

Verkeersdeelname: Alfentanil

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 = Digital Symbol Substitution Test

Datum literatuursearch: 9-01-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft alfentanil ingedeeld in categorie III met als basis onder andere literatuur met experimentele studies naar de psychomotorische, cognitieve en subjectieve effecten, de farmacologie en de bijwerkingen. Het risico van alfentanil in het verkeer is vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van > 0,8 promille.

DRUID en de SMPC adviseren om na 24 uur na de laatste toediening van alfentanil deel te nemen aan het verkeer. In de huidige literatuur zijn er geen redenen gevonden om hiervan af te wijken. Om deze reden wordt dit advies aangehouden.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Toepassing

Alfentanil is een sterk analgeticum dat klinisch wordt gebruikt. Het heeft een snel effect en een korte werkingsduur. Alfentanil wordt als analgeticum gebruikt tijdens anesthesie bij kortdurende en poliklinische ingrepen; voor inductie van anesthesie en/of onderhoud van algehele anesthesie.

Dynamiek

Alfentanil bindt zich voornamelijk aan de μ -opioïdreceptor, een G-eiwit-gekoppelde receptor. Activatie van de μ -opioïdreceptoren kan leiden tot sedatie [1]. Dit is ook terug te zien in het bijwerkingenprofiel van alfentanil.

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

Acuut effect

Uit de studie van Black et al. (1999) blijkt dat alfentanil in toenemende dosering de DSST- prestaties verslechterde. De DSST was significant verslechterd in een dosering van 64 ng/ml (43,9 (3,6)) vergeleken met de zoutoplossing (52,3 (3,6)) gedurende een infusie van 120 minuten. Remifentanil verslechterde de DSST significant vergeleken met zowel de zoutoplossing en alfentanil, waarbij de DSST van remifentanil 29,2 (5.2)) bedroeg.

Uit het onderzoek van Zhu et al. (2023) blijkt dat bij ontslag het optreden van cognitieve disfunctie in propofolgroep 23% was, terwijl het significant lager was in de alfentanilgroep (2,5%), met een relatief risico van 0,11 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,03-0,46, $P < 0,001$). Wat betreft de scores van de Digit Span Test (DST) daalde de alfentanilgroep niet significant in vergelijking met propofolgroep, wat suggereert dat alfentanil in vergelijking met propofol een verwaarloosbaar effect heeft op het geheugen.

De negatieve effecten op de rijvaardigheid treden niet enkel op na langdurige-, maar ook bij kortdurende anesthesie. Dit blijkt o.a. uit de studie van Haavisto E et al.(2002). Alfentanil wordt daarom geclassificeerd als een categorie III stof vanwege een acuut nadelig effect op de rijvaardigheid.

Duur van het effect

Het is niet duidelijk wanneer er geen effect van alfentanil meer wordt verwacht. Alfentanil heeft een korte halfwaardetijd van ong. 90 minuten [3]. Alfentanil zou theoretisch gezien dus na 6-8 uur voor 94-97% geklaard zijn.

Het SPC van Rapifen oplossing voor injectie adviseert een termijn van minimaal 24 uur na toediening en vermeldt dat slaperigheid zeer vaak voorkomt. Dit komt overeen met de keuze van DRUID. Op basis van de kinetiek (IM: $t_{1/2}$ 90 min, effect duurt 10-20 minuten) zou ook eerder weer autogereden kunnen worden. Gezien de toepassing bij een operatie en de situatie van de patiënt, is 24 uur echter wel een begrijpelijke termijn.

Op basis van de bovenstaande punten is er besloten om niet af te wijken van de SPC en daarmee ook het advies van DRUID te volgen. Er wordt geadviseerd om 24 uur niet deel te nemen aan het verkeer en hierna pas als de bijwerkingen volledig verdwenen zijn.

