

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); DSST = digit symbol substitution test, MDD = major depressive disorder, SDLP = standard deviation of the lateral position.

Datum literatuursearch: 29-09-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft citalopram ingedeeld in categorie I vanwege het ontbreken van een effect bij acuut en subchronisch gebruik van 20-40 mg citalopram bij gezonde vrijwilligers in cognitieve testen voor reactietijd en psychomotore functies en aandacht en informatieverwerking. Bij vigilantie is er mogelijk wel een beperkt effect. Er is geen on-the-road test uitgevoerd bij vrijwilligers. Bij een kleine on-the-road studie werd bij depressieve patiënten die een SSRI of SNRI gebruikten wel een effect op de SDLP gezien. Omdat een effect van citalopram niet uit te sluiten is, is dit middel wel ingedeeld in categorie I, wat ook overeenkomt met de SmPC.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Citalopram is een potente serotonine heropname remmer (SSRI). Het is de meest selectieve SSRI tot dusver, waarbij geen of minimale effecten beschreven zijn op noradrenaline, dopamine en GABA. Daarnaast heeft citalopram een zeer lage affiniteit voor 5-HT₂ receptoren evenals de receptoren betrokken bij noradrenaline, dopamine, GABA en histamine. De halfwaardetijd is ongeveer 1,5 dagen. De actieve metabolieten demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn zwakker dan citalopram zelf.

In Wingen et al 2006 stond nog meer informatie dan eerder is opgenomen in deze risicoanalyse. Het verschil in gemiddelde SDLP tussen de gezonde vrijwilligers en de patiënten die behandeld werd voor depressie (alle 4 antidepressiva samen genomen) was 2,5 cm. Dit is op de grens van categorie I en categorie II. In deze studie zijn ook cognitieve testen afgenomen, waaronder de DSST. Op deze testen was geen verschil te zien tussen depressieve patiënten die behandeld werden met antidepressiva. De auteurs schrijven het verschil op de SDLP toe aan resterende symptomen van de depressie en niet zozeer aan de antidepressiva.

Bij deze update is een ouder artikel toegevoegd van Riedel et al, waarbij 24 gezonde vrijwilligers 15 dagen lang sertraline (50-100 mg, opbouwschema), citalopram (20-40 mg, opbouwschema) of placebo kregen. De vigilantie was bij citalopram zowel acuut (na 20 mg) als subchronisch (20 of 40 mg) verlaagd ten opzichte van placebo. De reactietijd was niet verschillend. In Paul et al werd dezelfde vigilantietest gebruikt met een constante dosis van 40 mg citalopram. Hierbij werden geen effecten op de vigilantie gezien. De verklaring hiervoor in de discussie van Paul et al is dat in Riedel et al niet de juiste statistische toets is toegepast. Verder is er nog 1 studie uitgevoerd door Herberg et al¹ waar geen effect gezien werd op psychomotore testen. Hiervan is helaas geen full-tekst beschikbaar, waardoor alleen bekend is dat het ging om 52 gezonde vrijwilligers die citalopram 20-40 mg kregen om acute en subchronische effecten op psychomotore testen te meten.

¹Herberg KW. Verkehrs- und alltagssicherheit bei medikation mit citalopram. Psychopharmakotherapie 2001;8:81-88.

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	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
<p>Van de Sluiszen NJJM et al. Driving performance of depressed patients who are untreated or receive long-term antidepressant (SSRI/SNRI) treatment. Pharmacopsychiatry 2017;50:182-188</p> <p>Analyse van 2 eerdere datasets (Wingen 2006 en Raemakers 1997)</p>	<p>Deelnemers en doseringen N=4 patiënten met depressie</p> <p>Doseringen Citalopram 20-40 mg gedurende 6-52 weken.</p> <p>Moment van meting Niet genoemd</p> <p>Vergelijking tussen patiënten met onbehandelde depressie, behandeling met SSRI of SNRI en gezonde vrijwilligers.</p>	<p>Resultaten</p> <p><i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i></p> <p>On the road test: de SDLP was bij depressie (behandeld of onbehandeld) hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De SDLP in de behandelde groep was beter dan in de onbehandelde groepen. De SDLP was daarnaast gecorreleerd aan de ernst van de depressie.</p> <p>Opmerkingen KNMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • De resultaten voor de behandelde groep zijn niet apart geanalyseerd. Andere antidepressiva in deze studie zijn paroxetine (20-40 mg), sertraline (50-100 mg) en venlafaxine (75-300 mg). • Het is onbekend hoe lang na het starten van de therapie de on-the-road test is afgenomen.
<p>Riedel WJ et al. Specific serotonergic reuptake inhibition impairs vigilance performance acutely and after subchronic treatment. Journal of Psychopharmacology 2005;19:12-20</p> <p>Placebogecontrole erde, dubbelblinde, 3 weg cross-over studie</p>	<p>Deelnemers n = 24 gezonde vrijwilligers</p> <p>Doseringen Citalopram 20 mg (dag 1-8) en 40 mg (dag 8-15)</p> <p>Moment van meting Dag 1, dag 8 en dag 15 tussen 12 en 18 uur. Vergelijking met sertraline.</p>	<p>Resultaten</p> <p><i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reactietijd en psychomotoire functies: de simple and choice reaction time was niet verschillend tussen citalopram en placebo. Tussen de metingen werd wel verschil gezien; op dag 1 was de reactietijd versneld, terwijl op de overige dagen geen verschil met placebo werd gemeten. • Vigilantie: de uitkomsten van de MacWorth Clock Task waren minder goed na acute inname (20 mg) en na subchronische inname (40 mg) van citalopram. <p>Opmerkingen KNMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • De gemeten plasmaconcentraties in deze studie hadden een associatie met de uitkomsten op de testen. Op dag 1 was een hoge concentratie geassocieerd met betere resultaten en een lage concentratie met slechte resultaten. Op dag 15 was deze associatie omgedraaid: hoge concentraties waren geassocieerd met slechte resultaten.
<p>Paul MA et al. SSRI effects on psychomotor performance: assessment of citalopram and escitalopram on normal subjects.</p>	<p>Deelnemers n = 24 gezonde vrijwilligers</p> <p>Doseringen Citalopram 40 mg Escitalopram 20</p>	<p>Resultaten</p> <p><i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reactietijd en psychomotoire functies: de simple reaction time (SRT) was niet verschillend tussen (es)citalopram en placebo.

