

Afkortingen:

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Groot Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

SPC = Summary of Product Characteristics.

BAC = bloedalcoholconcentratie

Datum literatuursearch: 25-02-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft amisulpride 400-800 mg per dag ingedeeld in categorie II. Dit 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 gebruikt 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 minimaal 2 weken.

OVERWEGINGEN

Deze conclusie is op grond van 4 gepubliceerde studies naar de psychomotore vaardigheden van de therapeutische dosis van amisulpride.

Twee van deze studies (Chung 2012, Ramaekers 1999) betroffen de acute effecten van amisulpride, één studie hiervan (Ramaekers 1999) bepaalde ook het effect na 5 dagen gebruik. De derde studie (Wagner 2005) betrof het effect onder schizofreniepatiënten na 4-8 weken gebruik vergeleken met het effect na één week gebruik. Een andere studie (Brunnauer 2009) onder schizofreniepatiënten vergeleek de effecten van amisulpride met 3 andere antipsychotica op vaardigheden van belang voor verkeersdeelname.

De overige 4 gevonden studies betroffen onderzoeken met subtherapeutische doseringen amisulpride (50-200 mg per dag)

Weinig tests in de gevonden relevante studies gebruikten onderzoeksmethodes die gevoelig zijn voor een BAC van 0,5 promille. Alleen Ramaekers en Brunnauer gebruikten tests die daadwerkelijk relevant zijn voor deelname aan het verkeer.

Tests voor waakzaamheid en verdeelde aandacht die gevoelig zijn voor 0,5 of 0,8 promille alcohol zijn, voor zover wij weten, niet uitgevoerd.

De metingen van het acute effect vonden plaats tussen de 3 uur en 6 uur. Dit komt overeen met de C_{max} (4 uur).

Acute effecten Van de tests voor de psychomotore functies die wel gevoelig zijn gebleken voor alcohol, liet de DSST (digit symbol substitutiontest) 3 na inname geen effect zien van 400 mg amisulpride, terwijl er wel een licht effect te zien was in de CTT (critical tracking task). Het effect was wel minder sterk dan dat van 4 mg haloperidol (Ramaekers 1999). De TMT A (trail making test A) 4 uur na inname vertoonde opvallend een statistisch significante verbetering (Chung 2012). De resultaten zijn dus wisselend.

Effecten na langer gebruik Onderzoek na 5 dagen gebruik van 400 mg toonde aan dat de proefpersonen slechter presteerden dan de 1^e dag 4 uur na inname. We kunnen daarom niet aangeven dat amisulpride na enkele dagen gebruik wel veilig zou zijn (Ramaekers 1999). Onderzoek met de test TMT -A en enkele andere test van belang voor verkeersdeelname onder schizofreniepatiënten na 4-8 weken gebruik van amisulpride toonden niet aan dat het effect op psychomotore functies gedurende deze week veranderde. (Wagner 2005) Brunnauer (2009) vergeleek in een rij simulator bij schizofreniepatiënten de beïnvloeding door amisulpride met die van quetiapine, flupentixol en haloperidol. In de tests presteerden de amisulpride-gebruikers het best. Circa 70% voldeed week niet meer dan 1 standaardafwijking af van de gemiddelde bestuurder in Duitsland. Ter vergelijking: bij haloperidol was dat slechts 20%.

Conclusie Hieruit concluderen we dat het effect van amisulpride voor psychomotore functies onder het effect van 0,8 promille alcohol zit.
Dit effect houdt zeker meerdere dagen aan..

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Amisulpride is een selectieve D2 en D3 receptor-antagonist. Het heeft geen affiniteit voor de D1-, D4- en D5-receptorsubtypes of voor serotonine-, alfa-adrenerge, H1-histamine- en cholinerge receptoren of sigmareceptoren.

In hoge doseringen zou amisulpride de postsynaptische D2-receptoren blokkeren. In lage doseringen zou amisulpride presynaptische dopaminereceptoren blokkeren. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de verschillende effecten van de lage doses amisulpride (50-100 mg) en de hoge doses amisulpride (400-800 mg). In lage doseringen activerend en in hogere sederend.

