname remmer.

TCA = Tricyclische antidepressivum

Datum literatuursearch: 14-05-2024

### CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft amitriptyline ingedeeld in categorie III op basis van de literatuur en het advies van DRUID. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van meer dan 0,8 promille.

Het advies luidt om bij gebruik van een dagdosering t/m 75 mg de eerste week geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen. Bij doseringen hoger dan 75 mg per dag wordt deelname aan het verkeer ontraden. Het CBR kan een rijbewijs verstrekken bij gebruik van amitriptyline in een dagdosering van meer dan 75 mg bij gebruik langer dan drie maanden in een gelijkblijvende dosis (Werkgroep Verkeersdeelname 2024-nov).

De dosering van amitriptyline wordt in de beginperiode van de behandeling verhoogd op geleide van het effect. Daarom wordt specifiek in het advies opgenomen ook na elke dosisverhoging een week geen deel te nemen aan het verkeer.

### Categorie-indeling

DRUID heeft amitriptyline ingedeeld in categorie III. Uit de review van Ramaekers (2003) blijkt een sterke negatieve invloed op de rijvaardigheid, gemeten in verschillende rijtests op de weg 1,5 of 2 uur na inname van amitriptyline op dag één van de behandeling. De invloed is vergelijkbaar met de effecten van een BAC  $\geq 1,0$  promille (1). Ook uit de studies van Iwamoto (2008) waarin de deelnemers 4 uur na inname van 25 mg amitriptyline een rijsimulatietest ondergingen, bleek een significante negatieve invloed op de rijvaardigheidsparameters (2,3).

### t/m 75 mg de eerste week niet deelnemen aan het verkeer

In de review van Ramaekers (2003) zijn meerdere studies geïnccludeerd naar de invloed van sederende TCA's op de rijvaardigheid. Na een week gebruik van amitriptyline 75 mg per dag bleek de invloed op de rijvaardigheid niet meer significant t.o.v. placebo, het verschil in SDLP bedroeg ongeveer + 1 cm. Terwijl de gemeten invloed op de rijvaardigheid op dag één nog groter was dan de effecten van een BAC van 1,0 promille, het verschil in SDLP t.o.v. placebo bedroeg 5-6 cm (1).

In de studie van Veldhuijzen (2006) werden rijtests afgenomen na twee weken gebruik van amitriptyline (25 mg AN). Amitriptyline had geen negatieve invloed op de rijvaardigheid meer (4). Tevens geldt het advies amitriptyline voor de nacht in te nemen, uit de review van Ramaekers blijkt dat de invloed van amitriptyline op de SDLP 13 uur na nachtelijke inname kleiner is dan die gemeten na 4 uur na inname in de studies van Iwamoto (2008) (1,2).

### Dosering boven 75 mg per dag = geen deelname aan het verkeer

Voor doseringen hoger dan 75 mg per dag geldt het advies geen deel te nemen aan het verkeer. Er zijn geen (rij)studies beschikbaar met doseringen amitriptyline hoger dan 75 mg om te kunnen onderbouwen dat na een stabiele periode van gebruik de negatieve invloed op de rijvaardigheid verdwenen is. Wel blijkt uit de studie van Iwamoto (2008) een significante lineaire correlatie tussen de

hoogte van de plasmaconcentratie van amitriptyline en de mate van verandering in SDLP (2).

Ook in het Informatorium Medicamentorum staat beschreven dat sedatie vooral optreedt bij amitriptyline en doxepine en veroorzaakt wordt door blokkade van 5-HT<sub>2</sub>-receptor, H<sub>1</sub>-blokkade en  $\alpha$ <sub>1</sub>-blokkade. Amitriptyline blokkeert de genoemde receptoren allemaal zeer sterk (Derijks 2010) (5). Amitriptyline lijkt daarmee een sterk sederend TCA. Uit de review van Ramaekers blijkt een sterke correlatie tussen de ervaren bijwerking slaperigheid overdag en een toename in SDLP tijdens de rijtest op de weg (1).

1. Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. J Clin Psychiatry. 2003 Jan;64(1):20-9.
2. Iwamoto K, Kawamura Y, Takahashi M, Uchiyama Y, Ebe K, Yoshida K, Iidaka T, Noda Y, Ozaki N. Plasma amitriptyline level after acute administration, and driving performance in healthy volunteers. Psychiatry Clin Neurosci. 2008 Oct;62(5):610-6.
3. Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. Hum Psychopharmacol. 2008 Jul;23(5):399-407.
4. Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, Olivier B, Volkerts ER. Acute and subchronic effects of amitriptyline 25mg on actual driving in chronic neuropathic pain patients. J Psychopharmacol. 2006 Nov;20(6):782-8.
5. Derijks et al. Farmacologische profielen van antidepressiva. PW Wetenschappelijk Platform. 2010; 4(5): 79-98.

## OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

### Dynamiek/kinetiek

Amitriptyline behoort tot de Tricyclische antidepressiva (TCA's). TCA's remmen de presynaptische heropname van noradrenaline en serotonine. Hierbij remmen sommige TCA's meer de heropname van noradrenaline (doxepine, maprotiline en nortriptyline), andere meer de heropname van serotonine (clomipramine en imipramine) en weer andere hebben een gemengde werking (amitriptyline, dosulepine en imipramine). Ook blokkeren ze postsynaptische cholinerge-, histamine-,  $\alpha$ <sub>1</sub>- en serotonine-2(5HT<sub>2</sub>)receptoren.

