

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).

BAC = bloed-alcohol-concentratie

MSLT = multiple sleep latency test

VAS = visual analogue scale

SmPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 17-11-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft clozapine ingedeeld in categorie II op basis van onderzoek 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. Als richtlijn hiervoor geldt dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken ná bereiken van de onderhoudsdosering. Bovendien dagelijks niet eerder dan 8 uur na inname.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

De effecten van clozapine op vaardigheden van belang voor verkeersdeelname zijn nauwelijks onderzocht. Veel van de gevonden studies zijn gericht op het meten van de mate van verbetering van cognitieve functies door het antipsychoticum en niet op de mate van verslechtering.

Het acute effect

Twee studies kijken naar het acute effect van clozapine op functies relevant voor verkeersdeelname. Uit deze studies is blijkt dat er in de 2 tot 5 uur na inname een significant effect te zien is op vigilantie, reactie op akoestische stimuli en subjectieve sedatie (Vollenweider 2006, Pretorius 2001). Na 5 uur zijn geen onderzoeken bekend.

Er zijn geen studies gevonden waarin duidelijk wordt hoe sterk het effect precies is.

De SmPC vermeldt dat sedatie bij meer dan 10% van de patiënten optreedt. Bij dit percentage is het onduidelijk of hiermee het acute effect wordt bedoeld of het effect bij chronisch gebruik. De incidentie geeft wel aanleiding ook categorie III te overwegen. Tollefson (2001) vermeldt een subjectieve sufheid van 47,7%. Of dat alleen de eerste tijd is, of ook nog na 18 weken gebruik, is uit het onderzoek niet op te maken.

DRUID heeft clozapine ingedeeld in categorie III, maar vermeldt op enkele plekken in de publicaties ook categorie II. Ondanks het gebrek aan onderbouwing, maar om rekening te houden met de bestaande situatie van indeling in categorie II, blijft clozapine in categorie II ingedeeld.

Gewenning na chronisch gebruik

Brunnauer (2004) onderzocht de effecten op rijgeschiktheid van langdurig gebruik van clozapine. Het onderzoek vond plaats bij schizofreniepatiënten en met een testbatterij ontworpen voor de beoordeling van rijgeschiktheid. De dosering van clozapine was hierbij gemiddeld 391 mg/dag. In dit onderzoek voldeed 35% van de clozapinegebruikers aan de rijgeschiktheidseis. De opnametijd voor deze patiënten was gemiddeld 13 weken.

Grabe (1999) deed een vergelijkbaar onderzoek. Nu met een dosering van gemiddeld 290 mg/dag. Bij dit onderzoek voldeed circa 11% van de deelnemers aan de rijgeschiktheidseis. Een verstoring

factor in dit onderzoek kan de comedicaatie zijn geweest en het relatief lage aantal patiënten. De opnametijd voor deze patiënten was gemiddeld 13 weken.

Op basis van deze resultaten adviseren wij om de eerste weken niet aan het verkeer deel te nemen. De dosering van clozapine wordt over het algemeen gedurende 2 tot 3 weken opgebouwd. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt binnen 7 dagen bereikt.

Wij adviseren daarom om na bereiken van de effectieve dosering dat de patiënt nog 2 weken wacht om aan het verkeer deel te nemen.

Duur van het effect na inname

Ook na 4 weken gebruik is de 'inslaaptijd' in de MSLT nog significant korter dan bij de baselinemeting een uur en 5 uur na inname van 50 mg van de dosis (Kluge 2012). Acht uur na inname lijkt dit effect niet meer waarneembaar.

De Tmax van clozapine is 1 tot 4 uur. De gemiddelde halfwaardetijd is volgens de SmPC van Leponex 12 uur (interval: 6 tot 26 uur). Het advies is om niet eerder aan het verkeer deel te nemen dan 8 uur na inname.

Aanvullende opmerkingen

Clozapine is in vergelijking met andere antipsychotica een zwakke remmer van de D2-receptor. Het blokkeert daarnaast de 5HT_{2A}- en α 1-receptor. Het heeft ook antihistaminerge en anticholinerge effecten.

