

Verkeersdeelname: Codeïne

Datum literatuursearch: 03-10-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft codeïne ingedeeld in categorie II met als basis onder andere literatuur met experimentele studies naar de rijvaardigheid en cognitieve effecten. Dit geneesmiddel heeft een licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van 0.5-0.8 promille.

Bij incidenteel gebruik van 60 mg of minder is er weinig effect op verkeersrelevante prestatietaken gebleken. Amato JN. et al. (2013) toonde aan dat de eenmalige inname van codeïne 20, 40 en 60 mg geen nadelige invloed heeft op de rijvaardigheid in een rijnsimulator. Literatuur suggereert echter geen duidelijke concentratie-effect. Het is van belang om de effecten van hogere doses codeïne te overwegen, gezien de waargenomen lineaire verbanden tussen effecten die de rijvaardigheid kunnen beïnvloeden en de bloedconcentraties van codeïne en morfine.

In DRUID is een overzicht van verschillende testen uitgevoerd door verschillende onderzoekers bij verschillende doseringen codeïne weergegeven, waarbij bij 20 mg codeïne nergens een effect werd gemeten. Effecten waren wel gevonden bij 30 mg en 60 mg, maar niet bij 90 en 120 mg. Dat kan te maken hebben met de verschillen tussen de reactietests. De conclusie hierbij is dan ook dat er geen duidelijke relatie is tussen de dosis en het effect. Toch is door DRUID wel gekozen voor een advies tot en met 20 mg codeïne en een advies voor hogere doseringen.

Daarom is er in lijn met DRUID een onderscheid gemaakt in verkeersdeelname advies bij het gebruik van een keer dosering tot en met 20 mg en hoger dan 20 mg. Uiteindelijk is besloten de keerdosering van 20 mg codeïne te handhaven als een categorie I geneesmiddel, waarbij toegevoegd wordt dat 20 mg dus wel meerdere keren per dag gedoseerd kan worden. Normaliter kan tot 4x per dag gedoseerd worden (IM 2023), wat met een $t_{1/2}$ van 2-4 uur wel zou leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie ten opzichte van een eenmalige dosis. Daarom wordt een arbitraire grens aangehouden van een dagdosering van maximaal 60 mg per dag.

Aangezien er geen duidelijke effecten zijn gemeten bij een keerdosering van hoger dan 20 mg, een dagdosering hoger dan 60 mg per dag en de duur van het aanhoudende effect, is besloten om een richtlijn te formuleren op basis van de farmacokinetische eigenschappen van codeïne. Gebaseerd op de halfwaardetijd van codeïne, wordt verwacht dat ongeveer 94-97% van de stof na 16-20 uur uit het lichaam is verdwenen. Vanwege de classificatie als categorie II-middel, wordt verwacht dat de invloed van het geneesmiddel op de rijvaardigheid niet in die mate significant is dat volledige eliminatie vereist is voordat er aan het verkeer mag worden deelgenomen. De werkgroep Verkeersdeelname van de KNMP heeft besloten om een periode van 12 uur aan te houden. Het advies is om pas 12 uur na de laatste inname, deel te nemen aan het verkeer, op voorwaarde dat de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn.

Het is onbekend wanneer gewenning optreedt. Er is geen beschikbaar onderzoek omtrent het effect bij chronisch gebruik van codeïne. De werkgroep Verkeersdeelname van de KNMP heeft besloten om een periode van 2 weken aan te houden bij chronisch gebruik van codeïne. Hoewel er geen directe onderzoeksresultaten zijn die deze periode van onthouding aantonen, wordt deze periode aangehouden om in lijn te blijven met vergelijkbare opioïden. Als richtlijn wordt aangehouden dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken na bereiken van de onderhoudsdosering op voorwaarde dat er geen rijgevaarlijke bijwerkingen optreden.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek

Codeïne is een opiaatagonist. De affiniteit van codeïne voor de opioïdreceptor is echter laag. Het analgetische effect van codeïne wordt veroorzaakt door de omzetting naar morfine. Mogelijk wordt het antitussieve effect veroorzaakt door binding aan een speciale codeïne-bindende receptor. Activatie van de μ -opioïdreceptoren kan leiden tot verschillende bijwerkingen, waaronder sedatie [1].