Sedatie komt vooral voor bij stoffen met een sterke antihistaminerge of  $\alpha$ <sub>1</sub>-receptorblokkerende werking. Ook blokkade van serotonine-5HT<sub>2</sub>-receptoren kan sufheid en slaperigheid veroorzaken.

De C<sub>max</sub> van amitriptyline wordt na 2-6 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline worden binnen 1 week bereikt.

Het wordt voornamelijk door CYP2C19 via N-demethylering omgezet in de actieve metaboliet nortriptyline. Zowel amitriptyline als nortriptyline wordt door CYP2D6 gemetaboliseerd tot met name E-10-hydroxymetabolieten, die zwakker werkzaam zijn dan amitriptyline.

De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 25 uur (16-40 uur).

Bij ouderen is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de klaring verminderd.

De dosering wordt getitreerd naar de laagst mogelijke effectieve dosering. Bij ouderen wordt een lagere startdosering aangehouden. Bij depressie wordt een maximale dagdosering aangehouden van 2dd75 mg, terwijl bij neuropathische pijn en andere indicaties de dosering amitriptyline veelal wordt verhoogd tot maximaal 75 mg per dag (5).

6. Informatorium Medicamentorum (IM) amitriptyline, geraadpleegd op 09-09-2024.

### Acuut effect/duur van het effect

In de studie van Iwamoto (2008) zijn de directe effecten van amitriptyline op de rijvaardigheid gemeten in rijsimulatietests. Onder 17 gezonde vrijwilligers nam de SDLP significant toe van 38,9 cm naar 51,3 cm gemeten 4 uur na eenmalige inname van 25 mg amitriptyline (6).

Bij zeven patiënten met neuropathische pijn werd 13 uur na inname van 25 mg amitriptyline voor de nacht een significante verhoging van SDLP gemeten van 26,0 cm naar 29,0 cm tijdens een on-the-road rijtest (6).

In het oude advies was een onderscheid gemaakt in doseringen t/m 75 mg per dag en boven 75 mg per dag. Dit was gebaseerd op een rapport van DRUID (5).

Voor amitriptyline zijn in dit rapport 32 publicaties geïncludeerd met doseringen amitriptyline variërend van 10 tot 75 mg. DRUID concludeerde uit deze studies dat de sedatieve effecten van amitriptyline in de eerste week van de behandeling waarschijnlijk aanwezig zijn. Het terugkeren naar 'baseline' is heterogeen en kan bij sommige gezonde vrijwilligers tot langer dan een maand duren. Bij toedienen van amitriptyline aan depressieve patiënten kan 'memory performance' in de eerste 7 dagen verminderd zijn. Na 21 dagen is een progressieve terugkeer naar 'baseline performance' gezien (5). In dit rapport worden dus geen rijvaardigheidsstudies beschreven

7. Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jul;23(5):399-407.
8. DRUID 6th Framework Programme. Meta-analysis of empirical studies concerning the effects of medicines and illegal drugs including pharmacokinetics on safe driving.

DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer tot het volgende consult met de arts. De patiënt dient geïnformeerd te worden dat de medicatie een effect heeft op de reactietijd en dat de medicatie bijwerkingen kan geven die een negatieve invloed op de rijvaardigheid hebben.

Wanneer amitriptyline kortdurend wordt gebruikt, wordt ook geadviseerd geen deel te nemen aan het verkeer omdat de rijvaardigheid gedurende ongeveer 24 uur na inname verminderd is.