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
Black ML, Hill JL, Zacny JP. Behavioral and Physiological Effects of Remifentanyl and Alfentanil in Healthy Volunteers. Anesthesiology 1999, 90: 718-26. RCT, placebogecontroleerd, dubbelblind	Deelnemers 10 gezonde deelnemers (8 mannen, 2 vrouwen, gemiddelde leeftijd van 24,9 jaar) Medicatie Gedurende 120 minuten een zoutoplossing of remifentanyl (50 µg/ml, infusiesnelheid 1,4-20 ml/uur) of alfentanil (250 µg/ml, infusiesnelheid 2,6-14,1 ml/uur). De geteste doses werden ingedeeld in laag, gemiddeld en hoog. Remifentanyl laag: 0,75 ng/ml, gemiddeld: 1,5 ng/ml en hoog: 3 ng/ml Alfentanil: laag: 16 ng/ml, gemiddeld: 32 ng/ml en hoog: 64 ng/ml Moment van meting Cognitieve en psychomotorische functies werden bepaald tijdens het infuus en op tijdstippen 15, 30, 60, 90, 120, 150 en 180 minuten na beëindiging van het infuus.	Studieopzet Gedurende en na de toediening werd de subjectieve functies gemeten met behulp van; “Visual Analog Scale (VAS)”: een psychometrisch meetinstrument bestaande uit een rechte lijn gelabeld met verschillende bijvoeglijke naamwoorden zoals zweverig, misselijk, moe, licht in het hoofd etc. - Verschillende vraaglijsten waarbij er onder andere naar de gemoedstoestand en het effect van de medicatie werd gevraagd. Cognitieve/psychomotorische functies werden gemeten met behulp van: “Maddox Wing test”: Hiermee wordt de relatieve positie van de ogen gemeten. Bepaalde medicatie zorgt ervoor dat de extraoculaire spieren van het oog minder goed functioneren, wat leidt tot scheelzien (exoforie). Dit wordt beschouwd als een indicator van psychomotorische beperking. “Digit-symbol substitution test (DSST)”: Dit was een 1-minuut papier-en-potloodtest waarbij deelnemers cijfers moesten vervangen door overeenkomstige symbolen volgens een code bovenaan het papier. De afhankelijke variabele was het aantal correct getekende symbolen. Met de DSST veranderingen in informatieverwerkingsprestaties en concentratievermogen beoordeeld. - Geluidstest: Reactietijd op een geluidsfragment. “Backward Digit Span”: Een geheugentest waarbij cijfers in een omgekeerde volgorde moeten zetten.

		<u>Resultaten</u> Remifentanyl (laag: 4,8 (1,5), gemiddeld: 9,0 (2,2), hoog: 11,8 (2,1)) en alfentanyl (laag: 3,1 (2,1), gemiddeld: 4,5 (1,8), hoog: 7,7 (2,6)) veroorzaakten beide exoforie op de Maddox Wing testen verslechterden de DSST-prestaties, maar post-hoc testen lieten grotere effecten zien bij remifentanyl. (DSST alfentanyl; 43,9 (3,6) en remifentanyl; 29,2 (5,2) bij hoge dosis). Alfentanyl had effecten die beperkt waren tot de eerste 30 minuten nadat de infusie was gestopt. Het aantal correct getekende symbolen op de DSST was significant verminderd gedurende respectievelijk 15 en 60 minuten nadat de infusies met alfentanyl en remifentanyl waren gestopt. Bovendien verminderde remifentanyl (laag: 4,6 (0,5), gemiddeld: 3,9 (0,4), hoog: 3,4 (0,8) wel, maar alfentanyl (laag: 5,7 (0,3), gemiddeld: 6,1 (0,3), hoog: 4,6 (0,4) niet, de prestatie op de Backward Digit Span. Over het algemeen, hoewel beide medicijnen de beoordelingen op de visuele analoge schaal in een dosis-gerelateerde manier neigden te verhogen, had remifentanyl grotere effecten in elke onderzochte dosering dan alfentanyl. <u>Opmerkingen KNMP</u> Ondanks een kleine onderzoekspopulatie, zijn er toch effecten te meten. Daarom is een effect op de rijvaardigheid heel aannemelijk. Ook remifentanyl is ingedeeld in categorie III met het advies om 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer.
Zhu X, Chen X, Zheng X, Lyu H, Chen J, Yan A, Liu Q, Li S, Zhang Y, Wang T, Duan G, Huang H. Effects of single-use alfentanyl versus propofol on cognitive functions after colonoscopy: A randomized controlled trial.	Deelnemers 172 patiënten die colonoscopische procedures ondergingen; Groep A: 78 werden met alfentanyl behandeld (± leeftijd 50 jaar, 44 vrouwen/34 mannen) Groep P: 86 werden met propofol behandeld (± leeftijd 49,5 jaar, 35 vrouwen/51 mannen) Groep C: 40 gezonde gematchte vrijwilligers (± leeftijd 48 jaar, 16 vrouwen/24 mannen) Medicatie Groep A: 10 µg/kg alfentanyl gedurende 30	Studieopzet Cognitieve functie werd beschouwd als het primaire resultaat en werd gemeten met behulp van vijf neuropsychologische tests; 1. "Finger tapping test" (FTT): is een neuropsychologische test om de basale motorische snelheid te meten, voornamelijk de vingermusculatuur. 2. "Digital Span Test (DST)": Beoordeeld het werkgeheugen en de aandachtspanne door cijferreeksen te onthouden en de juiste nummers in het elektronische apparaat in te voeren. 3. "Digital Symbol Substitution Test (DSST)": een indicator voor het testen van aandacht en uitvoerende vaardigheden. De test vereist om snel cijfers in symbolen omzetten die zich in het gezichtsveld bevinden.

