

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).

Datum literatuursearch: 5-2-2022

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft quetiapine ingedeeld in categorie II op basis van beperkt 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. Als richtlijn hiervoor geldt dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken na bereiken van een onderhoudsdosering.

Bij incidenteel gebruik van lage doseringen (tot en met 25 mg) wordt verkeersdeelname tot 16 uur na inname ontraden, bij meer dan 25 mg wordt verkeersdeelname gedurende 24 uur ontraden.

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

Er is slechts één onderzoek gevonden dat keek naar het acute effect van quetiapine op psychomotore tests (Harvey 2007). Dit onderzoek ziet bij patiënten met bipolaire stoornis 1,5 uur en 4 uur na inname van de 2de dosis quetiapine een duidelijke verslechtering van cognitieve functies. Dit effect was 2,5 uur later niet meer significant. Bij 2 mg risperidon was echter 14,16 en 19 uur na inname juist een verbetering van de cognitieve functies te zien.

Ook meldde 84% van de deelnemers slaperigheid in de uren direct na inname.

Daarbij moet vermeld worden dat de dosering van 2 maal daags 100 mg hoger ligt dan de gebruikelijke dosering bij opbouw van een instant release preparaat (eerste dag 2 x daags 25-50 mg). De SmPC van Quetiapine geeft aan dat slaperigheid in elk geval bij meer dan 10% van de gebruikers voorkomt, maar vermeldt het exacte percentage niet. Dat quetiapine sederend werkt, is te verklaren uit de blokkade van H1-receptoren, 5-HT_{2A}- en α ₁-receptoren (IM). Het heeft meer effect op histamine-1-receptoren dan risperidon, haloperidol en aripiprazol. De actieve metaboliet norquetiapine bindt ook sterk aan M1-receptoren. (Stahl 2021).

Op grond hiervan is er het vermoeden dat het acute sederende effect van quetiapine sterker is dan dat van risperidon, haloperidol en aripiprazol.

Ondanks dit gebrek aan onderbouwing, maar om rekening te houden met de bestaande situatie van indeling in categorie II, blijft quetiapine ingedeeld in categorie II

Duur van het acute effect

Quetiapine wordt in lage doseringen gebruikt bij slaapklachten. Er is geen onderzoek gevonden naar residuele effecten van inname voor de nacht. Harvey (zie hierboven) ziet in de 4 uur na inname (van een 2^e dosis van 100 mg) een duidelijke verslechtering van cognitieve functies. Na 6 uur is dit effect niet meer te meten. Het is echter niet duidelijk hoe gevoelig deze laboratoriumtests zijn. Mogelijk zijn er nog wel residuele effecten vergelijkbaar met bijvoorbeeld 0,05% alcohol.

Voor een advies over het aantal uren na inname dat quetiapine veilig kan worden geacht, is daarom berekend: de halfwaardetijd van de actieve metaboliet norquetiapine is 12 uur. Bij incidenteel gebruik van doseringen tot en met 25 mg adviseren wij om tot 16 uur na inname niet aan het verkeer deel te nemen. Bij incidenteel gebruik van doseringen boven de 25 mg adviseren wij een periode van 24 uur.

De off-label-toepassing slaapklachten wordt afgeraden omdat de werkzaamheid onvoldoende is aangetoond en de bijwerkingen potentieel ernstig zijn (IM feb 22).

Gewenning

De effecten specifiek op de rijgeschiktheid na meerdere weken gebruik zijn in drie onderzoeken bekeken (Brunnauer 2009, Brunnauer 2012, Kagerer 2003) .

Deze onderzoeken maakten daarbij gebruik van een de testbatterij ART-90 en de Viennatest. Ze onderzochten bij patiënten die quetiapine gebruikten (gemiddeld respectievelijk 365 mg, 425 mg en 744 mg) de effecten op de rijgeschiktheid voorafgaand aan ontslag uit de kliniek.