#### **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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Iwamoto K, Kawamura Y, Takahashi M, Uchiyama Y, Ebe K, Yoshida K, Iidaka T, Noda Y, Ozaki N. Plasma amitriptyline level after acute administration, and driving performance in healthy volunteers. Psychiatry Clin Neurosci. 2008 Oct;62(5):610-6.</p> <p><b>RCT</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>17 gezonde mannelijke vrijwilligers.</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>Amitriptyline 25 mg eenmalig.</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b><br/>4 uur na inname in een rijnsimulator.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>In deze RCT werd onderzocht of er een verband is tussen de plasmaconcentratie van amitriptyline en de effecten op rijvaardigheid en cognitieve functies. Zeventien gezonde mannelijke deelnemers kregen een eenmalige dosis van 25 mg amitriptyline. Zowel op baseline als vier uur na inname voerden ze drie opdrachten uit in een rijnsimulator, daarnaast kregen ze drie cognitieve taken en beoordeelden ze hun slaperigheid met de Stanford Sleepiness Scale. De plasmaconcentratie van amitriptyline werd vier uur na toediening (bij Tmax) gemeten met een bloedsample.</p> <p>Tijdens de rijnsimulatie werden drie verschillende tests afgenomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de "road-tracking test" : over een tweebaans weg zonder ander verkeer moesten de deelnemers het voertuig gedurende 5 minuten op het midden van de rijbaan houden met een constante snelheid van 100 km/uur. Resultaten werden uitgedrukt in SDLP.</li> <li>- De "car-following test" : over een tweebaans weg moesten de deelnemers gedurende 5 minuten de afstand tot hun voorganger op 5 meter houden. De voorganger remde en versnelde, waar de deelnemers op moesten anticiperen. De afstand tot de voorganger werd uitgedrukt in distance coefficient van de variatie (DCV). Hoe kleiner de DCV, hoe beter de test is volbracht.</li> <li>- De "harsh-braking test": de deelnemers reden gedurende 5 minuten met een snelheid van 50 km/uur over een tweebaans weg zonder ander verkeer. Een menselijk model kon elk moment de weg oprennen en de deelnemers moesten zo snel mogelijk remmen. De uitslag van de test werd uitgedrukt als de rem-reactietijd (BRT).</li> </ul> <p><b>Resultaten</b></p> <p>Na 4 uur waren het slingergedrag en de autovolgtest in de rijnsimulator significant negatief beïnvloed door amitriptyline, SDLP (<math>p=0,003</math>), autovolgtest (<math>p=0,006</math>). De remtest was niet significant beïnvloed door amitriptyline.</p> <p>De SDLP op baseline was gemiddeld 38,9 (<math>\pm 10,8</math>) cm en 4 uur na inname van de medicatie was deze gemiddeld 51,3 (<math>\pm 12,7</math>) cm.</p> <p><b>Conclusie van de auteur(s)</b></p> <p>Tussen de plasmaconcentratie van amitriptyline en de verandering in SDLP was een significante lineaire correlatie te zien. Met de andere testuitslagen was geen correlatie te zien met de plasmaconcentratie van amitriptyline.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <p>De studieresultaten zijn dezelfde als opgenomen in de eerder uitgevoerde studie van Iwamoto (juli 2008).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. Hum Psychopharmacol. 2008 Jul;23(5):399-407.</p> <p><b>RCT</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>17 gezonde mannelijke vrijwilligers (30-42 jaar oud).</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>25 mg amitriptyline, 10 mg paroxetine en placebo.</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b><br/>Na 1 uur en na 4 uur na eenmalige inname van de medicatie in een rijsimulator.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>In deze dubbelblinde cross-over trial kregen de 17 gezonde mannelijke vrijwilligers een eenmalige dosis van 25 mg amitriptyline, 10 mg paroxetine en placebo. De rijsimulatietest werd afgenomen voor inname van de medicatie, en na 1 uur en na 4 uur van elke inname van de studiemedicatie. Tussen elke inname van medicatie zat een wash-out periode van 7 dagen.</p> <p>Tijdens de rijsimulatie werden drie verschillende tests afgenomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de "road-tracking test" : over een tweebaans weg zonder ander verkeer moesten de deelnemers het voertuig gedurende 5 minuten op het midden van de rijbaan houden met een constante snelheid van 100 km/uur. Resultaten werden uitgedrukt in SDLP.</li> <li>- De "car-following test" : over een tweebaans weg moesten de deelnemers gedurende 5 minuten de afstand tot hun voorganger op 5 meter houden. De voorganger remde en versnelde, waar de deelnemers op moesten anticiperen. De afstand tot de voorganger werd uitgedrukt in distance coefficient van de variatie (DCV). Hoe kleiner de DCV, hoe beter de test is volbracht.</li> <li>- De "harsh-braking test": de deelnemers reden gedurende 5 minuten met een snelheid van 50 km/uur over een tweebaans weg zonder ander verkeer. Een menselijk model kon elk moment de weg oprennen en de deelnemers moesten zo snel mogelijk remmen. De uitslag van de test werd uitgedrukt als de rem-reactietijd (BRT).</li> </ul> <p>Ook werden er een aantal cognitieve tests en tests voor uitvoerende functies uitgevoerd.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <p>Van drie deelnemers na inname van amitriptyline zijn geen testresultaten in de rijsimulator 4 uur na inname beschikbaar, omdat ze van het parcours af gleden en niet in staat waren de tests te volbrengen.</p> <p>Vier uur na inname van amitriptyline was de SDLP gemiddeld 51,3 cm, dit is significant groter dan na inname van paroxetine met een gemiddelde SDLP van 38,9 cm (<math>p &lt; 0,01</math>) en na inname van placebo met een gemiddelde SDLP van 36,9 cm (<math>p &lt; 0,05</math>). Ook de DCV was significant groter na amitriptyline dan na paroxetine inname (<math>p &lt; 0,01</math>). De BRT verschilde echter niet significant tussen de verschillende</p> |

