

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/SDST = digit symbol substitution test/symbol digit substitution test

Datum literatuursearch: 29-09-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft paroxetine ingedeeld in categorie I vanwege het ontbreken van een effect in de cognitieve testen bij gezonde vrijwilligers. In de on-the-road test bij gezonde vrijwilligers werd tevens geen effect gevonden. De on-the-road test bij depressieve patiënten concludeerde dat antidepressiva, waaronder paroxetine, de rijvaardigheid verbeterde. De rijvaardigheid is dan echter nog steeds minder goed dan bij gezonde vrijwilligers. Omdat een effect van paroxetine niet uit te sluiten is, zeker niet in de hogere dosering, wordt categorie I gehandhaafd.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Paroxetine is een potente serotonine heropname remmer (SSRI). Het heeft een lage affiniteit voor muscarinereceptoren en zwakke anticholinerge effecten. De eliminatie halfwaardetijd van paroxetine is ongeveer 1 dag. De metabolieten dragen waarschijnlijk niet bij aan de activiteit van paroxetine.

Paroxetine had in het advies uit 2007 een opmerking over een hogere dosis paroxetine: > 20 mg kon een sterker effect optreden. Dit was gebaseerd op Robbe et al 1995, waarin negatieve cognitieve effecten werden gezien bij paroxetine 40 mg in gezonde vrijwilligers. In deze studie gebruikten de vrijwilligers zonder opbouwschema 8 dagen lang 40 mg paroxetine. Er werden negatieve effecten gevonden op de critical tracking test, divided attention task (DAT) en de Sternberg test. De DAT is eerder gevoelig gebleken voor 0,05% alcohol; bij de andere 2 testen is dit niet duidelijk¹. (BRON: Jongen 2014). Er zijn echter geen indicaties waarbij je direct start met 40 mg paroxetine, dus dit lijkt niet representatief voor de praktijk. Bij deze update zijn ook 2 oudere studies toegevoegd, waarbij hogere dosis paroxetine dan 20 mg zijn onderzocht (Hindmarch et al 1988 en Furlan et al 2001). Hindmarch et al onderzochten een eenmalige dosis paroxetine 30 mg bij 10 gezonde vrijwilligers en vonden geen negatieve effecten (op 1 tijdpunt zelfs een positief effect). Furlan et al voerden de studie uit bij 18 gezonde ouderen en gebruikten een representatiever opbouwschema. Er werd 3 weken behandeld, waarbij elke week de dosis verhoogd verdubbeld werd. Er werden geen effecten waargenomen op de cognitieve testen. Wanneer de gemeten plasmaconcentraties werd gecorreleerd aan de testresultaten, waren wel effecten te zien op de paired associates learning task (PALT) op dag 14. Bij de DSST werd bij aanvullende analyse gezien dat er een tolerantie lijkt op te treden op dag 21, waarbij de plasmaconcentratie niet meer geassocieerd is aan de effecten op de test. Concluderend is de onderbouwing voor een sterker effect op de rijvaardigheid bij > 20 mg paroxetine alleen gebaseerd op Robbe et al. Er is besloten om het afwijkend advies voor doseringen boven de 20 mg te verwijderen.

¹ Jongen S et al. The sensitivity of laboratory tests assessing driving related skills to dose-related impairment of alcohol: A literature review. *Accid Anal Prev.* 2016 Apr;89:31-48.

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
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 Analyse van 2 eerdere datasets (Wingen 2006 en Raemakers 1997) NIEUW	Deelnemers en doseringen N=8 patiënten met depressie Doseringen Paroxetine 20-40 mg gedurende 6-52 weken. Moment van meting Niet genoemd Vergelijking tussen patiënten met onbehandelde depressie, behandeling met SSRI of SNRI en gezonde vrijwilligers.	Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> 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. Opmerkingen KNMP - 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.
Iwamoto K. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: A double-blind crossover trial. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008;23:399-407. Placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde cross-over studie NIEUW	Deelnemers n = 17 gezonde vrijwilligers Doseringen Paroxetine 10 mg eenmalig Moment van meting 1 en 4 uur inname. Vergelijking met placebo en amitriptyline 25 mg.	Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> - Vigilantie: continuous performance test (CPT): paroxetine had geen invloed op de CPT. - Uitvoerende functies: Wisconsin card sorting test (WCST) en N-back test (werkgeheugen): paroxetine had geen invloed op de WCST en N-back test. - Subjectieve sedatie (gemeten met de Stanford Sleepiness scale): paroxetine had geen invloed op de subjectieve sedatie. Rijsimulator: paroxetine had geen invloed op de rijvaardigheid (SDLP, auto-volg test en remtest) Opmerkingen KNMP - De validiteit van de rijsimulator is niet onderzocht met alcohol. In deze studie is ook amitriptyline gemeten, waarbij wel negatieve effecten op de rijvaardigheid gemeten zijn. De auteurs geven zelf aan dat de SDLP in de studie hoger is dan normaal gesproken (ook bij placebo), aangezien het een moeilijke, kronkelende bergweg is. - Er was een significante correlatie tussen de uitkomst van de testen en rijsimulator bij amitriptyline.
Morrens M et al. Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration.	Deelnemers n = 15 gezonde vrijwilligers Doseringen Paroxetine 20 mg eenmalig	Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> - Aandacht en informatieverwerking: pursuit task: paroxetine had geen invloed op de pursuit task. - Reactietijd en psychomotorische functies: pointing test (fijne motoriek) en SDST: paroxetine had geen invloed op de pointing test en SDST.