Hierbij voldeden respectievelijk 62%, 40%, en 25% van de quetiapinegebruikers met schizofrenie (voorafgaand aan ontslag uit de kliniek) aan criteria voor rijgeschiktheid.

Brunnauer 2009 en Kagerer onderzocht daarbij ook haloperidol. Daarbij voldeden de haloperidolgebruikers in respectievelijk 20% en 5% van de gevallen aan de criteria.

In bovenstaande onderzoeken met de ART-90 presteerden de deelnemers beduidend slechter dan gezonde onbehandelde vrijwilligers (85%).

Niet duidelijk is na hoeveel weken gebruik bovengenoemde metingen zijn uitgevoerd. Wel was het steeds onder steady- state condities en na een opnameduur van circa 30 dagen (Brunnauer 2012), en ca 10 weken (Kagerer) Er kan dus niet uit opgemaakt worden na hoeveel weken gewenning optreedt, maar dat dat het geval is, lijkt wel aannemelijk.

Conclusies uit bovenstaande onderzoeken met patiënten zijn betwistbaar aangezien niet duidelijk is of de onderliggende ziekte of het antipsychoticum verantwoordelijk is voor de verminderde rijvaardigheid. Wel is er een indicatie door de onderlinge verschillen tussen de antipsychotica.

De Geus (2007) heeft met psychologische tests onderzocht in hoeverre cognitieve functies verbeterden van mensen met obsessief compulsieve die ook met een antidepressivum werden behandeld. Er werden geen verbeteringen gevonden, maar bij de meting na 8 weken gebruik wel een slechtere prestatie ten opzichte van placebo in executief functioneren.

Bovenstaande onderzoeken geven geen of weinig indicatie over of en wanneer gewenning optreedt.

De fabrikant vermeldt zelf dat slaperigheid nog 2 weken aan kan houden.

Op basis van bovenstaande, het feit dat de opbouw ca 4 dagen duurt en een steady state na ca 3 dagen zal zijn bereikt, is het advies niet aan het verkeer deel te nemen tot 2 weken na bereiken van de onderhoudsdosering.

Aanvullende opmerkingen

Dosering schizofrenie: gewoon preparaat: de eerste dag 25 mg 2x per dag, de tweede dag 50 mg 2x per dag, op de derde dag 100 mg 2x per dag, op de vierde dag 150 mg 2x per dag; daarna verder verhogen tot onderhoudsdosering van veelal 300-450 mg per dag, max. 750 mg per dag (IM febr 22)

Kinetiek: wordt o.a. gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet norquetiapine. De Cmax van het MGA-preparaat is van beide stoffen ca 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en de actieve metaboliet is respectievelijk ongeveer 7 uur en ongeveer 12 uur (IM febr 22).

Dynamiek: Quetiapine is in vergelijking met andere antipsychotica een zwakke remmer van de D2-receptor. Het blokkeert daarnaast de 5-HT_{2A}- en α ₁-receptor. Het heeft antihistaminerge, maar geen anticholinerge effecten. Het receptorprofiel van de actieve metaboliet norquetiapine is vergelijkbaar, maar norquetiapine heeft wel matig-sterke anticholinerge effecten. (IM febr 2022)

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
Harvey PD, Hassman H, Mao L, Gharabawi GM, Mahmoud RA,	Deelnemers 30 mensen met bipolaire stoornis (40,9 jaar +/- 9,4)	Onderzoekopzet De patiënten kregen ófwel quetiapine gevolgd door risperidon ófwel risperidon gevolgd door quetiapine.