1. Machelska H, Celik MÖ. Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. Front Pharmacol. 2018 Nov 29;9:1388

Acuut effect

Volgens Amato et al. (2013) werden er geen effecten van codeïne/paracetamol bij de drie geteste doses ((20/40/60 mg codeïne/400/800/1200 mg paracetamol)) op de SDLP aangetoond, de meest gevoelige parameter die wordt gebruikt om de invloed van medicijnen op rijprestaties te onderzoeken. De overige rijparameters werden ook niet beïnvloed. Niettemin suggereerden enkele correlaties een concentratie-effect, wat belangrijk is om in overweging te nemen omdat het metabolisme van codeïne genetisch polymorf is. Evenals de effecten van hogere doses codeïne, aangezien lineaire verbanden zijn waargenomen tussen effecten die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en bloedconcentraties van codeïne, morfine en paracetamol.

Bachs et al. (2009) suggereert dat codeïnegebruik geassocieerd is met een significant verhoogd risico op betrokkenheid bij verkeersongevallen. Dit verhoogde risico was vooral merkbaar bij gebruikers met een hoog innameniveau van codeïne. Echter, wanneer data van personen die tegelijkertijd andere verdovende middelen gebruikten werden uitgesloten, was het verhoogde risico niet significant. Dit duidt op een complexe relatie tussen codeïnegebruik en verkeersongevallen, mogelijk beïnvloed door gelijktijdig gebruik van andere medicijnen.

Volgens Rudisill et al. (2016) is de associatie tussen een specifiek medicijn en een verhoogd risico op motorvoertuigongevallen (MVC) en verminderde rijvaardigheid niet altijd duidelijk. Er zijn bepaalde medicijnen waarvan het zeer waarschijnlijk is dat ze de rijvaardigheid beïnvloeden, aangezien zowel experimenteel als observationeel onderzoek ze heeft geassocieerd met verminderde rijvaardigheid en een verhoogd risico op MVC. Bij codeïne lijkt er een verband te zijn met een verhoogd risico op MVC, maar niet met een verminderde rijvaardigheid. Nilsen et al. (2011) concludeerde dat patiënten die dagelijks codeïne gebruikten in een dosis van 120-270 mg (gemiddeld 180 mg) dezelfde rijvaardigheid vertoonden als patiënten die geen codeïne gebruikten.

Duur van het effect

Volgens Nilsen et al. (2011) geldt het algemene advies voor mensen die opioïden gebruiken, zoals codeïne, de eerste 2-4 uur na inname niet moeten autorijden. Dit geldt voor verschillende soorten opioïden en mensen die ze nemen voor pijn. Uit de bevindingen bleek echter te zien dat mensen die alleen codeïne nemen, geen andere verdovende middelen gebruiken en al gewend zijn aan codeïne, hun rijvaardigheid niet verminderen, zelfs niet één uur of vijf uur na inname van codeïne. Codeïne heeft een halfwaardetijd van ong. 3-4 uur. Codeïne zou theoretisch gezien na 16-20 uur voor 94-97% geklaard zijn. [2].