De studies hiernaar zijn overigens niet eenduidig.

Bij de mens vertoont amisulpride twee absorptiepieken: een die snel bereikt wordt, een uur na de toediening, en een tweede tussen 3 en 4 uur na de toediening.

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
Chung YC, Park TW, Yang JC, Huang GB, Zhao T, Oh KY, Kim MG. Cognitive effects of a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers compared with placebo or haloperidol. J Clin Psychopharmacol. 2012 Dec;32(6):778-86.. Randomized controlled trial	Deelnemers 60 gezonde vrijwilligers Dosering Amisulpride 400 mg Haloperidol 3 mg Aripiprazol 10 mg Risperidon 2 mg Moment van meten 4 h na inname	Resultaten Studieopzet 15 proefpersonen (28.60 +/- 3.74 jaar) kregen amisulpride. De overige proefpersonen kregen haloperidol, aripiprazol of risperidon. Het effect werd vanaf 4 uur na de tweede inname gemeten. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Vigilantie (alertness/arousal). Gebruikte test was de auditory continuous performance test (CPT), • Reactietijd en psychomotore functies (Reaction time/psychomotor functions): getest werd met de Trail-Making Test (TMT) A en B, De TMT A vertoonde een statistisch significante verbetering (!). • Uitvoerende functies (executive functioning):- De Word Fluency Test vertoonde een statistische significante negatieve beïnvloeding. Bij de Stroop test. En de Winconson Card Sorting Test (WCST) waren de verschillen niet statistisch significant.

		Subjectieve sedatie: gemeten met 2 dimensies van de Visual Analogue Scale (Bond & Lader) en spontaan en met lijst gemelde bijwerkingen. (na 2, 4 en 24 uur) Subjectieve sedatie was significant sterker ten opzichte van placebo, maar mogelijk minder sterk dan bij aripiprazol en risperidon. De incidentie van sedatie als gerapporteerde bijwerking was 20% (2h), 40% (4h), 20% (24h). In vergelijking met placebo respectievelijk 6%, 44%, 13%. Cognitieve traagheid (cognitive slowing) was gemeld door: 13%, 33%, 6% [placebo 50%, 25%, niet vermeld] Opmerkingen KNMP In het voor verkeersdeelname belangrijke domein vigilantie (Alertness/arousal), aandacht en informatieverwerking (Attention and processing speed) zijn bij dit onderzoek geen laboratoriumtests uitgevoerd.
Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, Milius H, de Bie A, Rosenzweig P, Patat A, O'Hanlon JF. Psychomotor, Cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. J Clin Psychopharmacol. 1999 Jun;19(3):209-21 Randomized controlled cross-over trial	Deelnemers 21 gezonde vrijwilligers (18-35 jaar) Dosering Amisulpride 50 mg 5 dgn, Amisulpride 400 mg 5 dagen Haloperidol 4 mg 5 dagen Moment van meten Vanaf 3 en 6 uur na inname op dag 1 en dag 5	Resultaten Studieopzet Amisulpride in 2 doseringen en haloperidol werden gegeven aan de proefpersonen In een cross-oversetting. De metingen vonden plaats op dag 1 en dag 5, telkens 3 uur en 6 uur na inname. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname - Vigilantie (alertness/arousal) werd gemeten met de Continuous Performance Task. Hierbij presteerden de deelnemers 33% lager 4-5 uur en 7-8 uur na inname op dag 5. Op dag 1 was dit effect niet te meten. - Aandacht en informatieverwerking (attention and processing speed)- Zowel de Divided Attention Task (DAT) als Syntactic Reasoning (SR) was op dag 1 niet statistisch significant beïnvloed, maar op dag 5 wél, zowel 3 als 6 uur na inname. - Reactietijd en psychomotore functies (reaction time/psychomotor functions): de Digit Symbol Substitution Test (DSST) liet 3 na inname geen statistisch significant effect zien van 400 mg amisulpride, maar 6 uur na inname wel. Na 3 uur was er wel een licht effect te zien was in de Critical Tracking Task (CTT). Het effect was wel minder sterk dan dat van 4 mg haloperidol. Op de Choice Reaction Time (CRT) was daarentegen géén effect te zien.