Engelhart LM. Cognitive functioning and acute sedative effects of risperidone and quetiapine in patients with stable bipolar I disorder: a randomized, double-blind, crossover study. J Clin Psychiatry. 2007 Aug;68(8):1186-94. Randomized controlled trial	Medicatie Quetiapine 100 mg bij het ontbijt en avondeten. Risperidon 2 mg bij avondeten Moment van meten Baseline en ongeveer 1,5 uur, 4 uur en 6,5 uur na inname van de 2de dosis quetiapine. Of 14 uur, 16,5 uur en 19 uur na inname risperidon.	Tussen beide behandelingen was een washout-periode van 6 tot 14 dagen. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> - AX Continuous performance test (CPT), Identical Pairs Continuous performance test, Flanker Continuous Performance test, een digit symbol substitution test (DSST), Auditory Digit Span, Auditory Number Sequencing, Strategic Target Detection, De 18 variabelen uit deze tests leverden een 'neurocognitive composite score' (NCS) en werden ingedeeld in de domeinen: - Snelheid informatieverwerking - Aandacht - Executieve functies - Geheugen (hier niet opgenomen) Subjectieve sedatie werd gemeten met de Visual Analogue Scale for Fatigue (VAS-F) Resultaten De NCS was significant slechter beter bij quetiapine dan bij risperidon op alle meetmomenten. - Aandacht en informatieverwerking: bij quetiapine verslechterden deze functies 1,5 en 4 uur na de ochtendinname, 6,5 uur na inname was dit effect niet meer te zien. Met risperidon verbeterde de prestaties ten opzichte van de baseline juist. Deze verbetering kan ook te maken hebben met een leereffect. . - Executieve functies: ook hierbij was een duidelijk negatief effect te zien van quetiapine ten opzichte van risperidon. De prestaties waren 1,5 uur en 4 uur na inname verslechterd, maar niet meer 6,5 uur na inname. Alleen op de Identical Pairs Continuous Performance test presteerden deelnemers met quetiapine beter dan met risperidon. Op de overige tests was het verschil vergelijkbaar of slechter dan risperidon. - Slaperigheid en subjectieve sedatie. 24 deelnemers (83%) met quetiapine meldden slaperigheid de ochtend van inname. Bij risperidon waren dat er 9 (31%). Dit laatste betrof echter minimaal 14 uur na inname. Opmerkingen KNMP Mogelijk heeft het moment van meting voor quetiapine het verschil tussen beide antipsychotica beïnvloed. Bovendien konden de deelnemers met risperidon na inname ook nog een nacht slapen. Er is geen placebocontrole. Hierdoor is een leereffect niet uit te sluiten.
Brunnauer A, Laux G, Zwick S. Driving simulator performance and psychomotor	Deelnemers 80 mensen met schizofrenie 32.6 ± 9,8 jaar Medicatie	Studieopzet Tachtig schizofreniepatiënten ondergingen voor ontslag uit de kliniek tests om hun rijvaardigheid te meten. Ze werden behandeld met 4 verschillende antipsychotica. Elk antipsychoticum door 20 patiënten.

functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Dec;259(8):483-9. Clinical Trial	Quetiapine 300-800 mg, gemiddeld 425 mg/dag (SD 127,0) Haloperidol 2-15 mg, gemiddeld 8,8 mg/dag (SD 5,2) Amisulpride 200-800 mg, gemiddeld 505 mg/dag (SD 148,8) Flupentixol 3-10 mg, gemiddeld 5,5 mg/dag (SD 3,1) Moment van meten Voorafgaand aan ontslag uit kliniek. In elk geval na bereiken van de steady state van het geneesmiddel.	Patiënten moesten in een rijsimulator (FT-SR 200) in 4 verschillende risico-situaties presteren. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> De overige tests waren de 'computerized Act & React Testsystem (ART 90)' en de 'Wiener Testsystem (WTS)'. Deze laboratoriumtests bevatten metingen voor visuele perceptie, reactietijd en stress-tolerantie en vigilantie en concentratievermogen. 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. Circa 62% van de patiënten die quetiapine gebruikten bereikten het 'slagingscriterium'. Dit was iets minder dan bij de gebruikers van amisulpride (circa 70%) en veel meer dan bij de haloperidolgebruikers (circa 20%) bij flupentixol was het vergelijkbaar met haloperidol: ca 24% Als men dit criterium haalde bij 60% of meer van de tests werd dit beschouwd als een matige beïnvloeding. Hiervan was sprake bij ca 15% van de quetiapinegebruikers. Dit was vergelijkbaar met de gebruikers van amisulpride. 35% van de gebruikers van flupentixol scoorde matig en 40% van de haloperidolgebruikers, Van een 'slechte' prestatie was sprake bij 40% van de haloperidolgebruikers. Opmerkingen KNMP Het onderzoek vergelijkt de effecten van 4 antipsychotica en relateert dit aan de gemiddelde prestaties van bestuurders. In de tests én de rijsimulator bleek het effect van amisulpride minder te zijn dan bij (in oplopende volgorde van beïnvloeding) quetiapine, flupentixol of haloperidol.
Brunnauer A, Laux G. Driving ability under sertindole. Pharmacopsychiatry 2012 Mar;45(2):47-50. Clinical trial	Deelnemers 30 mensen met schizofrenie (21-52 jaar) Medicatie Quetiapine 365 mg +/-70.9 mg Risperidon 4.0 mg +/-1.9 mg Sertindol 14.8 mg +/-3.9 mg Moment van meten Voorafgaand aan ontslag, in steady state conditie.	Studieopzet Niet-gerandomiseerde, observationele studie. Per antipsychoticum waren 10 patiënten geïnccludeerd. De groepen verschilden niet significant met betrekking tot leeftijd of klinische variabelen. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname:</i> De patiënten ondergingen een testbatterij met 4 tests (ART-90) en het Wiener Testsysteem (Viennatest), beide, gericht op verkeerssituaties en gebruikt in Duitsland om rijgeschiktheid te bepalen. Wiener testsysteem bevat onder andere een rijsimulator, de FT-SR 200. De ART-90 bestaat uit: • Een peripheral vision test (PVT) met tracking taak ter bepaling van visuele perceptie, verdeelde aandacht, sensorimotorische functies en reactietijden. • Een tachiscopische test (TT15) ter bepaling van de snelheid van informatie verwerking.

		Beide groepen hadden significant minder correcte antwoorden dan de controlegroep. • De Reactive Stress Tolerance Test (RST3) die vooral Aandacht en informatieverwerking meet. • De Attention test (Q1) om vigilantie onder monotone omstandigheden te meten. 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. Van de 10 quetiapinegebruikers slaagden 4 (40%) voor alle deelttests zonder grote fouten en konden als rijgeschikt worden beschouwd. Dit was hetzelfde bij de gebruikers van risperidon en iets meer dan bij sertindol (30%). Als men dit criterium haalde bij 60% of meer van de tests werd dit beschouwd als een matige beïnvloeding. Matig presteerden 4 (40%) van zowel de quetiapinegebruikers als de sertindolgebruikers en 3 (30%) van de risperidongebruikers. Van 'slechte prestatie' ('severe impairment') was sprake bij 2 (20%) van de quetiapinegebruikers en 30% van de risperidon- en sertindolgebruikers.
Kagerer S, Winter C, Möller H-J, Soyka M. Effects of haloperidol and atypical neuroleptics on psychomotor performance and driving ability in schizophrenic patients. Neuropsychobiology 2003; 47: 212-218. Clinical Trial	Deelnemers 49 patiënten met schizofrenie Medicatie quetiapine 200-1200 mg, gemiddeld 744mg (8 patiënten), haloperidol 4-30 mg per dag (20 patiënten) Risperidon 3-10 mg per dag (7 patiënten), clozapine 285 mg (n=5), amisupride 625mg (n=4), olanzapine 21,25 mg (n=4) ziprasidone 80 mg (n=1) Moment van meting Voorafgaand aan ontslag uit kliniek. Rond gemiddeld 9,7 weken (5,7 weken (haloperidol)	Studieopzet Niet-gerandomiseerde, observationele studie. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> De patiënten ondergingen een testbatterij met 4 tests (ART-90), gericht op verkeerssituaties en gebruikt in Duitsland om rijgeschiktheid te bepalen. Deze bestond uit: • Een peripheral vision test (PVT) met tracking task ter bepaling van visuele perceptie, verdeelde aandacht, sensorimotorische functies en reactietijden. • Een tachiscopische test (TT15) ter bepaling van de snelheid van informatie verwerking. • De Reactive Stress Tolerance Test (RST3) die vooral Aandacht en informatieverwerking meet. • De Attention test (Q1) om vigilantie onder monotone omstandigheden te meten. Resultaten Van de 8 quetiapinegebruikers slaagden 2 (25%). Bij clozapine 2 van de 5 (40%), risperidon 1 van de 7 (14%), olanzapine 1 van de 4, amisulpride 1 van de 4 voor alle deelttests zonder grote fouten en kon als rijgeschikt worden beschouwd. Van de 20 haloperidolgebruikers was het bij 1 persoon het geval (5%). Opmerkingen KNMP De aantallen patiënten per atypisch antipsychoticum zijn te laag om conclusies uit te kunnen trekken. De slechte prestaties kunnen ook veroorzaakt worden door de onderliggende aandoening van de patiënten. Het onderzoek richtte zich voornamelijk op het verschil tussen de effecten van haloperidol en van atypische