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
Vollenweider FX, Barro M, Csomor PA, Feldon J. Clozapine enhances prepulse inhibition in healthy humans with low but not with high prepulse inhibition levels. Biol Psychiatry. 2006 Sep 15;60(6):597-603 Randomized controlled trial	Deelnemers 28 gezonde vrijwilligers (allen man) Medicatie Clozapine 30 mg (20 mg en 1,5 uur later 10 mg) Placebo Moment van meten 1,5-2 uur na laatste inname (dus rond of net voor Cmax)	Studieopzet Dubbelblind, within-subjects placebogecontroleerde opzet. Er werd onderzocht in welke mate clozapine een verhoogde sensorische gevoeligheid kan verlagen ('effect on deficient sensory gating' ofwel prepulse inhibition = ppi). Dit werd gemeten aan de hand van de reactie op een akoestisch signaal. Daarbij zijn ook tests gedaan naar aandacht, werkgeheugen, en executief functioneren. De proefpersonen werden ingedeeld in 'low ppi-level' en 'high ppi-level'. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> Er werd gebruik gemaakt van de Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): • <i>Vigilantie</i>: Rapid Visual Information Processing. • <i>Reactietijd en psychomotore functies</i>: motor screening

		• <i>Sensorisch perceptuele functies</i> Startle Response Measurement Hierbij werd gemeten hoe snel er met de ogen geknipperd werd na een plotseling akoestisch signaal. • <i>Executieve functies</i>: Intra/Extradimensional Attentional Set Shifting. Resultaten De reactie op het akoestische signaal was in de uren na inname significant verminderd. Clozapine had tevens een significant effect op de Rapid Visual Information Processing task. In beide gevallen was er geen verschil tussen de 2 groepen deelnemers (met hoge en lage 'prepulse inhibition'). Clozapine had geen significant effect op de 'intra/extradimensional attentional set shifting task' of op de 'motor screening taak'. Opmerkingen KNMP Het onderzoek richtte zich niet op de mogelijke bijwerkingen van clozapine, maar op de mate waarin het antipsychoticum een verhoogde sensorische gevoeligheid kan verminderen.
Pretorius JL, Phillips M, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of clozapine and haloperidol on some autonomic and psychomotor functions, and on serum prolactin concentration, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2001;52:322-6 Randomized controlled trial	Deelnemers 12 gezonde vrijwilligers Medicatie 50 mg clozapine 3 mg haloperidol Moment van meten 2, 3, 4 en 5 uur na inname	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-over studie. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Sensorisch perceptuele functies werden gemeten met de flash fusion threshold (CFF) • Subjectieve sedatie werd gemeten met een VAS van Bond&Lader. Resultaten • De CFF was bij zowel clozapine als haloperidol significant verminderd (-3,8 en -1,8 respectievelijk). Bij clozapine beduidend sterker dan bij haloperidol. Deze effecten hielden de 5 uur na inname aan en verminderden toen nog niet. • De subjectieve sedatie was voor clozapine 5 uur na inname statistisch significant. Voor haloperidol was dat niet het geval. Opmerkingen KNMP De invloed op de CFF duidt op een effect zeker vergelijkbaar met meer dan 0,05% alcohol, mogelijk hoger.
Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment	Deelnemers 180 mensen met schizofrenie. Medicatie De dosering werd opgebouwd: Clozapine tot 200-600 mg Olanzapine tot 15-25 mg	Onderzoeksoepzet Dubbelblind onderzoek. In elke behandelgroep bevonden zich 90 patiënten. Multicenterstudie waarin vooral gekeken werd naar de effectiviteit van beide middelen. Er werd echter ook een inventarisatie gemaakt van de bijwerkingen met behulp van de 'AMDP-5', een uit 40 items bestaande vragenlijst naar bijwerkingen van de Association for Methodology and Documentation in Psychiatry. Daarnaast werden spontane bijwerkingen geregistreerd.

