

Afkortingen:

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

DSST = digit symbol substitution test

Datum literatuursearch: 7-1-2022

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft aripiprazol ingedeeld in categorie II op basis van onderzoek, de farmacologie en vergelijking met andere antipsychotica. Categorie II is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille.

Het is onbekend wanneer gewenning optreedt. Gebruikers moeten eerst een stabiele dosering hebben bereikt en geen last meer hebben van de bijwerkingen met effect op de rijvaardigheid voor ze veilig aan het verkeer kunnen deelnemen. Verkeersdeelname wordt pas geadviseerd vanaf 2 weken na het bereiken van de onderhoudsdosering.

Voor de depotinjectie geldt dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf het moment dat de medicatie waarvan wordt overgestapt volledig is afgebouwd. .

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN**De categorie (acuut effect)**

Er zijn geen rijstudies of studies specifiek gericht op verkeersdeelname uitgevoerd met aripiprazol. Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers met laboratoriumtests voor cognitieve functies die een indicatie geven over de mate van beïnvloeding. Deze onderzoeken richtten zich primair op het meten van verbeteringen van deze functies (Chung 2012, Veselinović 2013). Chung toont hierbij aan dat er een duidelijk negatief effect te zien is 4 uur na inname bij een vigilantietest. Ook subjectieve sedatie wordt nog tot zeker 4 uur na inname gevoeld door een groot deel van de deelnemers.

Het onderzoek van Veselinović (2013) geeft een duidelijke indicatie dat antidopaminerge middelen, zoals aripiprazol, maar ook haloperidol, een negatief effect hebben op een psychomotore taak zoals de DSST en subjectief sederend werken.

In het voor verkeersdeelname belangrijke domein sensorisch perceptuele functies zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.

DRUID heeft de orale toediening van aripiprazol ingedeeld in categorie II en de parenterale (direct en depot) in categorie III.

Op grond van bovenstaande en de indeling van de overige antipsychotica deelt de KNMP aripiprazol in, in categorie II.

Gewenning

Het voornoemde onderzoek van Veselinović (2013) geeft aan dat antidopaminerge middelen, zoals aripiprazol, ook na een week gebruik nog significante effecten kunnen hebben op sommige psychomotore functies en op subjectieve sedatie.

Naar effecten op rijgeschiktheid bij langer gebruik van aripiprazol is slechts één onderzoek gevonden (Noh 2020). Noh maakte daarbij gebruik van een testbatterij gericht op vaardigheden nodig bij autorijden. Het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met schizofrene stoornissen.

Hierbij scoorden 75% van de aripiprazol gebruikers (gemiddeld 15 mg per dag) voldoende voor de test. Dit was vergelijkbaar met gebruikers van (gemiddeld 9 mg) paliperidon (82%) en meer dan bij

(gemiddeld 4) mg risperidon of (gemiddeld 10 mg) olanzapine (57%). Bij haloperidol (gemiddeld 5 mg) was het 33%.

Niet duidelijk is na hoeveel weken gebruik bovengenoemde metingen werden gedaan. Wel was het steeds onder steady-state condities en na een ziekte duur van 11-20 jaar. Er kan dus niet uit opgemaakt worden na hoeveel weken gewenning optreedt.

Maat (2014) heeft bij patiënten onderzocht welke (positieve) effecten chronisch gebruik van aripiprazol kan hebben op de cognitieve functies. De DSST-test in deze studie kan enige indicatie geven voor rijgeschiktheid. De deelnemers presteerden hier na 8 weken beter op.

Conclusies uit bovenstaande onderzoeken met patiënten zijn moeilijk te trekken aangezien niet duidelijk is of de onderliggende ziekte of het antipsychoticum verantwoordelijk is voor verminderde prestaties op de tests. Wel is er een indicatie voor onderlinge verschillen tussen de antipsychotica.