2. Informatorium Medicamentorum januari 2023

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

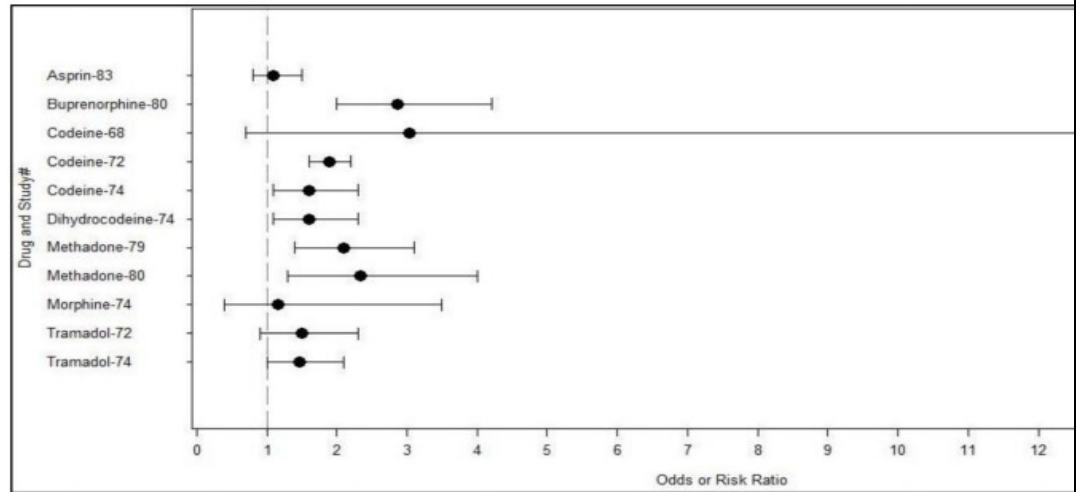
Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Amato JN, Marie S, Lelong-Boulouard V, Paillet-Loilier M, Berthelon C, Coquerel A, Denise P, Bocca ML. Effects of three therapeutic doses of codeine/paracetamol on driving performance, a psychomotor vigilance test, and subjective feelings. Psychopharmacology (Berl). 2013 Jul;228(2):309-20. Dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek	Deelnemers 16 gezonde vrijwilligers, waarvan 8 mannen en 8 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 22.4±2.7 jaar. Medicatie 20 mg codeïne/400 mg paracetamol 40 mg codeïne/800 mg paracetamol 60 mg codeïne/1200 mg paracetamol of placebo In totaal ontving elke vrijwilliger 4 behandelingen met een minimaal interval van 2 weken Moment van meting Om de concentratie paracetamol, codeïne en morfine in het bloed te meten werden er samples genomen 1 uur (T1) na toediening (theoretische C_{max}) en 4 uur (T2) na toediening. De resultaten tijdens het autorijden, reacties op psychomotorische waakzaamheidstests en schalen die alertheid weergeven, werden geëvalueerd in de ochtend na toediening van het geneesmiddel.	Studieopzet <i>Rijtest</i> De rijtest bestond uit een rijsimulator waar gedurende 60 min op een constante snelheid van 110 km/h moest worden gereden. Na voltooiing werd de gemiddelde snelheid (kilometer per uur), de standaarddeviatie van de snelheid (SD snelheid, kilometer per uur), de gemiddelde laterale positie (LP, meter), de standaarddeviatie van de laterale positie (SDLP, meter), en het aantal wegguitgangen bepaald. <i>Psychomotorische effecten</i> De psychomotorische effecten werd met behulp van een reactietest bepaald. Het percentage lapses (het aantal reacties groter dan 500 ms/ het totale aantal stimuli), werd geanalyseerd. Ook werden de gemiddelde reactietijd (RT, milliseconde) en de variabiliteit in reactietijd (SD RT, milliseconde) geanalyseerd om de sedatieve effecten te beoordelen. <i>Subjectieve effecten</i> Subjectieve metingen werden uitgevoerd om variaties in bestuurdersvermoeidheid en de sedatieve effecten te karakteriseren. De mate van slaperigheid werd gemeten met behulp van de Karolinska Sleepiness Scale (KSS). Deze schaal wordt gebruikt voor de beoordeling van de sedatieve of stimulerende effecten van medicijnen. Ook werd er gebruik gemaakt van de "visual analog scale" (VAS). Dit is een meetinstrument voor subjectieve kenmerken die niet direct meetbaar zijn. Resultaten <i>Rijtest</i> De ANOVA onthulde geen significante invloed van codeïne/paracetamol op de SDLP ($F(3,45)=0,60$, $p=0,61$), op de gemiddelde snelheid ($F(3,45)=0,49$, $p=0,68$), of op de SD snelheid ($F(3,45)=1,72$, $p=0,17$). Het enige significante resultaat werd gevonden bij het gemiddelde LP ($F(3,45)=3,55$, $p=0,02$), met een significant verschil tussen de dosis van 20 mg en placebo ($p<0,006$). Niet-parametrische ANOVA uitgevoerd op het aantal wegguitgangen onthulde geen significante invloed ($F(3,45)=2,77$, $p=0,42$). <i>Psychomotorische effecten</i> De ANOVA toonde geen significante invloed aan van codeïne/paracetamol op de gemiddelde reactietijd (RT) ($F(3,45)=0,88$, $p=0,45$) en op de standaarddeviatie van de