		antipsychotica. Het aantal van 8 patiënten die quetiapine gebruikten is laag om er harde conclusies uit te trekken in hoeverre de invloed verschilt van andere antipsychotica.
de Geus F, Denys D, Westenberg HG. Effects of quetiapine on cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2007 Mar;22(2):77-84. Randomized controlled trial	Deelnemers 40 mensen met obsessief-compulsieve stoornis Medicatie Quetiapine opbouwend in 7 weken naar 300 mg per dag Moment van meten Baseline en 8 weken na start behandeling	Studieopzet Placebogecontroleerde studie, 20 patiënten in de quetiapinegroep, 20 in de placebogroep. De patiënten gebruikten ook een SSRI (paroxetine, citalopram, venlafaxine, fluoxetine, fluvoxamine. Twee patiënten gebruikten een tricyclisch antidepressivum (imipramine en clomipramine). <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Vigilantie: Continuous Performance Test, • Reactietijd en psychomotore functies: Digit Symbol • Substitution Test (DSST), Trailmaking Test A en B • Executieve functies: Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color Word Test • Subjectieve sedatie: melding door patiënten Resultaten Toevoeging van quetiapine aan een antidepressivum verbeterde het cognitief functioneren bij patiënten met obsessief-compulsieve stoornis niet. Wel is er een indicatie dat executief functioneren, zoals gemeten met de Wisconsin Card Sorting Test, negatief is beïnvloed ten opzichte van placebo. De auteurs opperen de mogelijkheid dat dit wordt veroorzaakt door aandachtsproblemen als gevolg van slaperigheid. Matig tot ernstige slaperigheid werd namelijk vaak gemeld (bij 19 van de 20 patiënten). Het artikel vermeldt niet op welk moment van de 8 weken behandeling dit was.
Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Stephen M Stahl. 2021 Fifth Edition. Soyka M, Winter C, Kagerer S, Brunbauer M, Laux G, Möller H-J. Effects of haloperidol and risperidone in psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. Journal of Psychiatric Research 2005; 39: 101-108.		

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Category II (moderate influence on fitness to drive) Start of treatment: - 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. Continuation treatment: - 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. 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 Quetiafair 100 mg filmomhulde tabletten geraadpleegd 6-2-2022	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, kan quetiapine invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Als gevolg hiervan dient aan patiënten geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt hiervoor bekend is. 4.8 Bijwerkingen de in deze SmPC meest gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname: ≥ 10% slaperigheid*, duizeligheid, extrapiramidale symptomen. 1-10% wazig zien, orthostatische hypotensie * Slaperigheid kan voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt in het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.

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