Heliyon. 2023 Jun 12;9(6):e17061. Dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie	sec. Bij onvoldoende effect werd er 5 µg/kg toegevoegd. Groep P: 2 mg/kg propofol Groep C: geen interventie Moment van meting Cognitieve functieniveau werd gemeten voor sedatie en op het moment van ontslag	4. “Stroop test”: evalueert de mate van afleiding door snel de betekenis van woorden te laten herkennen. 5. “Schulte grid test”: evalueert het aandachtsniveau door digitale posities in volgorde aan te klikken. Resultaten Bij ontslag bedroeg het voorkomen van cognitieve disfunctie in groep P 23% en was significant lager in de alfentanilgroep (2,5%), met een relatief risico van 0,11 (betrouwbaarheidsinterval van 95%: 0,03–0,46, $P < 0,001$). In de DST vertoonde groep P een significante afname in prestaties na de colonoscopie ($P < 0.001$), terwijl de afname vanaf de basislijn in groep A statistisch significant was ($P < 0.05$). Op de Schulte-tabel had alleen groep P meer tijd nodig om de taak te voltooien ($P < 0.001$), en er waren geen verschillen tussen groepen A en C. Op de DSST waren de scores van groepen A en C significant verbeterd ($P < 0.001$), terwijl groep P een verbeterde prestaties vertoonde. Bij de Stroop-test besteedden patiënten in groepen A en C minder tijd aan het voltooien van de test na de colonoscopie dan ervoor, terwijl groep P geen verschil liet zien. Bovendien was de tijd die nodig was om de taak te voltooien langer in de FTT-R- en FTT-L-tests in zowel groepen A als P. De resultaten toonden aan dat bij ontslag de incidentie van cognitieve achteruitgang in groep A significant lager was dan in groep P. Propofol leidt tot een meer uitgesproken afname van fijne motoriek, aandacht en andere cognitieve functies dan alfentanil. Bovendien keerden meer patiënten in groep A binnen 24 uur terug naar hun werk, wat aangeeft dat het langdurige bijwerkingseffect (op persoonlijke werkcapaciteit) van alfentanil ook minder is dan dat van propofol. De afname in cognitieve functie werd geanalyseerd m.b.v. de z-scoremethode. Op basis van het gemiddelde en de standaarddeviatie van de scores vóór en na elke test in de controlegroep werd de Z-score van de overeenkomstige test in de experimentele groep berekend. Volgens de definitie is een Z-score $> 1,96$ op twee of meer tests in deze neuropsychologische testcombinatie de norm voor cognitieve achteruitgang. Zie tabel 1 voor de z-scores.
---	--	---