Wat betreft subjectieve sedatie geeft een Cochrane onderzoek (Khanna 2014) aan dat aripiprazol minder slaperigheid zou geven dan quetiapine en olanzapine, maar vergelijkbaar met risperidon, minder sedatie dan risperidon of clozapine, minder vermoeidheid dan risperidon, clozapine of olanzapine. Dit zullen over het algemeen gegevens zijn van klinische studies, dus na meerdere weken of maanden gebruik.

Op basis van deze beperkte informatie adviseert de KNMP een gewenningsperiode van minimaal 3 weken. De argumentatie hiervoor is dat de opbouw van de orale dosering meestal in 5-6 dagen plaatsvindt, maar dat de steady state over het algemeen pas na ongeveer 2 weken (5 maal 75 uur) is ontstaan. Daarom moet na het bereiken van de onderhoudsdosering nog minimaal 2 weken gewacht worden voor aan het verkeer deel wordt genomen.

Er zijn geen onderzoeken bekend naar psychomotorische effecten voor de depot-injectie. Een gebruikelijke frequentie van toediening is eens per maand. De steady state wordt meestal bereikt na de vierde dosis. Vanwege de praktische toepasbaarheid adviseren wij voor de depotinjectie om pas weer aan het verkeer deel te nemen als de orale medicatie helemaal is afgebouwd.

Aanvullende opmerkingen

Farmacologie: aripiprazol werkt partieel agonistisch op de D₂- en 5-HT_{1A}-receptoren en antagonistisch op de 5-HT_{2A}-receptoren. Het heeft geen anticholinerg en enig antihistaminerg effect (Informatorium Medicamentorum 2022). Stahl (2021) vermeldt dat het geen of weinig bindingscapaciteit heeft met receptoren die gewoonlijk met sedatie worden geassocieerd, zoals de H₁-receptor en 5-HT_{2A}-receptor.

Kinetiek: De C_{max} wordt bij orale toediening na 3-5 uur bereikt en bij intramusculaire toediening van het gewone preparaat na 1-3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd is normaal gesproken ong. 75 uur en ong. 146 uur bij CYP2D6 poor metabolizers.

De absorptiehalfwaardetijd van het intramusculaire preparaat met geregleerde afgifte is gemiddeld 28 dagen; na de vierde dosis wordt veelal de 'steady state'-plasmaconcentratie bereikt en wordt de C_{max} van de volgende injectie na ongeveer 7 dagen bereikt bij injectie in de grote bilspier en na 4 dagen bij injectie in de deltapier.

Na intramusculaire toediening van het preparaat met geregleerde afgifte is de eliminatiehalfwaardetijd ong. 46,5 dagen na toediening van 400 mg en ong. 29,9 dagen na toediening van 300 mg.

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
Chung YC, Park TW, Yang JC, Huang GB, Zhao T, Oh KY, Kim MG. Cognitive effects of a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers compared with placebo or haloperidol. J Clin Psychopharmacol. 2012 Dec;32(6):778-86.. Randomized controlled trial	Deelnemers 78 gezonde vrijwilligers Medicatie Aripiprazol 10 mg Risperidon 2 mg Haloperidol 3 mg Amisulpride 400 mg Placebo Moment van meten 4 uur na inname Subjectieve sedatie na 2,4, en 24 uur.	Studieopzet 16 proefpersonen (28,94 +/- 2,57 jaar) kregen aripiprazol. De overige proefpersonen kregen risperidon, amisulpride, haloperidol of placebo. Het effect werd vanaf 4 uur na de tweede inname gemeten. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Vigilantie. in de auditory continuous performance test (CPT). • Reactietijd en psychomotore functies met de Trail-Making Test (TMT) A en B. • Executieve functies: Word Fluency Test de Stroop test en de Winconson Card Sorting Test (WCST). • Subjectieve sedatie werd gemeten met 2 dimensies van de Visual Analogue Scale (Bond & Lader) Ook werden spontaan gemelde bijwerkingen genoteerd. Resultaten • Vigilantie: in de auditory continuous performance test (CPT) was, net als bij de andere antipsychotica een negatieve beïnvloeding te zien. Voor aripiprazol vergelijkbaar met haloperidol. Bij risperidon was de beïnvloeding sterker en voor amisulpride minder. Deze onderlinge verschillen waren echter niet statistisch significant. • Reactietijd en psychomotore functies: de reactietijden in TMT A en B vertoonden verbeteringen of minimale verslechtingen onder alle condities. • Executieve functies: bij de Word Fluency Test de Stroop test en de Winconson Card Sorting Test (WCST) waren er geen statistisch significante verschillen te meten. • Er was bij alle antipsychotica duidelijk sprake van een subjectieve sedatie: Deze was het sterkst bij risperidon en, in afnemende volgorde, bij aripiprazol, amisulpride en haloperidol. Ook was sprake van spontaan gemelde mate van sedatie 2 uur (bij 31%), 4 uur (bij 63%) én 24 uur (31%) na inname. Dit was meer dan bij haloperidol of amisulpride. Ook was sprake van 'cognitieve traagheid' met respectievelijk 38%, 50% en 6%. De placebogroep meldde echter ook relatief vaak sedatie of 'cognitive slowing' (na 2 uur 6% en 50%, na 4 uur 44% en 25% en na 24 uur 13% en 0%). Opmerkingen KNMP Het onderzoek richtte zich primair op het meten van verbeteringen van cognitieve functies. Deze waren vooral voor placebo statistisch significant, wat kan betekenen dat er van een leereffect sprake was. Dit maakt het moeilijk de effecten van de antipsychotica te beoordelen. Alleen bij de CPT was (bij alle antipsychotica) een verslechtering te zien. De overige tests gaven geen verschil of trends naar verbetering.