with clozapine. Biol Psychiatry. 2001 Jan 1;49(1):52-63. Randomized controlled trial	Moment van meting Gedurende de 18 weken durende studie.	Resultaten De AMDP-5 tabel gaf een significant verschil ($p=0,003$) aan tussen sufheid bij clozapine (47,7%) en olanzapine (25,8%) p-waarde (nl 0,003). Bij de spontane meldingen gaf 24% van de patiënten die clozapine gebruikten aan zich slaperig te voelen en 13% van de olanzapinegebruikers (dit verschil was niet significant $p=0,057$). Opmerkingen KNMP Het is uit het onderzoek niet duidelijk of de gemelde en gevonden bijwerkingen vooral aan het begin optraden of ook nog aan het einde van de studie.
Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Möller HJ. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. J Clin Psychopharmacol. 2004 Apr;24(2):155-60 Clinical trial	Deelnemers 120 mensen met schizofrenie $33,0 \pm 10,4$ jaar Medicatie Clozapine gemiddeld 391,7 mg/dag (SD (154.4) 6 andere atypische antipsychotica. Flupentixol 7,5 mg/dag (SD 6,5) 2 andere klassieke antipsychotica Moment van meting Voorafgaand aan ontslag uit kliniek. In elk geval na bereiken van de steady state van het geneesmiddel.	Studieopzet Open, niet geblindeerd niet gerandomiseerd onderzoek. De patiënten werden behandeld met verschillende antipsychotica. 77 van hen met atypische antipsychotica, waarvan 24 met clozapine, 43 met klassieke antipsychotica, waarvan 24 met flupentixol. De overige atypische antipsychotica waren amisulpride, olanzapine, quetiapine, risperidon, sertindol en zotepine) De overige klassieke antipsychotica waren haloperidol en zuclopentixol. Alleen van clozapine en flupentixol zijn afzonderlijke resultaten gepresenteerd. Bij de overige middelen alleen de resultaten per groep. Comedicatie bestond in sommige gevallen uit biperideen. Het onderzoek vond plaats na een opnameduur van circa 13 weken voor de clozapine-gebruikers en circa 8 weken voor de flupentixol-gebruikers. Het is niet duidelijk of dat ook de duur van het gebruik was. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> De tests bestonden uit de 'computerized Act & React Testsystem (ART 90) Dit testsysteem bevat metingen voor visuele perceptie, selectieve aandacht, reactietijd, stress-tolerantie en vigilantie. Resultaten Bij de interpretatie van de resultaten past men het in Duitsland gebruikte criterium toe dat de bestuurder in de tests binnen 1 keer de standaardafwijking van de gemiddelde bevolking moet presteren. 35% van de patiënten die clozapine gebruikten bereikten dit criterium. Bij flupentixol was dit circa 22%. Bij de atypische antipsychotica (inclusief clozapine) was het 40% en bij de klassieke (inclusief flupentixol) 16%. Opmerkingen KNMP Het onderzoek vergelijkt de effecten van 2 afzonderlijke antipsychotica en 2 geclusterde groepen antipsychotica en relateert dit aan de gemiddelde prestaties van bestuurders. Uit een later onderzoek van Brunnauer (2009) blijken patiënten met flupentixol (gemiddeld 5,5 mg)

		vergelijkbaar te presteren als patiënten met haloperidol (gemiddeld 8,8 mg). Er moet rekening mee worden gehouden dat de verschillen (ook) afkomstig kunnen zijn van de ziekte-toestand van de patiënten. Vooral ook omdat clozapine in deze setting vooral gegeven werd aan patiënten die niet of met te veel bijwerkingen reageerden op andere antipsychotica.
Grabe, H.J. et al. The Influence of Clozapine and Typical Neuroleptics on Information Processing of the Central Nervous System under Clinical Conditions in Schizophrenic Disorders: Implications for Fitness to Drive. <i>Neuropsychobiolog.</i> 1999 Clinical trial	Deelnemers 28 opgenomen patiënten (32.3 +/- 8.2 jaar) herstellende van een schizofrene periode. Medicatie Clozapine 290 mg (+/- 248 mg) Overige atypische antipsychotica. Klassiek antipsychoticum Moment van meting Bij ontslag uit het ziekenhuis (dit is na bereiken van de steady state van het geneesmiddel).	Studieopzet Niet-gerandomiseerde klinische studie. Van de 28 patiënten gebruikten 10 clozapine. De overige patiënten gebruikten klassieke antipsychotica (perazine, flupentixol, haloperidol en chloorprotixeen). Eén patiënt gebruikte het atypische antipsychoticum amisulpride. In de meeste gevallen gebruikten de patiënten ook comedicaatie zoals lithium, valproaat, hypnotica of antidepressiva. Alleen van clozapine zijn de afzonderlijke resultaten gepresenteerd. Het onderzoek vond plaats na een opnameduur van circa 13 weken voor de clozapinegebruikers en 5 weken voor de gebruikers van de andere antipsychotica. De oorzaak van dit verschil is dat clozapine pas werd gegeven als 2 andere antipsychotica niet het gewenste resultaat hadden. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> De tests bestonden uit de 'computerized Act & React Testsystem (ART 90)' Dit testsysteem bevat metingen voor visuele perceptie, selectieve aandacht, reactietijd, stress-tolerantie en vigilantie. Resultaten In totaal presteerde slechts ca 11 % van de deelnemers 'voldoende' voor verkeersdeelname, 32% 'matig' en 57% 'slecht' , met een grote diversiteit in prestaties. Er was daarbij geen significant verschil tussen de groep die clozapine gebruikte en de groep met de andere antipsychotica, behalve bij een van de reactietijdstests (RST3). Daar presteerden de clozapine-gebruikers beter. Opmerkingen KNMP De comedicaatie kan ook invloed hebben gehad op de resultaten. De slechte prestaties van de patiënten kunnen ook veroorzaakt zijn door het ziektebeeld. Bovendien werd clozapine pas gegeven als 2 andere antipsychotica onvoldoende effect hadden.
Kluge M, Himmerich H, Wehmeier PM, Rummel-Kluge C, Dalal M, Hinze-Selch D,	Deelnemers 30 opgenomen mensen met schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen.	Studieopzet Gerandomiseerde dubbelblinde studie, waarbij 15 deelnemers clozapine gebruikten en 15 olanzapine. Drie clozapine-gebruikers beëindigden de studie voortijdig vanwege bijwerkingen. Eén olanzapine-gebruiker stopte op eigen initiatief.