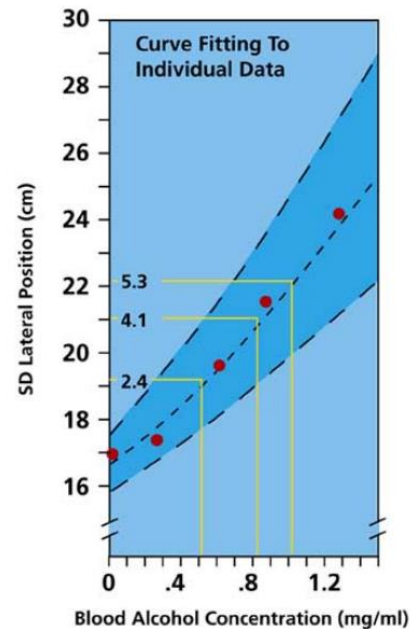
|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                   | <p>condities. Alle resultaten van de rijsimulatietests staan hieronder weergegeven. Resultaten met ** = p&lt;0.01 en ***= p&lt;0,05.</p> <table><tr><th rowspan="2">Measure</th><th rowspan="2">Test time</th><th colspan="3">Mean (SD)</th></tr><tr><th>Placebo</th><th>Paroxetine 10 mg</th><th>Amitriptyline 25 mg</th></tr><tr><td colspan="5">(a) Driving test</td></tr><tr><td rowspan="3">SDLP* (cm)</td><td>Baseline</td><td>37.4 (7.81)</td><td>41.8 (10.68)</td><td>38.9 (10.84)</td></tr><tr><td>1 h</td><td>37.2 (7.66)</td><td>38.9 (9.00)</td><td>38.9 (8.55)</td></tr><tr><td>4 h</td><td>36.9 (8.45)</td><td>38.9 (10.11)</td><td>51.3 (12.67)**</td></tr><tr><td rowspan="3">DCV</td><td>Baseline</td><td>23.6 (10.11)</td><td>26.8 (10.50)</td><td>25.3 (8.10)</td></tr><tr><td>1 h</td><td>24.4 (10.92)</td><td>28.5 (16.21)</td><td>26.8 (13.21)</td></tr><tr><td>4 h</td><td>25.7 (12.67)</td><td>27.2 (9.46)</td><td>36.1 (19.16)***</td></tr><tr><td rowspan="3">BRT (ms)</td><td>Baseline</td><td>547.7 (42.76)</td><td>551.1 (69.40)</td><td>557.9 (58.30)</td></tr><tr><td>1 h</td><td>546.1 (64.16)</td><td>542.3 (60.49)</td><td>557.8 (66.90)</td></tr><tr><td>4 h</td><td>549.7 (55.61)</td><td>553.4 (48.75)</td><td>573.7 (52.72)</td></tr></table> <p>Vier uur na inname van amitriptyline meldden 94,1% van de deelnemers slaperigheid, en een 'stuffy head' bij 64,7% van de deelnemers, ook vermoeidheid werd veelvuldig gemeld 4 uur na inname van amitriptyline (29,4%). Na inname van paroxetine werden deze bijwerkingen slechts 1 of 2 keer gemeld.</p> <p><b>Conclusie van de auteur(s)</b></p> <p>De rijvaardigheidsparameters en de cognitieve functies werden significant beïnvloed 4 uur na inname van een enkele dosis 25 mg amitriptyline.</p> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <p>Bovenop deze resultaten komen nog de drie uitvallers na inname van amitriptyline, die niet in staat waren hun voertuig op het parcours van de rijsimulator te houden.</p> | Measure          | Test time           | Mean (SD) |  |  | Placebo | Paroxetine 10 mg | Amitriptyline 25 mg | (a) Driving test |  |  |  |  | SDLP* (cm) | Baseline | 37.4 (7.81) | 41.8 (10.68) | 38.9 (10.84) | 1 h | 37.2 (7.66) | 38.9 (9.00) | 38.9 (8.55) | 4 h | 36.9 (8.45) | 38.9 (10.11) | 51.3 (12.67)** | DCV | Baseline | 23.6 (10.11) | 26.8 (10.50) | 25.3 (8.10) | 1 h | 24.4 (10.92) | 28.5 (16.21) | 26.8 (13.21) | 4 h | 25.7 (12.67) | 27.2 (9.46) | 36.1 (19.16)*** | BRT (ms) | Baseline | 547.7 (42.76) | 551.1 (69.40) | 557.9 (58.30) | 1 h | 546.1 (64.16) | 542.3 (60.49) | 557.8 (66.90) | 4 h | 549.7 (55.61) | 553.4 (48.75) | 573.7 (52.72) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-----------|--|--|---------|------------------|---------------------|------------------|--|--|--|--|------------|----------|-------------|--------------|--------------|-----|-------------|-------------|-------------|-----|-------------|--------------|----------------|-----|----------|--------------|--------------|-------------|-----|--------------|--------------|--------------|-----|--------------|-------------|-----------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------|-----|---------------|---------------|---------------|-----|---------------|---------------|---------------|
| Measure                                                                                                                                                                                                 | Test time                                                                                                         | Mean (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                     |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                   | Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Paroxetine 10 mg | Amitriptyline 25 mg |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
| (a) Driving test                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |                     |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
| SDLP* (cm)                                                                                                                                                                                              | Baseline                                                                                                          | 37.4 (7.81)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 41.8 (10.68)     | 38.9 (10.84)        |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
|                                                                                                                                                                                                         | 1 h                                                                                                               | 37.2 (7.66)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 38.9 (9.00)      | 38.9 (8.55)         |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
|                                                                                                                                                                                                         | 4 h                                                                                                               | 36.9 (8.45)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 38.9 (10.11)     | 51.3 (12.67)**      |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
| DCV                                                                                                                                                                                                     | Baseline                                                                                                          | 23.6 (10.11)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 26.8 (10.50)     | 25.3 (8.10)         |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
|                                                                                                                                                                                                         | 1 h                                                                                                               | 24.4 (10.92)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 28.5 (16.21)     | 26.8 (13.21)        |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
|                                                                                                                                                                                                         | 4 h                                                                                                               | 25.7 (12.67)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 27.2 (9.46)      | 36.1 (19.16)***     |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
| BRT (ms)                                                                                                                                                                                                | Baseline                                                                                                          | 547.7 (42.76)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 551.1 (69.40)    | 557.9 (58.30)       |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
|                                                                                                                                                                                                         | 1 h                                                                                                               | 546.1 (64.16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 542.3 (60.49)    | 557.8 (66.90)       |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
|                                                                                                                                                                                                         | 4 h                                                                                                               | 549.7 (55.61)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 553.4 (48.75)    | 573.7 (52.72)       |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |
| Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, Olivier B, Volkerts ER. Acute and subchronic effects of amitriptyline 25mg on actual driving in chronic neuropathic pain patients. J | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>7 patiënten met chronische neuropatische pijn.</p> <p><b><u>Medicatie</u></b></p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>Het betreft een dubbelblinde cross-over gerandomiseerde studie naar de acute en de subchronische invloed van 25 mg amitriptyline op de rijvaardigheid. Deelnemers bestonden uit zeven patiënten met chronische neuropatische pijn. Zij ondergingen een gestandaardiseerde on-the-road rijtest op dag 1 en dag 15. Waarbij ze of 15 dagen amitriptyline 25 mg 1dd AN hadden ingenomen, of 15 dagen placebo 1dd AN hadden ingenomen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                     |           |  |  |         |                  |                     |                  |  |  |  |  |            |          |             |              |              |     |             |             |             |     |             |              |                |     |          |              |              |             |     |              |              |              |     |              |             |                 |          |          |               |               |               |     |               |               |               |     |               |               |               |

