

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); CFF = critical flicker fusion; DSST/SDST = digit symbol substitution test/symbol digit substitution test

Datum literatuursearch: 29-09-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft sertraline ingedeeld in categorie I vanwege het ontbreken van een negatief effect in de cognitieve testen bij gezonde vrijwilligers. In 1 studie werd een mogelijke subjectieve sedatie genoemd bij 150 mg sertraline in week 4 van de behandeling. In de andere weken en andere studies werd dit niet gevonden. De on-the-road test bij depressieve patiënten concludeerde dat antidepressiva, waaronder sertraline, de rijvaardigheid verbeterde. De rijvaardigheid is dan echter nog steeds minder goed dan bij gezonde vrijwilligers. Omdat een effect van sertraline niet uit te sluiten is, wordt categorie I gehandhaafd.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Sertraline is een potente en specifieke serotonine heropname remmer (SSRI). Het heeft geen affiniteit voor muscarine, serotonerge, dopaminerge, adrenerge, histaminerge, GABA of benzodiazepine receptoren. De eliminatie halfwaardetijd van sertraline is ongeveer 26 uur. De metaboliet desmethylsertraline draagt waarschijnlijk weinig bij aan de activiteit van sertraline.

In verschillende studies wordt in de discussie aangehaald dat sertraline wel een dopaminerg effect heeft en daarom kan leiden tot verbetering op de cognitieve testen bij gezonde vrijwilligers. Deze verbetering is waarschijnlijk kortdurend, maar de meeste studies bij gezonde vrijwilligers duurden niet lang genoeg om dit te bevestigen.

Naast onderstaande studies is nog 1 relevante studie gepubliceerd: Mattila et al 1988¹. Mattila heeft een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij gezonde ouderen (> 50 jaar) na een eenmalige dosis van sertraline 100 mg. De testen worden omschreven als 'psychomotor function testing', welke in ieder geval CFF en DSST omvat. Sertraline verbeterde de uitkomsten van de CFF en had geen invloed op de DSST. Wel werd subjectief meer slaperigheid en functioneren gemeten na inname van sertraline. 100 mg sertraline is geen gebruikelijke startdosering, normaliter is dit 25-50 mg, zeker bij ouderen. In Furlan et al werden op verschillende domeinen geen negatieve effecten van sertraline gezien, waarbij gestart werd met 50 mg en de eerste meting pas na 7 dagen werd uitgevoerd. In Riedel et al is ook het acute effect gemeten na sertraline 50 mg, maar hier werd de subjectieve sedatie niet uitgevraagd. Kortom, mogelijk voelt een persoon zich na een eerste hoge dosis sertraline slaperiger, dan blijkt dit niet uit de testresultaten. Dit is dan ook geen reden om het rijvaardigheidsadvies van sertraline te veranderen.

¹ Mattila MJ et al. Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. J Clin Psychiatry 1988;49:suppl 52-8.

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)	Deelnemers en doseringen N=4 patiënten met depressie Doseringen Sertraline 50-100 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), citalopram (20-40 mg) en venlafaxine (75-300 mg). - Het is onbekend hoe lang na het starten van de therapie de on-the-road test is afgenomen.
Mendhe PP et al. Comparison of effect of antidepressants on psychomotor functions. Comparison of effect of antidepressants on psychomotor functions. Indian J Psychol Med 2017;39:69-75. Prospectieve studie met interventie. Vergelijking met desvenlafaxine 50 mg en fluoxetine 40 mg.	Deelnemers n = 31 patiënten met depressie Doseringen Sertraline 50 mg 1x per dag, chronisch gebruik Moment van meting Na 1 maand en na 3 maanden sertraline	Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> - Reactietijd en psychomotore functies: choice reaction time en DSST, six letter cancellation, hand steadiness. Bij vrijwel alle testen had sertraline een positieve invloed op de resultaten op beide meetpunten. Bij de hand steadiness was er geen verschil met baseline. - Sensorisch perceptuele functies: de critical flicker fusion threshold (CFF). Sertraline had een positieve invloed op CFF na 1 maand. Na 3 maanden was geen verschil meer zichtbaar t.o.v. baseline. Opmerkingen KNMP - Dit is (samen met Sluiszen) de enige studie met sertraline die is uitgevoerd bij depressieve patiënten. - Bij alle patiënten in de studie (behandeld met desvenlafaxine, sertraline of fluoxetine) was de behandeling effectief. De verbetering bij sertraline is daardoor niet te verklaren aan de hand van minder resterende depressieve symptomen.
Riedel WJ et al. Specific serotonergic reuptake inhibition impairs vigilance performance acutely and after subchronic treatment. Journal of Psychopharmacology 2005;19:12-20	Deelnemers n = 24 gezonde vrijwilligers Doseringen Sertraline 50 mg (dag 1-8) en 100 mg (dag 8-15) Moment van meting	Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> - Reactietijd en psychomotore functies: de simple and choice reaction time was niet verschillend tussen sertraline en placebo. - Vigilantie: de uitkomsten van de MacWorth Clock Task waren niet verschillend tussen sertraline en placebo. Bij sertraline werd wel een snellere reactietijd voor de correcte antwoorden gemeten.