Kraus T, Dittmann RW, Pollmächer T, Schuld A. Sleep propensity at daytime as assessed by Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) in patients with schizophrenia increases with clozapine and olanzapine. Schizophr Res. 2012 Mar;135(1-3):123-7. Randomized controlled trial	Gemiddelde leeftijd ca 30 jaar. Medicatie De dosering werd opgebouwd vanaf week 2: Clozapine (197 mg /dag +/- 12 mg) Om 18:00 en 8:00 (50 mg) Olanzapine (21 mg/dag +/- 3mg) (om 18:00) Moment van meting Baseline, week 2, 4, en 6 Telkens om 9:00, 11:00, 13:00 en 17:00 uur	Een aantal patiënten gebruikte ook lorazepam in de eerste 2 behandelingsweken. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • <i>Vigilantie</i>: Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) • <i>Subjectieve sedatie</i>: rapportage door deelnemers Resultaten Er was geen significant verschil in tijd tot in slaap vallen voor olanzapine of clozapine-gebruikers. Wel nam bij beide middelen de tijd tot 'in slaap vallen' af vergeleken met baseline. Vooral om 9 uur in de ochtend, en in mindere mate om 13 uur voor clozapine en om 15 uur voor olanzapine. Vier van de 15 clozapine-gebruikers en drie van de 15 olanzapine-gebruikers gaven aan zich slaperig, moe en suf te voelen. Dit was nog altijd het geval aan het einde van de studie (na 6 weken). Opmerkingen KNMP Alleen van clozapine werd een deel van de dosis (50 mg) in de ochtend gegeven. Dit kan de vergelijking met olanzapine beïnvloeden.
Brunnauer A, Laux G, Zwick S. Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Dec;259(8):483-9.		

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	- category III (severe influence on fitness to drive). [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] - category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid] In DRUID Deliverable 4.4.1 staat III, in sommige andere bronnen (fact sheets van Susana Montiero en Sylvia Ravena) staat II). In het Compendium van Gent staat III op pagina 6 en II op pagina 111. In een annex (Version Approved in Thessaloniki the 10th June 2009) staat categorie II. Ook daar zijn er tegenstellingen: II op pagina 21, 38 en 120, III op pagina 23 Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie. 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) • Advice 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) • Advice the patient not to drink alcohol when taking this medicine.. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Leponex tabletten 25 mg en 100 mg 14 augustus 2019 SPC Zaponex orodispergeerbare tabletten 12,5 mg, 25 mg, 50mg, 100 mg 200mg 31 juli 2020 SPC Clozapine Teva tabletten 25mg, 50mg, 100 mg 19 maart 2020	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Vanwege de mogelijkheid van Leponex om sedatie te veroorzaken en om de convulsiedrempel te verlagen, moeten activiteiten zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines worden vermeden, met name tijdens de eerste weken van de behandeling. 4.8 Bijwerkingen Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak [$>10\%$]: Slaperigheid/sedatie, duizeligheid Vaak [$1-10\%$]: Toevallen/convulsies/myoclonica, extrapiramidale symptomen, acathisie, tremor, stijfheid, hoofdpijn Soms [$0,1-1\%$]: Maligne neurolepticasyndroom Zelden [$0,01-0,1\%$]: Verwardheid, delirium Zeer zelden [$<0,01\%$]: Tardieve dyskinesie, obsessieve compulsieve symptomen Niet bekend: Cholinerg syndroom (na abrupt stoppen)*, veranderingen in EEG*, pleurothotonus*, rusteloze benen syndroom* 5.1 Farmacodynamische eigenschappen Farmacodynamische effecten Clozapine heeft sterk anti-alfa-adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en waakzaamheidsremmende effecten. Het heeft ook antiserotonerge eigenschappen.

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