

Verkeersdeelname: Pethidine

Afkorting:

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

Datum literatuursearch: 08-05-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft pethidine ingedeeld in categorie III met als basis onder andere literatuur met experimentele studies naar de psychomotorische effecten en de farmacologie.

In de studie van Kortilla et al. wordt aangetoond dat het acute effect na toediening vergelijkbaar is met dat van diazepam 10 mg (in cat. III ingedeeld). Ook DRUID heeft pethidine ingedeeld in categorie III. Daarom wordt het risico van pethidine in categorie III als aannemelijk beschouwd. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van > 0,8 promille.

Kortilla et al. adviseert om 24 uur na toediening niet deel te nemen aan het verkeer, door een aanhoudende negatieve effect op de psychomotorische functies. Gebaseerd op de halfwaardetijd van pethidine, wordt verwacht dat ongeveer 94-97% van de stof na 16-20 uur uit het lichaam is verdwenen. De werkgroep Verkeersdeelname van de KNMP heeft besloten om dit af te ronden naar 24 uur. Het advies is om pas na 24 uur na de laatste toediening, deel te nemen aan het verkeer

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Toepassing

Pethidine wordt voornamelijk kortdurend gebruikt bij acute hevige pijn zoals pijn tijdens een bevalling. Pethidine is niet geschikt voor langdurig gebruik, omdat (door accumulatie) bijwerkingen kunnen ontstaan zoals stuipen en spiertrekkingen.

Dynamiek

Pethidine heeft hetzelfde werkingsmechanisme als morfine, dat werkt als een agonist voor de μ -opioïdereceptor.

Acuut effect

Uit het onderzoek van Kortilla et al. (1975) blijkt dat de toediening van pethidine significant heeft geleid tot een verslechtering van de cumulatieve reactietijd gedurende een periode van 3 uur na de toediening. Bovendien werd vastgesteld dat de hand-oog coördinatie tot 5 uur na de toediening significant was verminderd. In een vervolgttest, die 12 uur na de toediening werd uitgevoerd, werden de gemeten parameters in de coördinatietest significant slechter bevonden in vergelijking met de placebogroep ($P < 0,05$).

In de studie van Kortilla et al (1975). wordt aangetoond dat het acute effect na toediening vergelijkbaar is met dat van diazepam (in cat. III ingedeeld). De gebruikte pethidine dosering in Nederland kan veel hoger liggen dan in deze studie gebruikt. Daarom wordt het risico van pethidine in categorie III als aannemelijk beschouwd.

In de studie van Strassels SA. et al. (2008, 1) wordt gesteld dat huidig bewijs aangeeft dat cognitieve functies beïnvloed kunnen worden door het gebruik van opioïde analgetica. In de studie wordt aangegeven dat, hoewel de effecten van elk medicijn verschillen, de effecten het meest significant zullen zijn bij o.a. meperidine (synoniem voor pethidine).

(1) Strassels SA. Cognitive effects of opioids. Curr Pain Headache Rep. 2008; 12:32-6.

Duur van het effect

Volgens het onderzoek van Kortilla et al. werd er nog steeds een effect op de psychomotorische functies waargenomen 12 uur na intramusculaire toediening van pethidine. Het is belangrijk op te merken dat pethidine een korte halfwaardetijd heeft van ongeveer 2-4 uur.[1] Theoretisch gezien zou ongeveer 94-97% van pethidine na 16-20 uur uit het lichaam geëlimineerd moeten zijn. Er wordt geen significante accumulatie van pethidine verwacht bij kortdurend gebruik.

Pethidine ondergaat metabolische omzetting in de lever, waarbij onder andere norpethidine wordt gevormd. Norpethidine vertoont op zichzelf weinig opioïde activiteit; integendeel, het fungeert als een stimulerend middel en kan convulsies veroorzaken. De accumulatie van norpethidine is een belangrijk aandachtspunt bij het gebruik van pethidine. Bij hoge doseringen of bij intraveneuze infusie kan norpethidine zich sneller ophopen in het lichaam dan het wordt uitgescheiden, vooral bij oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Dit kan leiden tot verschillende toxische effecten, voornamelijk convulsies, maar ook myoclonus (spierschokken) en hyponatriëmie (laag natriumgehalte in het bloed).[2,3] Het plasmahalfwaardetijd van norpethidine kan oplopen tot ongeveer 20 uur. Gezien de potentieel ernstige bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van de accumulatie van de metaboliet norpethidine, is het belangrijk op te merken dat pethidine niet geschikt is voor langdurig gebruik.