Placebogecontrole erde, dubbelblinde, 3 weg cross-over studie	Dag 1, dag 8 en dag 15 tussen 12 en 18 uur. Vergelijking met citalopram.	Opmerkingen KNMP De gemeten plasmaconcentraties in deze studie hadden geen associatie met de uitkomsten op de testen.
Siepmann M et al. Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. Psychopharmacolog y 2003;168:293-8. Placebogecontrole erde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie	Deelnemers n = 12 gezonde vrijwilligers Doseringen Sertraline 50 mg 1x per dag, 14 dagen lang Moment van meting Op dag 14: voor de dosis sertraline, 3, 5 en 8 uur na inname van sertraline	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname - Reactietijd en psychomotoire functies: de choice reaction time was niet verschillend tussen sertraline en placebo. - Sensorisch perceptuele functies: de critical flicker fusion threshold (CFF). De CFF was niet verschillend tussen sertraline en placebo. Opmerkingen KNMP - De focus van deze studie lag op de invloed van sertraline op autonome functies. De gespecificeerde data op cognitieve testen zijn niet weergegeven. Het is niet helemaal duidelijk of een baseline meting is gedaan voorafgaand aan de behandeling met sertraline.
Paul MA et al. The impact of sertraline on psychomotor performance. Aviat Space Environ Med 2002;73:964- 70. Placebogecontrole erde, cross-over studie	Deelnemers n = 20 gezonde vrijwilligers Doseringen Sertraline 50 mg (week 1), 100 mg (week 2) en 150 mg (week 3 t/m 5). 5 weken lang. Moment van meting De testen waren elke week aan het eind van een dosisinterval.	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname - Reactietijd en psychomotoire functies: de serial reaction time (SRT) was niet verschillend tussen sertraline en placebo. - Aandacht en informatieverwerking: logical reasoning (LRT), serial subtraction task (SST) en de multitask test batterij (MT) waren niet verschillend tussen sertraline en placebo. Bij MT was sertraline in week 2 beter dan placebo, maar in de andere weken werd geen verschil gemeten. - Subjectieve sedatie: In week 4 voelden vrijwilligers met sertraline (150 mg) zich slaperiger dan bij placebo.
Furlan PM et al. Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. Am J Geriatr Psychiatry 2001;9:429-38. Placebogecontrole erde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie	Deelnemers n = 12 gezonde ouderen (≥ 65 jaar) Doseringen Sertraline 50 mg (week 1), 100 mg (week 2) en 150 mg (week 3) Moment van meting Baseline, dag 7, dag 14 en dag 21 Vergelijking met paroxetine.	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname - Aandacht en informatieverwerking: Divided attention task (DAT): sertraline had geen invloed op de DAT. Er was wel een associatie tussen de plasmaconcentratie op dag 21 en betere resultaten op verschillende parameters van DAT. - Reactietijd en psychomotoire functies: DSST en tapping: sertraline had geen invloed op deze parameters. Er was wel een associatie tussen de plasmaconcentratie op dag 14 en betere tapping resultaten. Hier werd verschil gezien tussen de associatie tussen plasmaconcentratie en effect op dag 14 en dag 21, al is er geen duidelijke conclusie aan te verbinden.

		• Subjectieve sedatie: Epworth sleepiness scale; sertraline had geen sederend effect (zelfbeoordeeld). • Uitvoerende functies: paired associates learning task (PALT): sertraline had geen invloed op de PALT. Opmerkingen KNMP • De auteurs geven aan dat sertraline kan leiden tot milde en voorbijgaande cognitieve veranderingen. Bij paroxetine zijn wel een paar negatieve cognitieve effecten gevonden van voorbijgaande aard.
--	--	--

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.). Advice your patient not to drive if he/she experiences side-effects that can impair his/her driving abilities. Advice your patient not to drive as long as side-effects persist. Advice your patient not to drink alcohol nor use any other psychoactive substance when taking this medication.” Het DRUID-advies is gebaseerd op Gunther et al 2005 (studie bij kinderen), Constant et al 2005 (niet in risicoanalyse, bij depressieve patiënten), Siepmann et al 2003 en Paul et al 2003.
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 normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie.

ref. 3 BIVV: Brochure en literatuurstudie: Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. 1999.	Sertraline (25-100 mg per dag) heeft geen nadelige effecten op de cognitieve en psychomotorische functies. 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 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. 5 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 Zolof (sertraline) 1-11-2021	4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Klinisch farmacologische studies hebben aangetoond dat sertraline geen effect heeft op psychomotorische prestaties. Echter, aangezien psychotrope geneesmiddelen de mentale of fysieke vermogens die nodig zijn voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines kunnen verslechteren, dient de patiënt dienovereenkomstig gewaarschuwd te worden. 4.8 Bijwerkingen Zeer vaak: insomnia

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