		Tabel 1 Incidentie van een Z-score >1,96 op een enkele neuropsychologische test en incidentie van cognitieve disfunctie. <table><tr><th></th><th>Groep A (N=78)</th><th>Groep P (N=86)</th><th>P</th><th>RR (95%BHI)</th></tr><tr><td>FTT-R (ja/nee)</td><td>2/78 (2.5%)</td><td>17/86 (19%)</td><td><0.001</td><td>0.13 (0.03–0.54)</td></tr><tr><td>FTT-L (ja/nee)</td><td>5/78 (6.4%)</td><td>28/86 (33%)</td><td><0.001</td><td>0.20 (0.08–0.49)</td></tr><tr><td>Schulte Grid (ja/nee)</td><td>1/78 (1.2%)</td><td>12/86 (14%)</td><td>0.003</td><td>0.09 (0.01–0.69)</td></tr><tr><td>DST (ja/nee)</td><td>2/78 (2.5%)</td><td>12/86 (14%)</td><td>0.009</td><td>0.18 (0.04–0.79)</td></tr><tr><td>DSST (ja/nee)</td><td>7/78 (8.9%)</td><td>12/86 (14%)</td><td>0.320</td><td>0.64 (0.27–1.55)</td></tr><tr><td>Stroop (ja/nee)</td><td>1/78 (1.2%)</td><td>5/86 (5.8%)</td><td>0.213</td><td>0.22 (0.03–1.85)</td></tr><tr><td>Cognitieve disfunctie (ja/nee)</td><td>2/76 (2.5%)</td><td>20/86 (23%)</td><td><0.001</td><td>0.11 (0.03–0.46)</td></tr></table> Opmerkingen KNMP Cognitieve functieniveau werd alleen gemeten op het moment van ontslag. Het is niet duidelijk hoe lang het effect van alfentanil aanhield en na hoe lang de patiënten weer hun preoperatieve conditie bereikten.		Groep A (N=78)	Groep P (N=86)	P	RR (95%BHI)	FTT-R (ja/nee)	2/78 (2.5%)	17/86 (19%)	<0.001	0.13 (0.03–0.54)	FTT-L (ja/nee)	5/78 (6.4%)	28/86 (33%)	<0.001	0.20 (0.08–0.49)	Schulte Grid (ja/nee)	1/78 (1.2%)	12/86 (14%)	0.003	0.09 (0.01–0.69)	DST (ja/nee)	2/78 (2.5%)	12/86 (14%)	0.009	0.18 (0.04–0.79)	DSST (ja/nee)	7/78 (8.9%)	12/86 (14%)	0.320	0.64 (0.27–1.55)	Stroop (ja/nee)	1/78 (1.2%)	5/86 (5.8%)	0.213	0.22 (0.03–1.85)	Cognitieve disfunctie (ja/nee)	2/76 (2.5%)	20/86 (23%)	<0.001	0.11 (0.03–0.46)
	Groep A (N=78)	Groep P (N=86)	P	RR (95%BHI)																																						
FTT-R (ja/nee)	2/78 (2.5%)	17/86 (19%)	<0.001	0.13 (0.03–0.54)																																						
FTT-L (ja/nee)	5/78 (6.4%)	28/86 (33%)	<0.001	0.20 (0.08–0.49)																																						
Schulte Grid (ja/nee)	1/78 (1.2%)	12/86 (14%)	0.003	0.09 (0.01–0.69)																																						
DST (ja/nee)	2/78 (2.5%)	12/86 (14%)	0.009	0.18 (0.04–0.79)																																						
DSST (ja/nee)	7/78 (8.9%)	12/86 (14%)	0.320	0.64 (0.27–1.55)																																						
Stroop (ja/nee)	1/78 (1.2%)	5/86 (5.8%)	0.213	0.22 (0.03–1.85)																																						
Cognitieve disfunctie (ja/nee)	2/76 (2.5%)	20/86 (23%)	<0.001	0.11 (0.03–0.46)																																						
Keita, H., Peytavin, G., Giraud, O., Silleran, J., Rahoeliarivaraux, L., Desmonts, J.-M., & Mantz, J. (1998). Aging prolongs recovery of psychomotor functions at emergence from propofol-alfentanil anaesthesia.	Deelnemers Tien oudere (>70 jaar) en tien jongere (<40 jaar) patiënten die gepland stonden voor een orthopedische ingreep (<3 uur) Medicatie Propofol infusie (20 mg/kg/ uur) en alfentanil 5 ug/kg voor inductie. Additionele bolussen werden zo nodig toegediend, behalve tijdens de laatste 30 min van de anesthesie .	Studieopzet De cumulatieve doses propofol en alfentanil, de tijd vanaf het stoppen van de propofol-infusie tot het openen van de ogen (EO) (op mondeling bevel) en tot extubatie werden geregistreerd. Psychomotorische prestaties werden beoordeeld door de Mini-Mental State (MMS). Resultaten Oudere patiënten waren vergelijkbaar met de jongere patiënten wat betreft de preoperatieve MMS-scores, de duur van de ingreep en anesthesie en de propofol en alfentanil cumulatieve doses. Postoperatieve MMS-scores waren 1 na 30 (oud: 16±5, jong: 30±1 , P:0,018), 60 (oud: 25±3, jong: 31±0,5 , P:0,012), en 120 (oud: 26±2, jong: 31±0,4 , P:0,011), minutenlager bij de oudere patiënten. Propofol-																																								