		Opmerkingen KNMP Onderzoek na 5 dagen gebruik van 400 mg toonde aan dat de proefpersonen op veel van de tests slechter presteerden dan de 1^e dag 4 uur na inname
Brunnauer A, Laux G, Zwick S. Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Dec;259(8):483-9. Clinical Trial	Deelnemers 80 mensen met schizofrenie(4 groepen van 20) 32.6 ± 9,8 jaar Medicatie Amisulpride 200-800 mg, gemiddeld 505 mg/dag (SD 148,8) Quetiapine 300-800 mg, gemiddeld 425 mg/dag (SD 127,0) Flupentixol 3-10 mg, gemiddeld 5,5 mg/dag (SD 3,1) Haloperidol 2-15 mg, gemiddeld 8,8 mg/dag (SD 5,2) Moment van meten Voorafgaand aan ontslag uit kliniek. In elk geval na bereiken van de steady state van het geneesmiddel.	Resultaten 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. Rijsimulator Patiënten moesten in een rijsimulator (FT-SR 200) in 4 verschillende risico-situaties presteren. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname 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 concentratie-vermogen. Resultaten Bij de presentatie 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 70% van de patiënten die amisulpride gebruikten en 62% van de quetiapine gebruikers bereikten dit criterium. Bij haloperidol was dat ca 20% en bij flupentixol 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% amisulpride-gebruikers, ca 15% quetiapine-gebruikers, 35% gebruikers van flupentixol en ca 40% 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.

Wagner M, Quednow BB, Westheide J, Schlaepfer TE, Maier W, Kühn KU. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. Neuropsychopharmacology 2005 Feb;30(2):381-90. Randomized controlled trial	Deelnemers 36 mensen met schizofrenie Dosering Amisulpride 400-800 mg meerdere weken Olanzapine 10-20 mg meerdere weken Moment van meten In 1e, 4^e en 8^e week na start van de therapie.	Resultaten Studieopzet 18 patiënten (18-65 jaar - 38.3 (8.7)) gebruikten amisulpride in doseringen tussen de 400 en 800nmg . De metingen werden gedaan in week 1, 4 en 8 weken na begin van de therapie. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Vigilantie (Alertness/arousal) werd gemeten met de continuous performance test (CPT-IP). • Reactietijd en psychomotorische functies (Reaction time/psychomotor functions) met de Trail Making Test A (TMT-A). • Uitvoerende functies (executive functioning) werd gemeten met Trail Making Test B (TMT-B) en de Labyrinth test. Subjectieve sedatie is niet systematisch onderzocht. Opmerkingen KNMP Op geen van de tests was een statistisch significante verbetering te zien na 4 of 8 weken gebruik. Een verbetering was wel te zien als tests werden gepoold in de verschillende domeinen. Onduidelijk is in hoeverre de waarden dan al terug zijn op een acceptabel peil voor verkeersdeelname.
--	--	---

RICHTLIJNEN

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) Advice to the patient: • 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.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Aktiprol tabletten 24-03-2020	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Amisulpride kan slaperigheid veroorzaken en daardoor ook het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen verminderen, zelfs bij gebruik in de aanbevolen doses 4.8 Bijwerkingen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Insomnia, slaperigheid Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Verwardheid 5.1 Farmacodynamische eigenschappen Amisulpride bindt selectief met een hoge affiniteit aan humane dopaminerge D2-/D3-receptorsubtypes, maar heeft geen enkele affiniteit voor de D1-, D4- en D5-receptorsubtypes. Amisulpride heeft geen affiniteit voor serotonine-, alfa-adrenerge, H1-histamine- en cholinerge receptoren. Bovendien bindt amisulpride niet aan sigmareceptoren. Het atypische farmacologische profiel (bij dieren) kan het antipsychotische effect van amisulpride verklaren bij hogere doses door postsynaptische blokkade van de dopaminereceptoren en de werkzaamheid op de negatieve symptomen bij lagere doses veroorzaakt door de blokkade van presynaptische dopaminereceptoren.

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