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Psychopharmacol. 2006 Nov;20(6):782-8.</p> <p><b>RCT</b></p>                                                                                                                                                    | <p>Amitriptyline 25 mg 1dd AN.</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b><br/>Op dag 1 en dag 15 werd 13 uur na inname van de medicatie een on-the-road rijtest afgenomen.</p>                                                          | <p>Primaire uitkomst is de SDLP. Ook de gemiddelde snelheid, de afwijking de gemiddelde snelheid, de mean lateral position en het aantal manoeuvres buiten de rijstroom zijn onderzocht.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <p>In de meting van de acute invloed op dag 1 was de gemiddelde SDLP na inname van amitriptyline 29.0 cm (SD=8.1, range=21.6–43.5), onder placebocondities was de SDLP gemiddeld 26.0 cm (SD=8.1, range=17.0–37.1). Het acute effect op de SDLP is hiermee significant (<math>p&lt;0,019</math>).</p> <p>Powerberekeningen geven een voldoende hoge power voor deze zeven patiënten.</p> <p>Na twee weken behandeling werden geen significante verschillen gevonden tussen amitriptyline en placebo. Dit indiceert dat amitriptyline na twee weken behandeling geen negatieve invloed op de rijvaardigheid meer heeft.</p> <p>Op de andere rijvaardigheidsparameters is geen significante invloed gemeten van amitriptyline, zowel na acute als na subchronische toediening.</p> <p><b>Conclusie van de auteur(s)</b></p> <p>De acute effecten van amitriptyline op de rijvaardigheid zijn vergelijkbaar met de invloed van een bloedalcoholconcentratie van <math>\geq 0,5</math> mg/ml. Doordat snel tolerantie wordt ontwikkeld voor de sedatieve effecten van amitriptyline, is de invloed van amitriptyline op de rijvaardigheidsparameters na 2 weken behandeling niet significante t.o.v. placebo.</p> |
| <p>Verster JC et al. Is it safe to drive a car when treated with anxiolytics? Evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. Current Psychiatry reviews 2005;1:215-225.</p> <p><b>Review</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>16 gezonde vrijwilligers.</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>75 mg amitriptyline per dag (50 mg AN en 25 mg MO)</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b><br/>Een on-the-road rijtest 1,5 uur en 5</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>Betreft een review waarin 14 placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies zijn opgenomen met on-the-road rijtests met deelnemers die anxiolytica gebruikten, waaronder amitriptyline. Voor amitriptyline is een studie geïnccludeerd waarin de deelnemers 75 mg per dag gebruikten (50 mg voor de nacht en 25 mg in de ochtend). Op dag 1 en dag 8 is 1,5 uur en 5 uur na inname van de medicatie een on-the-road rijtest afgenomen .</p> <p><b>Resultaten</b></p> <p>Op dag 1 had amitriptyline een significante negatieve invloed op de rijvaardigheid, zowel gemeten in de rijtest in de ochtend, als in de middag.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

uur na inname op  
dag 1 en dag 8 .

Na een week gebruik van amitriptyline was de negatieve invloed op de rijvaardigheid zo goed als verdwenen.

De auteurs hebben een grafiek opgenomen waarin de relatie tussen BAC en rijvaardigheid (in SDLP) is uitgezet. Hiermee kan een vergelijking worden gemaakt van het gemeten effect van amitriptyline op de rijvaardigheid en de correlerende BAC.



#### Conclusie van de auteur(s)

Amitriptyline heeft na eenmalige toediening dezelfde negatieve invloed op de rijvaardigheid als de benzodiazepineagonisten. Na een week gebruik is de negatieve invloed op de rijvaardigheid afwezig.

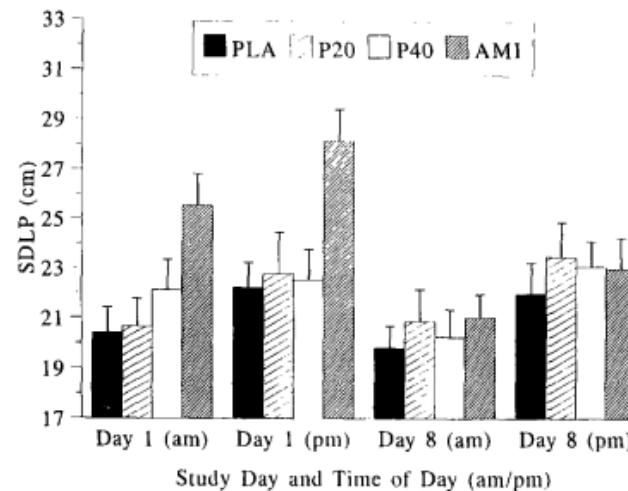
De meeste geïnccludeerde studies zijn uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. Mogelijk heeft de angst op zich een negatieve invloed op de rijvaardigheid en zou succesvolle behandeling van de angst de

rijvaardigheid kunnen verbeteren. In tegenstelling tot gezonde vrijwilligers die enkel de bijwerkingen van de medicatie kunnen ervaren en geen effect.