		reactietijd (SD RT) ($F(3,45)=0,41$, $p=0,74$). Het percentage lapses vertoonde geen statistisch verschil tussen enige dosis van codeïne/paracetamol in vergelijking met de placebo ($F(3,45)=3,48$, $p=0,32$). <i>Subjectieve effecten</i> De ANOVA toonde een significant effect aan van codeïne/paracetamol op de KSS-score ($F(3,45)=10,50$, $p=0,01$). Voor het alertheidsaspect vertoonde de ANOVA geen behandelingseffect ($F(3,45)=1,86$, $p=0,14$), maar wel een tijdeffect ($F(2,30)=11,05$, $p=0,00025$). Er werd geen interactie gevonden tussen behandeling en tijd ($F(6,90)=1,08$, $p=0,37$). Het significante tijdeffect was zichtbaar in het significante verschil in de waarden van het alertheidsaspect tussen +1 uur (vlak voor de rijtest) en zowel +2 uur (direct na de rijtest) als +3 uur (aan het einde van het experiment) ($P<0,005$). <i>Correlatie met bloedconcentratie</i> Pearson-lineaire correlaties werden uitgevoerd tussen de verschillende variabelen (SDLP, SDS, aantal wegguitgangen, gemiddelde snelheid en gemiddelde laterale positie) en de bloedconcentraties van codeïne, morfine en paracetamol. Het aantal wegguitgangen vertoonde een significante en positieve correlatie met morfine T1 ($p<0,001$) en codeïne T1 ($p<0,02$). Een trend werd gevonden tussen SDLP en morfine T1 ($p=0,08$). De gemiddelde snelheid vertoonde ook een significante en negatieve correlatie met codeïne T1 ($p<0,007$) en morfine T1 ($p<0,005$). Ten slotte vertoonde de gemiddelde laterale positie ook een significante en positieve correlatie met codeïne T1 ($p<0,045$). Toen de SDLP-waarden van de placebogroep werden afgetrokken van de SDLP-waarden van de codeïne/paracetamol-groep om de gegevens te normaliseren, werd een trend gevonden met codeïne T1 ($p=0,07$). Opmerkingen KNMP
Bachs LC, Engeland A, Mørland JG, Skurtveit S. The risk of motor vehicle accidents involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol. Clin Pharmacol Ther. 2009; 85:596-9.	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> De studie omvatte alle inwoners van Noorwegen geboren tussen januari 1934 en september 1988 (3,1 miljoen mensen). Ze werden gevolgd vanaf de leeftijd van 18 jaar of vanaf 7 januari 2004 tot het moment waarop ze betrokken waren bij een ongeval met letsel als bestuurder, emigreerden, de leeftijd van 70 jaar bereikten, overleden, of tot	<u>Studieopzet</u> De incidentie van ongevallen in de groep van blootgestelde personen-tijd werd vergeleken met de incidentie van ongevallen in de groep van niet blootgestelde personen-tijd door de gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) te berekenen. <u>Resultaten</u> Gedurende de onderzoeksperiode (33 maanden) werden 181 ongevallen geregistreerd waarbij letsel optrad en waarbij bestuurders betrokken waren die codeïne hadden