1. Informatorium Medicamentorum mei 2023
2. Umans JG, Inturrisi CE (October 1982). "Antinociceptive activity and toxicity of meperidine and normeperidine in mice". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 223 (1): 203–6.
3. Plummer JL, Gourlay GK, Cmielewski PL, Odontiadis J, Harvey I (January 1995). "Behavioural effects of norpethidine, a metabolite of pethidine, in rats". *Toxicology*. 95 (1–3): 37–44

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
Korttila K, Linnoila M. Psychomotor skills related to driving after intramuscular administration of diazepam and meperidine. Anesthesiology. 1975 Jun;42(6):685-91. Dubbel blind, cross over studie	<u>Deelnemers</u> 11 gezonde vrijwilligers, 3 vrouwen en 8 mannen (gemiddelde leeftijd van 25 jaar). <u>Medicatie</u> Intramusculaire injectie van zoutoplossing of diazepam 10 mg of pethidine 75 mg <u>Moment van meting</u> De tests werden afgenomen 1 uur voor toediening en 1,3,5 en 7 uur na elke toediening.	<u>Studieopzet</u> Voor de psychomotorische functies werd; een keuze-reactietest gebruikt om cumulatieve reactietijden en het aantal fouten in 32 reacties vast te leggen op verschillende licht- en geluidsstimuli, de hand-oogcoördinatie werd gemeten d.m.v. twee trackingtaken. Het aantal fouten en foutenpercentages werden geregistreerd wanneer de proefpersonen probeerden een zwarte bal op een verlichte baan te houden door aan een stuurwiel te draaien. En bij elke testperiode werd de kritische flikkerfusiefrequentie gemeten. Elke proefpersoon kreeg de instructie om aan te geven wanneer een knipperend rood licht stopte met knipperen. <u>Resultaten</u> <i>Psychomotorische functies</i> Pethidine veroorzaakte significant vertraagde cumulatieve reactietijd in vergelijking met een zoutoplossing ($P < 0,01$). De cumulatieve reactietijd bleef significant slechter ($P < 0,05$) gedurende 3 uur na toediening van pethidine in vergelijking met de zoutoplossing. Het aantal fouten veranderde niet significant na enige behandeling. Pethidine had een significant nadelige effect ($P < 0,01$) op de gemeten parameters in de hand-oogcoördinatie testen, in vergelijking met een zoutoplossing. De foutenpercentages waren 5 uur na zowel diazepam als pethidine nog steeds significant ($P < 0,05$) hoger dan na het zoutoplossingsplacebo, maar na 7 uur waren de resultaten vergelijkbaar na beide behandelingen.