J Clin Psychopharmacol 2007;27:15-21. Placebogecontroleerde, dubbelblinde, 4-weg cross over studie NIEUW	Moment van meting 2,5 uur na inname (bij Tmax). Vergelijking met placebo, olanzapine 10 mg en 2,5 mg haloperidol.	• Sensorisch perceptuele functies: saccadic eye movement, waarbij de peak velocity bepaald is. Bij paroxetine verbeterde de peak velocity en is er mogelijk minder sprake van sedatie. • Subjectieve sedatie: Visual analog scale (VAS): paroxetine had geen invloed op de VAS. Opmerkingen KNMP • In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen vigilantie en uitvoerende functies zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd. • Olanzapine had op deze testen wel een negatieve invloed, haloperidol niet.
Ridout F et al. A placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performance. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003;18:261-9. Placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde 4-weg cross over studie NIEUW	Deelnemers n = 12 gezonde vrijwilligers Doseringen Paroxetine 20 mg om 9.30 uur, 5 dagen lang. Moment van meting De remtest (BRT) was op dag 2 en 5 om 10.00 uur en 14.30 uur. De overige testen waren op dag 2 t/m 5 om 07.00 uur.	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Aandacht en informatieverwerking: pursuit task: paroxetine had geen invloed op de pursuit task. • Reactietijd en psychomotoire functies: verschillende metingen van de reactietijd: RRT, MRT en TRT: op dag 2 was de RRT en TRT verbeterd bij paroxetine t.o.v. baseline. Op dag 3 t/m 5 was dit effect verdwenen. • Sensorisch perceptuele functies: critical fusion flicker (CFF): op dag 2 was de CFF drempel verhoogd na paroxetine gebruik, wat een indicatie is voor sterkere CZS activiteit. Op dag 3 t/m 5 was dit effect verdwenen. • Subjectieve sedatie: Line analogue rating scale for sedation (LARS): paroxetine had geen invloed op de subjectieve sedatie t.o.v. placebo (wel t.o.v. baseline op dag 2). De remtijd (BRT) werd getest op een afgesloten terrein (dus in een echte auto). Paroxetine had geen invloed op de BRT. Opmerkingen KNMP • De BRT is eerder gevoelig gebleken voor psychotrope middelen. De invloed van alcohol is onbekend.
Furlan PM et al. Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. Am J Geriatr Psychiatry 2001;9:429-38. Placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie NIEUW	Deelnemers n = 18 gezonde ouderen (≥ 65 jaar) Doseringen Paroxetine 10 mg (week 1), 20 mg (week 2) en 40 mg (week 3) Moment van meting Baseline, dag 7, dag 14 en dag 21 Vergelijking met sertraline.	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Aandacht en informatieverwerking: Divided attention task (DAT): paroxetine had geen invloed op de DAT. • Reactietijd en psychomotoire functies: DSST en tapping: paroxetine had geen invloed op deze parameters. Er was wel een associatie tussen verschillen in plasmaconcentratie op dag 14 en dag 21, waarbij bij hoge plasmaconcentraties op dag 14 wel een effect op de DSST gezien werd, die op dag 21 weer verminderd was.