Prospectieve cohort studie	30 september 2006, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. De studieperiode liep van 7 januari 2004 tot 30 september 2006. Personen die tijdens de onderzoeksperiode codeïne en tramadol gebruikten werden onderzocht en vergeleken met niet-gebruikers binnen dezelfde leeftijdscategorie.	gebruikt (gedefinieerd als binnen 7 dagen na de datum van verstrekking); 20 betrokken bestuurders die aan tramadol waren blootgesteld. Het risico om betrokken te zijn bij een ongeval was significant voor bestuurders die codeïne gebruikten (gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) voor beide geslachten en alle leeftijdsgroepen gecombineerd: 1,9; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,6-2,2). De SIR voor incidentele gebruikers van codeïne vertoonde geen toename in vergelijking met een referentiegroep. Er werd echter een significante verhoging van de SIR waargenomen bij gebruikers met een hoog consumptieniveau van codeïne in vergelijking met gebruikers met een laag consumptieniveau. Deze verhoging in SIR was niet langer significant wanneer gegevens van personen die tijdens dezelfde periode ook andere verdovende middelen hadden gebruikt, werden uitgesloten van de analyse. Dit suggereert dat het verband tussen codeïnegebruik en verkeersongevallen mogelijk wordt beïnvloed door gelijktijdig gebruik van andere belemmerende medicijnen. <u>Opmerkingen KNMP</u> Spreiding in gebruik is groot. Doseringen die gebruikt zijn, zijn onbekend.
Nilsen HK, Landrø NI, Kaasa S, Jenssen GD, Fayers P, Borchgrevink PC. Driving functions in a video simulator in chronic non-malignant pain patients using and not using codeine. Eur J Pain. 2011 Apr;15(4):409-15	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> Er werden twintig patiënten met chronische pijn die langdurig codeïnetherapie kregen, vergeleken met twintig chronische pijnpatiënten die geen codeïne gebruikten. De chronische pijnpatiënten werden vervolgens vergeleken met twintig gezonde controlepersonen. De chronische pijnpatiënten moesten gedurende de laatste drie maanden of langer behandeld zijn met orale codeïne in een dagelijkse dosis tussen 150 mg en 240 mg, wat overeenkomt met 35-56 mg morfine (verhouding 4,3). De patiënten in de codeïne-groep werden getest op zowel een hoog (piek) codeïneserumgehalte in de periode 60-95 minuten na de codeïne-testdosis als op een laag (dal) codeïneserumgehalte in de periode 5-9 uur na de laatste inname van codeïne.	<u>Studieopzet</u> De rijinstructie is om 'de positie van de leidende auto op het scherm te volgen' door aan het stuur te draaien en te reageren op verkeersbordsymbolen. Deze verschijnen op het scherm op vaste tijden en posities in het gezichtsveld, maar de proefpersonen zijn zich niet bewust van wanneer en waar de stimuli zullen verschijnen. De tijd vanaf de presentatie van de stimuli tot het begin van de reactie op deze symbolen wordt automatisch geregistreerd als reactietijd (RT). Reactietijdmetingen vertonen significante correlaties met het risico op verkeersongevallen. De belangrijkste maatstaven in de huidige studie zijn reactietijd en het aantal gemiste reacties. De secundaire maatstaf is stuurprecisie, een maatstaf voor hoe nauwkeurig het stuurwiel wordt gebruikt. <u>Resultaten</u> Patiënten die dagelijks codeïne gebruikten in een dosis van 120-270 mg (gemiddeld 180 mg) vertoonden dezelfde rijvaardigheid als patiënten die geen codeïne gebruikten, en het codeïnegehalte had geen invloed op de resultaten. Dit was het geval zowel 1 uur na inname van een enkele dosis van 60 mg codeïne als vijf uur of meer na de laatste inname van codeïne. De reactietijden waren significant trager voor de patiënten met chronische pijn, zowel in landelijke als stedelijke rijomstandigheden, vergeleken met de gezonde controles (verschil van respectievelijk 0,11 s en 0,12 s). De patiënten met