Canadian Journal of Anaesthesia, 45(12), 1211–1214.	<u>Moment van meting</u> Een dag voor de inname en op 30, 60 en 120 minuten na de ingreep	bloedconcentraties waren niet verschillend tussen oudere en jonge patiënten bij EO, 30, 60 en 120 minuten. Opmerkingen KNMP • Het is niet bekend wat het effect van enkel alfentanil is, het wordt hier in combinatie met propofol gegeven. • De gebruikte dosering alfentanil is lager dan in Nederland gangbaar is bij kortdurende ingrepen (7-15 µg/kg lich.gewicht), bij langdurende ingrepen (30-60 µg/kg lich.gewicht per uur, voorafgegaan door een oplaaddosis van 50-100 µg/kg lich.gewicht) • Alfentanil wordt in Nederland o.a. gebruikt als analgeticum bij algehele anesthesie. Dit zal veelal in combinatie met propofol zijn. Om deze reden is de studie opgenomen in deze risicoanalyse.
--	---	---

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011) DRUID: Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving annex 7-N01-Anesthetics medicines Fact sheet table 20	DRUID categorie: III Category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] • Inform the patient that the medication can cause side effects that impair driving and that reaction time can also be reduced without experiencing side effects. • Advise the patient (and explain to caregivers) not to drive until the next visit after start of treatment or after changes in dosage. • Advise the patient also to be careful in other situations than driving (e.g. using machinery and working at heights) • Advise the patient to strictly follow the prescribed doses and the intake scheme. • Advise the patient to avoid any alcohol or other psychoactive substances during the treatment. • Opiate cessation can also cause behavioral changes and requires follow-up and counseling Information for the patient - Advise the patient (and explain to caregivers), in the event an early discharge is envisaged following general anaesthesia, not to drive or operate machinery during the first 24 hours after anaesthesia. - Advise the patient (and explain to caregivers) not to drink any alcohol 24 hours after anaesthesia

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Rapifen oplossing voor injectie 0,5 mg/ml 26-9-2022	Rapifen heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het wordt aanbevolen dat patiënten niet deelnemen aan het verkeer of machines bedienen gedurende minstens 24 uur na toediening van Rapifen.
	Relevante bijwerkingen: Bij meer dan 10%: slaperigheid Bij 1-10%: bewegingsstoornissen, duizeligheid, sedatie, dyskinesie, vermoeidheid en visusstoornissen

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