Veselinović T, Schorn H, Vernaleken IB, Hiemke C, Zernig G, Gur R, Gründer G. Effects of antipsychotic treatment on cognition in healthy subjects. J Psychopharmacol. 2013 Apr;27(4):374-85 Randomized controlled trial	Deelnemers 72 gezonde vrijwilligers (26.3 ± 6.2 jaar) Medicatie Gedurende 7 dagen: Aripiprazol dag 1 5 mg, dag 2 10 mg, dag 3-7 15 mg Haloperidol dag 1 1 mg, dag 2 2 mg, dag 3-7 3 mg Reserpine dag 1 0,25 mg, dag 2 0,5 mg, dag 3-7 1 mg Moment van meting Baseline, 24 uur, na eerste inname, na 7 dagen gebruik en 7 dagen na stoppen Subjectieve sedatie op dag 5, dag 8 en dag 14	Onderzoeksoepzet Enkelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerde studie, met 4 parallelle groepen van 18 proefpersonen. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname:</i> Test battery for Attentional Performance (TAP) met 4 tests en daarnaast nog enkele andere tests: • Vigilantie: optische vigilantie gedurende 30 minuten, • Aandacht en informatieverwerking; verdeelde aandacht (divided attention) • Reactietijd en psychomotore functies met de Trail-Making Test (TMT) A en B, de digit symbol substitution test (DSST) van 90 seconden en simple reaction time (SRT). • Executieve functies; Go-No Go • Subjectieve sedatie: een visual analogue scale (VAS), gevraagd werd naar 'fatigue', 'motivation', 'drive', 'concentration' en 'well-being'. Resultaten Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de 3 medicatiegroepen. Wel verschilden ze alle drie met placebo. Het onderzoeksrapport geeft daarom alleen de gepoolde gegevens van de medicatiegroepen. De DSST vertoonde voor de gepoolde medicatiegroepen een statistisch significant verschil met placebo van circa 7 punten. De antidopaminerge middelen veroorzaken een subjectief sederend effect, ook na een week gebruik. Op de grafieken voor de subjectieve sedatie is wel te zien dat de waardes van de medicatiegroepen niet veel van elkaar verschillen, maar wel van placebo. Op de overige tests waren de verschillen wel aanwezig, maar niet statistisch significant. De onderzoekers concluderen dat veranderingen in het dopaminerge systeem vooral effect hebben op snelheid van informatieverwerking, aandacht en leren. Opmerkingen KNMP De resultaten van de antidopaminerge middelen worden gepooled weergegeven, wat het niet mogelijk maakt te bepalen wat het specifieke effect van aripiprazol was. Wel geven de auteurs aan dat de onderlinge verschillen niet statistisch significant waren.
Noh S, Na E, Park SJ, Kim SH, Evins AE, Roh S. Effects of various antipsychotics on driving-related cognitive performance in adults with schizophrenia. J	Deelnemers 102 patiënten met schizofrenie Doseringen (gemiddeld) aripiprazol 15 mg risperidon 4 mg olanzapine 10 mg haloperidol 5 mg	Onderzoeksoepzet Van de 102 patiënten gebruikten 28 aripiprazol, 28 risperidon, 17 paliperidon, 15 haloperidol en 14 olanzapine. Leeftijd 18-65 jaar (gemiddeld 43 jaar). <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname:</i> Er werd gebruik gemaakt van de testbatterij CPAD (Cognitive Perceptual Assessment for Driving) met de tests depth-perception, sustained-attention, divided-