		chronische pijn misten bijna twee keer zo vaak reacties op verkeersborden. Er waren geen verschillen tussen de groepen wat betreft stuurprecisie.
Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. <i>Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review.</i> Accid Anal Prev. 2016 Nov;96:255-270. Systematische review	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> Zie studieopzet.	<u>Studieopzet</u> In de systematische review werden er 27 studies meegenomen uit 14 verschillende databasissen. Een van de inclusiecriteria was dat de uitkomstmaat gerapporteerd werd als de kans of het risico op een aanrijding met een motorvoertuig ("Motor vehicle collisions" (MVC)) of de invloed op de rijvaardigheid tijdens een wegrit beoordeling of rijsimulatie (bijv. remreactietijd, slingeren, standaarddeviatie van laterale positie, enz.). In totaal werden er 53 verschillende soorten medicatie geëvalueerd waaronder codeïne. <u>Resultaten</u> Deze studie analyseerde 53 verschillende medicijnen in 27 onderzoeken op hun mogelijke associatie met verhoogde risico's op motorvoertuigongevallen, en de belangrijkste bevinding was dat 15 van deze medicijnen (28,3%) in verband werden gebracht met een verhoogd risico op dergelijke ongevallen, waaronder codeïne. Deze bevindingen zijn consistent met eerder gepubliceerde literatuur. Vier van de 15 medicijnen, waaronder codeïne, die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op MVC zijn niet geassocieerd met aangetaste rijvaardigheid tijdens rij-evaluaties of simulatiestudies. Volgens de auteurs zijn wat betreft codeïne de resultaten gemengd. Drie studies onderzochten de effecten van codeïne op het risico van motorvoertuigongevallen; twee van deze studies meldden een statistisch significante toename van MVC, terwijl één studie dat niet deed. De studie die geen verband meldde tussen het verhoogde risico op MVC en codeïne, kan te wijten zijn aan de steekproefgrootte; de studie had mogelijk niet

de statistische kracht om een verschil te detecteren.



Classificaties

Bron

DRUID:
Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)

Resultaten/ opmerkingen

DRUID categorie:

> 20 mg: Categorie II

- 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, confusion, tiredness, vertigo, blurred 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 or use other psychoactive substances when taking this medicine.

≤ 20 mg: Categorie I

- Inform the patient about the effects that the medicine can have on reaction time and that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, confusion, tiredness, vertigo, blurred vision and reduced alertness)
- Advise the patient not to drive when this side effects occur and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights)
- Advise the patient not to drink alcohol or use other psychoactive substances when taking this medicine.

Table 2: Effects of codeine at different tests and dose levels (for each dose level is indicated number of tests where impairment is observed/total tests performed)

Dose	Attention	Sim. driving	En-/de-coding	Psycho motor skills	Reaction time	Tracking	Visual	Total
20 (s.c.)*	0/1		0/2					0/3
25 (p.o.)		1/1	0/5				0/1	1/7
30 (p.o.)	0/3		0/1	0/1	1/2		0/2	1/9
32 (p.o.)	1/1							1/1
50 (p.o.)		1/1	0/5				0/1	1/7
60 (p.o.)	0/5		0/1	0/2	2/5	0/2	0/3	2/5
90 (p.o.)	0/2			0/1	0/1		0/3	0/7
100 (p.o.)	0/1		0/5	0/1			0/4	0/11
120 (p.o.)	0/2		0/1	0/1	0/1		0/1	0/6
Total	1/15	2/2	0/20	0/6	3/9	0/2	0/15	6/64

* Dihydrocodeine

Based on data from different papers on codeine pharmacokinetics (114-123), Sticht calculated plasma concentration-time curves for codeine after p.o. administration (appendix 9). Based on these data we find that an oral intake of 50 mg of codeine phosphate results in a codeine plasma concentration > 200 nmol/L the first 4 hours after intake. The highest dose given in the included studies is 120 mg of codeine, and this would approximately result in a codeine plasma concentration level > 500 nmol/L the first 4 hours after intake. It is interesting, however, to observe that none of the 6 tests performed after an intake of 120 mg codeine caused impairment, see table 2. Further the table illustrates that there is no clear dose response pattern after intake of codeine.

Let op:

De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Codeïne tabletten Teva 9-9-2018 SPC Natterman Melrosum Extra Sterk, Stroop 2-2019	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Codeïne kan sederend werken en kan het reactievermogen nadelig beïnvloeden. De patiënt moet daarom oppassen bij activiteiten die oplettendheid vereisen, zoals deelname aan het verkeer en het bedienen van machines. Codeïne kan de rijvaardigheid beïnvloeden. Dit product dient niet te worden toegepast bij activiteiten die oplettendheid vereisen zoals deelname aan het verkeer en het bedienen van machines.
	Relevante bijwerkingen: Meldingen van sufheid, duizeligheid en slaperigheid

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