#### Opmerkingen KNMP

De gemiddelde verlenging in SDLP op dag 1 en dag 8 na inname van amitriptyline is helaas niet weergegeven in deze review. Deze is nagezocht in de oorspronkelijke studie van Robbe (1995): De gemiddelde gemeten waarden zijn niet weergegeven in een tabel, enkel in een staafdiagram, zie hieronder. Na aflezen lijkt de toename in SDLP t.o.v, placebo als volgt (AMI=amitriptyline, PLA=placebo) :

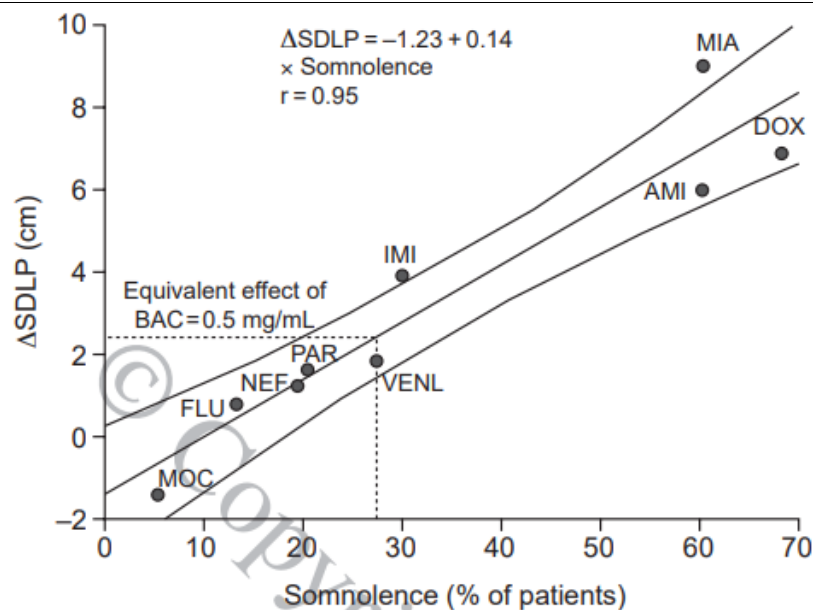
- Op dag 1 in de ochtend : AMI 26 cm , PLA 20 cm = toename van 6 cm;  
(vergelijking met effecten van een BAC > 1,0 promille)
- Op dag 1 in de middag: AMI 28,5 cm, PLA 22 cm = toename van 6,5 cm;  
(vergelijking met effecten van een BAC > 1,0 promille)
- Op dag 8 in de ochtend: AMI 21 cm, PLA 19,5 cm = toename van 1,5 cm;  
(vergelijking met effecten van een BAC < 0,5 promille)
- Op dag 8 in de middag: AMI 23 cm, PLA 22 cm = toename 1 cm  
(vergelijking met effecten van een BAC < 0,5 promille)



In de amitriptyline groep werden op dag één zeven rijtests vroegtijdig afgebroken, omdat de deelnemers niet in staat waren deel te nemen aan het verkeer.

|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Robbe HW, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 1995 Mar;5(1):35-42.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2003 Jan;64(1):20-9.</p> <p><b>Review</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>Drie geïnccludeerde studies met amitriptyline (n=20, n=16, n=16)</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>Amitriptyline 75 mg/dag (in verschillende doseerregimes).</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b><br/>Op dag één en na een week behandeling werd een on-the-road rijtest afgenomen.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>Deze review omvat negen placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies en één dubbelblinde studie met een baseline-controle, waarbij on-the-road rijtests zijn uitgevoerd bij deelnemers die antidepressiva gebruikten. Drie van deze studies onderzochten specifiek het effect van amitriptyline, met respectievelijk 20, 16 en 16 deelnemers per studie.</p> <p>Amitriptyline werd in alle studies gegeven in een dagdosering van 75 mg, of als 3dd25 mg, of als 50 + 25 mg.</p> <p>Op dag één (1,5 uur of 2 uur na inname van de dosis) en na een week behandeling (1,5 uur of 5 uur na inname) werd een on-the-road rijtest afgenomen.</p> <p>Primaire uitkomstmaat was de SDLP. Secundair is onderzocht wat de correlatie is tussen de bijwerking slaperigheid overdag ("somnolence") en de SDLP. Hiervoor zijn de gerapporteerde bijwerkingen gedurende de verschillende studies in een regressie analyse gelegd naast de gemeten verhogingen in SDLP.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <p>Op dag één waren de veranderingen in SDLP na inname van amitriptyline in twee studies groter dan de effecten op de rijvaardigheid van een BAC van 1,0 mg/ml (<math>p \leq 0,01</math>). In de derde studies waren de effecten gelijk aan die van een BAC van 1,0 mg/ml (<math>p \leq 0,01</math>).</p> <p>De rijvaardigheid was na een week inname van amitriptyline niet significant beïnvloed t.o.v. placebo.</p> |