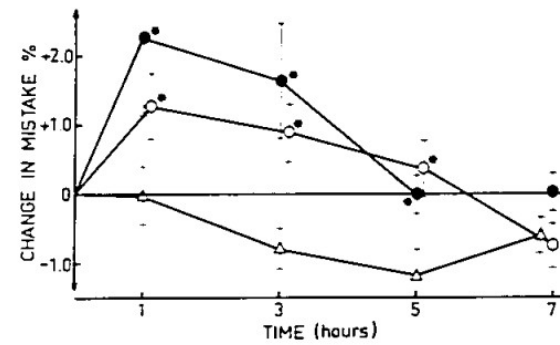
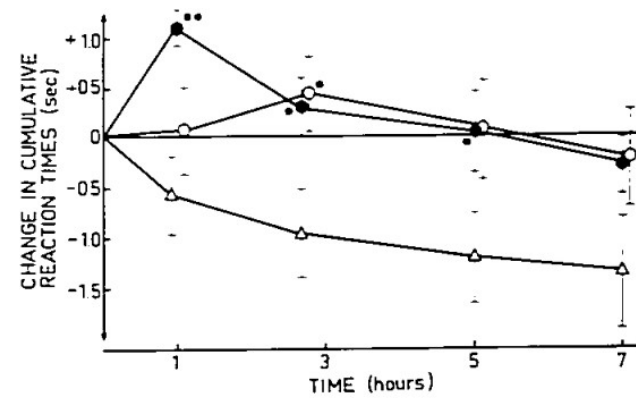
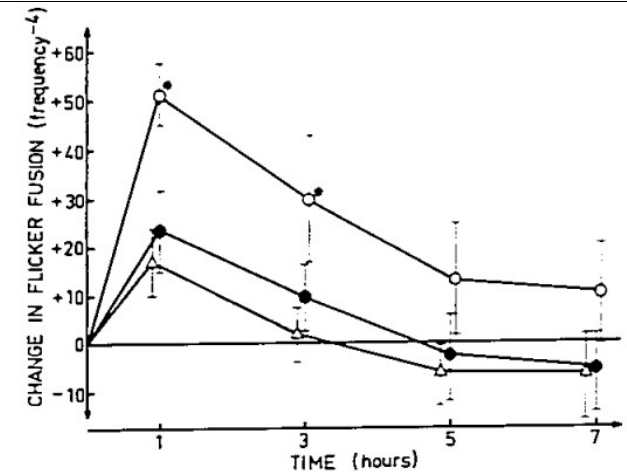


FIG. 3. Changes in flicker-fusion frequency after intramuscular administration of saline placebo (Δ — Δ), 10 mg diazepam ($\bullet$ — $\bullet$), or 75 mg meperidine ($\circ$ — $\circ$). Values are means $\pm$ SE for 11 subjects. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with saline placebo.



Aangezien de resultaten van de keuze-reactie- en flikkerfusietests 7 uur na pethidine nog steeds slechter waren dan die na de zoutoplossing, is er nog een test met vijf vrijwilligers van vergelijkbare leeftijd, gewicht, lengte en opleidingsniveau uitgevoerd. Twaalf uur na de injectie waren de gemeten parameters in coördinatietest significant ($P < 0,05$) slechter en waren de cumulatieve reactietijden iets slechter dan die gemeten bij de tests vóór de injectie. Het vermogen om de fusie van knipperend licht te onderscheiden werd na 12 uur niet langer beïnvloed. Alle resultaten na 24 uur waren vergelijkbaar met die gemeten vóór de injectie van pethidine. De auteurs adviseren om 24 uur lang geen voertuig te besturen na (intramusculaire) toediening van 75 mg pethidine.

Opmerkingen KNMP

- De dosering van Pethidine in Nederland ligt tussen de 25-600 mg per dag. De dosering zal dus veelal hoger liggen dan de 75 mg die in deze studie gebruikt is.
- In bovenstaande figuren is de reactietijd, flikkerfusietest, fouten in een coördinatietest t.o.v. diazepam (Cat.III) weergegeven.
- Tijdens het gebruik van diazepam wordt geadviseerd geen deel te nemen aan het verkeer. Gebaseerd op deze testen zou een gelijkwaardig advies voor pethidine moeten gelden.

Classificaties

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

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Pethidine HCL Teva 50 mg/ml 18-10-2021	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Dit geneesmiddel kan het reactievermogen nadelig beïnvloeden. Hiermee dient men rekening te houden in situaties waar oplettendheid vereist is, zoals het besturen van een voertuig, het bedienen van machines, het werken op grote hoogte en, bij kinderen, het spelen op straat.
	Relevante bijwerkingen: Bij 1-10%: duizeligheid Tevens zijn gemeld convulsies, meestal voorafgegaan door myoclonus. Deze convulsies zijn meestal van korte duur en verdwijnen na stopzetten van de behandeling. Convulsies kunnen ontstaan door cumulatie van de actieve metaboliet norpethidine.

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