<p>Aviation space and environmental medicine 2007;78:693-97.</p> <p>Placebogecontrole erde, cross-over studie</p>	<p>mg of placebo. 14 dagen lang.</p> <p>Moment van meting De testen waren elke week (niet gespecificeerd)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aandacht en informatieverwerking: logical reasoning (LRT), serial subtraction task (SST) en de multitask test batterij (MT) waren niet verschillend tussen (es)citalopram en placebo. • Vigilantie: de uitkomsten van de MacWorth Clock Task waren niet verschillend tussen (es)citalopram en placebo.
--	--	---

Classificaties en literatuur uit beoordeling in 2007 plus het DRUID advies

Bron	Resultaten/ opmerkingen
<p>ref. 1 DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)</p>	<p>category I (minor influence on fitness to drive), [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]</p> <p>Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie.</p> <p>“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.).</p> <p>Advice your patient not to drive if he/she experiences side-effects that can impair his/her driving abilities.</p> <p>Advice your patient not to drive as long as side-effects persist.</p> <p>Advice your patient not to drink alcohol nor use any other psychoactive substance when taking this medication.”</p> <p>Het DRUID-advies is gebaseerd op Paul et al 2007.</p>
<p>ref. 2 ICADTS: Drug-list. 2007, Summary Report: Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2007.</p>	<p>Categorie I: Geen of weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van < 0.5 g/l (< 0.5‰).</p> <p>Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie.</p>
<p>ref. 3 BIVV: Brochure en literatuurstudie: Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. 1999.</p>	<p>Uit studie bij eenmalige doses citalopram 20-40 mg na een week behandeling, is gebleken dat citalopram weinig sederend is en weinig invloed heeft op de cognitieve en psychomotorische functies. Het BIVV deelt citalopram in categorie II.1 in.</p> <p>Categorie II.1 (BIVV): Geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een lichte negatieve invloed op de rijvaardigheid</p> <p>Algemeen advies bij SSRI's: Eerste week niet autorijden, zodat de patiënt en zijn omgeving het sedatief effect van het geneesmiddel kunnen inschatten.</p>

<p>ref. 4 Wingen M. Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. Psychopharmacol 2006;188:84-91.</p>	<p>Studie met een rijtest op de weg met 24 gezonde vrijwilligers en 24 patiënten die behandeld werden met citalopram (n=4, 20-40 mg), sertraline (n=4, 50-100 mg), paroxetine (n=8, 20-40 mg) of venlafaxine (n=8, 75-300 mg) gedurende 6-52 weken. De rijvaardigheid was significant slechter bij patiënten dan bij de controlegroep. Er kon geen verschil worden vastgesteld tussen de verschillende antidepressiva.</p> <p>De rijvaardigheid van depressieve patiënten die langdurig een SSRI of een SNRI gebruiken, is significant verslechterd. Waarschijnlijk kan dit worden toegeschreven aan resterende depressieve symptomen.</p>
<p>ref. 5 Barbone F et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. The Lancet 1998;352:1331-1336.</p>	<p>Studie met 1731 personen die betrokken zijn bij een ongeluk en tevens medicatie gebruikten. Hiervan gebruikten 84 personen een van de volgende SSRI's en SNRI's: citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodon, paroxetine, sertraline of venlafaxine. Het risico (odds ratio) op het krijgen van een ongeluk bij het gebruik van een SSRI of SNRI was 0,85 (95% BI: 0,55-1,33).</p>

SPC

Bron

Resultaten/ opmerkingen

<p>SPC Cipramil (citalopram) 4-11-2020</p>	<p>4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Citalopram heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kan worden beïnvloed.</p> <p>4.8 Bijwerkingen Zeer vaak: insomnia, somnolentie Vaak: stoornis van aandacht</p>
--	--

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	I	14-4-2022