|    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |   |   |   |   |   |     |   |     |   |   |   |   |   |   |    |  |    |  |  |    |  |    |  |  |
|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|---|---|---|---|-----|---|-----|---|---|---|---|---|---|----|--|----|--|--|----|--|----|--|--|
|    |     | <div><div><div>AMI<br/>25 mg tid</div><div>AMI<br/>50 + 25 mg</div></div><div><table><tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>8</td><td>8</td></tr><tr><td>2</td><td>1.5</td><td>5</td><td>1.5</td><td>5</td></tr><tr><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>20</td><td></td><td>16</td><td></td><td></td></tr><tr><td>10</td><td></td><td>13</td><td></td><td></td></tr></table></div><div><div>Equivalent Effect of BAC (mg/mL)</div><div>Day<br/>Time post<br/>dose (h)<br/>Divided<br/>doses prior<br/>to driving<br/>N<br/>Reference</div></div></div> | 1   | 1 | 1 | 8 | 8 | 2 | 1.5 | 5 | 1.5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 20 |  | 16 |  |  | 10 |  | 13 |  |  |
| 1  | 1   | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8   | 8 |   |   |   |   |     |   |     |   |   |   |   |   |   |    |  |    |  |  |    |  |    |  |  |
| 2  | 1.5 | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1.5 | 5 |   |   |   |   |     |   |     |   |   |   |   |   |   |    |  |    |  |  |    |  |    |  |  |
| 2  | 2   | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2   | 2 |   |   |   |   |     |   |     |   |   |   |   |   |   |    |  |    |  |  |    |  |    |  |  |
| 20 |     | 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |   |   |   |   |   |     |   |     |   |   |   |   |   |   |    |  |    |  |  |    |  |    |  |  |
| 10 |     | 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |   |   |   |   |   |     |   |     |   |   |   |   |   |   |    |  |    |  |  |    |  |    |  |  |
|    |     | <p>Antidepressiva die veel slaperigheid overdag geven als bijwerking, zijn geassocieerd met ernstige verminderde rijvaardigheid. Er bleek dus een sterke correlatie tussen SDLP en slaperigheid. Zie figuur hieronder waarin de gemiddelde verandering in SDLP is uitgezet tegen het percentage patiënten dat slaperigheid overdag ervaart.</p>                                                                                                                                                                                                                                  |     |   |   |   |   |   |     |   |     |   |   |   |   |   |   |    |  |    |  |  |    |  |    |  |  |



De associatie bleek minder sterk wanneer nachtelijke dosis van antidepressiva werden gegeven. Voor amitriptyline was dat niet zichtbaar, omdat enkel studies met meerdere doses verdeeld over de dag waren geïnccludeerd.

#### Conclusie van de auteur(s)

Sederende antidepressiva (waaronder amitriptyline) hebben met name in de eerste week een negatieve invloed op de rijvaardigheid. Aangezien er geen medische reden is voor het innemen van antidepressiva verdeeld over de dag, moeten voorschrijvers overwegen om sederende antidepressiva in een dosering voor de nacht voor te schrijven.

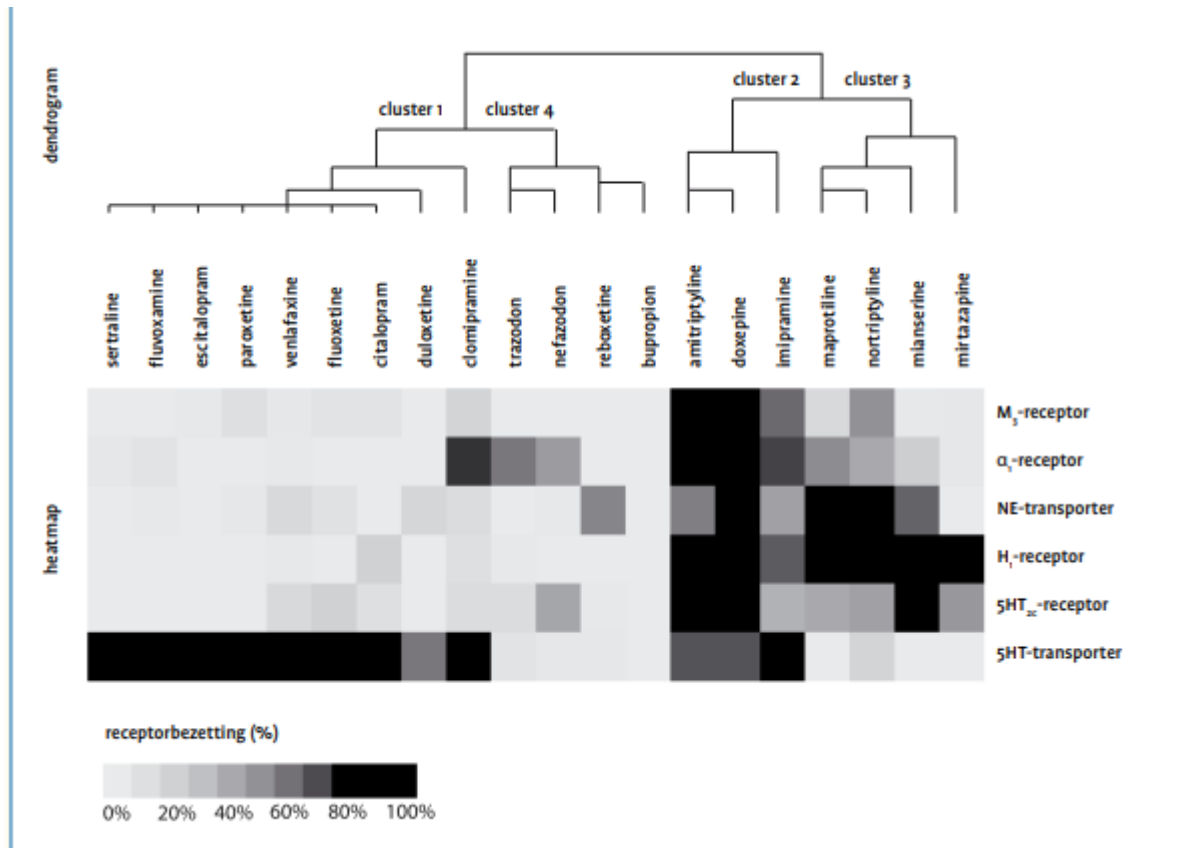
Derijks et al. Farmacologische profielen van antidepressiva. PW Wetenschappelijk Platform. 2010; 4(5): 79-98.