		• Subjectieve sedatie: Epworth sleepiness scale; paroxetine had geen sederend effect (zelfbeoordeeld). • Uitvoerende functies: paired associates learning task (PALT): paroxetine had geen invloed op de PALT. Er was wel een associatie tussen de plasmaconcentratie paroxetine en de PALT op dag 14, welke op dag 7 en 21 niet aanwezig was. Opmerkingen KNMP • De auteurs geven aan dat de verminderde relatie tussen de plasmaconcentratie en de cognitieve effecten op dag 21 kan duiden op tolerantie. De variabiliteit in plasmaconcentraties die meer voorkomen bij ouderen zou bij kunnen dragen aan de cognitieve effecten in deze populatie.
Hindmarch I et al. The effects of paroxetine and other antidepressants in combination with alcohol on psychomotor activity related to car driving. Human Psychopharmacology 1988;3;13-20 Placebogecontroleerde, gerandomiseerde cross-over studie NIEUW	Deelnemers n = 10 gezonde vrijwilligers Doseringen Paroxetine 30 mg eenmalig + 0,5 g/kg alcohol 1 uur na paroxetine of placebo Moment van meting 1,5 (t₁) en 4 uur (t₂) na de dosis alcohol (dus 2,5 en 5 uur na inname paroxetine). Vergelijking met amitriptyline, mianserine, trazodon en placebo	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Reactietijd en psychomotore functies: choice reaction time: paroxetine had geen invloed op de reactiesnelheid op t₁. Paroxetine had een positief effect op de stimulus recognition time op t₂. Bij combinatie met alcohol werd wel een negatief effect gezien bij beide metingen. • Sensorisch perceptuele functies: critical fusion flicker (CFF): paroxetine had geen invloed op de CFF op t₁. Paroxetine alleen en in combinatie met alcohol had een positief effect op CFF op t₂. • Subjectieve sedatie: Leeds sleep evaluation questionnaire: paroxetine had geen invloed op de subjectieve sedatie. Simulated car tracking en brake reaction time: paroxetine had geen invloed op deze parameters, ook niet in combinatie met alcohol. Opmerkingen KNMP • Bij eenmalige toepassing van 30 mg paroxetine lijkt er geen negatief effect te zijn op cognitieve testen. Een 'glas alcohol' geeft geen interactie/versterkend effect met paroxetine. Er is alleen een verslechtering in de reactiesnelheid gezien bij beide metingen. • Het is onduidelijk of ook bij baseline gemeten is.

Classificaties en literatuur uit beoordeling in 2007 plus het DRUID advies

Bron	Resultaten/ opmerkingen
ref. 1 DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	category I (minor influence on fitness to drive), [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie. "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.)."

	Advise your patient not to drive if he/she experiences side-effects that can impair his/her driving abilities. Advise your patient not to drive as long as side-effects persist. Advise your patient not to drink alcohol nor use any other psychoactive substance when taking this medication.” Het DRUID-advies is gebaseerd op Morrens et al 2007 en Furlan et al 2001.
ref. 2 ICADTS: Drug-list. 2007, Summary Report: Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2007.	Categorie I: Geen of weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van < 0.5 g/l (< 0.5‰). Geldt voor de volgende dosering: Paroxetine 20 mg 1x per dag Let op: De doseringen van ICADTS kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.
ref. 3 BIVV: Brochure en literatuurstudie: Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. 1999.	20 mg per dag lokt geen ongewenste effecten uit op de rijtesten of op de psychomotorische testen. Paroxetine kan over een lange tijd worden toegediend zonder dat dit invloed heeft op de rijvaardigheid. Het BIVV deelt paroxetine in categorie II.1 in. Categorie II.1 (BIVV): Geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een lichte negatieve invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken. Algemeen advies bij SSRI's: Eerste week niet autorijden, zodat de patiënt en zijn omgeving het sedatief effect van het geneesmiddel kunnen inschatten.
ref. 4 Robbe HWJ et al. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. European Neuropsychopharmacology 1995;5:35-42.	Gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij 16 gezonde vrijwilligers met een dosering van paroxetine 20 en 40 mg per dag 's ochtends en amitriptyline 75 mg per dag verdeeld in 50 mg voor de nacht en 25 mg 's ochtends gedurende een week behandeling. De effecten op de rijprestaties (m.b.v. gestandaardiseerde rijtest) en psychomotorische functies (m.b.v. 7 verschillende tests) zijn getest op dag 1 en dag 8. Tevens werden bijwerkingen, de duur en kwaliteit van slaap dagelijks geregistreerd. Dag 1 en 8: Paroxetine 20 mg had geen invloed op de prestaties. Paroxetine 40 mg had geen effect op de rijprestaties, maar wel een verminderd effect op sommige psychomotorische functies. Conclusie auteurs: Paroxetine 20 mg heeft geen effect op het psychomotorisch functioneren. Met deze dosering kan men veilig autorijden. Paroxetine 40 mg of hoger kan het psychomotorisch functioneren beïnvloeden.

ref. 5 Wingen M et al. Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. Psychopharmacol 2006;188:84-91.	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. Conclusie auteurs 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.
ref. 6 Barbone F et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. The Lancet 1998;352:1331-1336.	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).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Seroxat (paroxetine) 12-2-2021	4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Uit klinische onderzoeken is gebleken dat er geen verband bestaat tussen behandeling met paroxetine en een vermindering van de cognitieve of de psychomotorische functies. Toch dienen patiënten, zoals bij iedere behandeling met psychofarmaca, gewezen te worden op het gevaar van een verminderde rijvaardigheid of een verminderd vermogen om machines te bedienen. Hoewel paroxetine de dempende werking van alcohol op de psychische en motorische vaardigheden niet versterkt, wordt gelijktijdig gebruik van paroxetine en alcohol afgeraden 4.8 Bijwerkingen Vaak: slaperigheid, slaperigheid, verminderde concentratie

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