Psychiatr Res. 2020 Dec;131:152-159 Clinical trial	paliperidon 9 mg Moment van meting Dit staat niet vermeld, maar aangenomen kan worden na zeker meerdere weken gebruik.	attention, Strooptest, digit span, field dependence, and trail-making A and B. Resultaten Van de gebruikers van aripiprazol scoorden 75% voldoende voor de test. Van de gebruikers van paliperidon was dat 82%. Van de risperidon- en olanzapinegebruikers 57%, en van de haloperidolgebruikers 33%. Opmerkingen KNMP De patiënten gebruikten ook comedicaatie (benzodiazepines, antidepressiva en anticholinergica). Dit kan de interpretatie van de onderlinge verschillen beïnvloed hebben.
Maat A, Cahn W, Gijsman HJ, Hovens JE, Kahn RS, Aleman A. Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Apr;24(4):575-84 Clinical trial	Deelnemers 80 mensen met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis (25.48 jaar +/-6.01 jaar) Medicatie Aripiprazole week 1 7,5-15 mg, in week 2 eventueel verhoogd tot 30 mg Risperidon week 1 1-2 mg, in week 2 eventueel verhoogd tot 6 mg Moment van meting baseline en na 8 weken gebruik	Onderzoeksoepzet Gerandomiseerde open-label studie met 2 parallele groepen. Comedicaatie was toegestaan: benzodiazepine met equivalent van max 30 mg diazepam, 120 mg propranolol en antiparkinsonmiddel equivalent aan 12 mg biperdeen. Het onderzoek richtte zich vooral op sociaal functioneren. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname:</i> • Reactietijd en psychomotore functies met een digit symbol substitution test (DSST) van 90 seconden Resultaten In beide groepen verbeterde de score op de DSST. Bij aripiprazol met 4,26 punten, bij risperidon met 3,17 punten.
Khanna_P, Suo_T, Komossa_K, Ma_H, Rummel-Kluge_C, El-Sayeh_HG, Leucht_S, Xia_J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006569 Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Stephen M Stahl. 2021 Fifth Edition.		

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Oral administration: category II (moderate influence on fitness to drive) • Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time and that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) • Advise the patient not to drive for the first few days of treatment or until the next visit after the start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights) • Advise the patient not to drink alcohol when taking this medicine. Parenteral administration: category III (severe influence on fitness to drive) • Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time and that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) • Advise the patient not to drive until the next visit after start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights) • Advise the patient not to drink alcohol when taking this medicine. Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Abilify 10 mg tabletten 1 mg Abilify Maintena Intramusculaire injectie met vertraagde afgifte 400 mg geraadpleegd 7-1-2022	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Aripiprazol heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, vanwege mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, bijvoorbeeld sedatie, slaperigheid, syncope, wazig zien, diplopie (zie rubriek 4.8) 4.8 Bijwerkingen de in deze SmPC meest gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname: >10%: sedatie, somnolentie, duizeligheid, wazig zien, vermoeidheid. 1%-10%: diplopie, fotofobie, orthostatische hypotensie, extrapyramidale stoornissen.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	18-07-2022