#### Studieopzet

De auteurs hebben een model ontwikkeld waarin antidepressiva zijn ingedeeld op basis van affiniteit voor de belangrijkste receptoren en transporters om een beter inzicht te krijgen in het farmacologische profiel van antidepressiva.

## Resultaten

Onderstaande clusterindeling is daaruit ontstaan :



## Opmerkingen KNMP

Sedatie komt vooral voor bij stoffen met een sterke antihistaminerge of α<sub>1</sub>-receptorblokkerende werking. Ook blokkade van serotonine-5HT<sub>2</sub>-receptoren kan sufheid en slaperigheid veroorzaken (1). Amitriptyline geeft een zeer sterke bezetting van H<sub>1</sub>-receptor, de α<sub>1</sub>-receptor en de 5HT-2C receptor.

|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Hieruit kan worden geconcludeerd dat amitriptyline farmacologisch gezien aanleiding geeft tot de sterkste sederende bijwerkingen van alle TCA's.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet. 1998 Oct 24;352(9137):1331-6.</p> <p><b>Vergelijkende database studie.</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>Veroorzakers van een ongeluk over een periode van 2,5-3 jaar.</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>O.a. amitriptyline.</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b><br/>Na een verkeersongeluk is bekeken welke medicatie de bestuurder gebruikte op het moment van het ongeluk.</p> | <p><b>Studieopzet</b><br/>Studie met 1731 personen die betrokken zijn bij een ongeluk en tevens medicatie gebruikten. Hiervan gebruikten 189 personen een van de volgende tricyclische en daaraan verwante antidepressiva: amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, lofepramine, maprotiline, mianserine, nortriptyline, protriptyline, trazodon, trimipramine of viloxazine.</p> <p><b>Resultaten</b><br/>Het risico (odds ratio) op het krijgen van een ongeluk bij het gebruik van een tricyclisch antidepressivum was 0,93 (95% BI: 0,72-1,21). Ter vergelijking was dit risico in de groep patiënten die benzodiazepineagonisten gebruikten, berekend op 1,62 en voor SSRI gebruikers was dit 0,85.</p> <p><b>Conclusie van de auteur(s)</b><br/>Gebruik van tricyclische antidepressiva geeft geen verhoogd risico op verkeersongelukken. Kanttekening is dat in de studie enkel jongvolwassenen zijn opgenomen en geen ouderen die TCA's gebruiken. En de doseringen TCA's die worden gebruikt zijn veelal subtherapeutisch.</p> |

| Bron                                                                                                            | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DRUID:<br>Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011) | DRUID heeft amitriptyline ingedeeld in categorie III.<br><br>Advies DRUID: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inform your patient about the effects of the medication on reaction time as well as that the medication can cause side-effects that impair driving abilities (e.g. dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred vision, etc.)</li> <li>- Advice your patient not to drive until the next visit and to be careful in other situations, as well (e.g. operating machinery and working at heights).</li> <li>- Advice your patient not to drink alcohol nor use any other psychoactive substance when taking this medication.</li> <li>- In case of short-term use of the medication, advice your patient not to drive because his/her driving skills are still impaired for approximately 24 hours.</li> </ul> |

| SPC<br>Bron                              | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC amitriptyline tabletten, 24-01-2022. | <p><b>4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen</b></p> <p>Amitriptyline is een sederend geneesmiddel. Patiënten die worden behandeld met psychotropica kunnen een verslechtering in waakzaamheid en concentratie verwachten en dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken wordt beïnvloed. Deze bijwerkingen kunnen worden vergroot door het gelijktijdig gebruik van alcohol</p> <p><b>Relevante bijwerkingen</b><br/>           Zeer vaak (&gt;10%): slaperigheid, tremor, duizeligheid, sufheid, accommodatiestoornis.<br/>           Soms (0,1-1%): convulsies.</p> <p>Amitriptyline kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva.<br/>           Enkele van de hieronder genoemde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, tremor, concentratiestoornis, obstipatie en verminderd libido) kunnen ook symptomen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve toestand van een patiënt verbetert.</p> |

|            | Contra-indicatie | Actie | Categorie | Datum      |
|------------|------------------|-------|-----------|------------|
| Beslissing | Ja               | Ja    | III       | 14-11-2024 |