

Afkorting: omschrijving afkorting onder elkaar

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

BAC = bloedalcoholconcentratie

Datum literatuursearch: 19-4-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft esketamine neusspray ingedeeld in categorie III op basis van de werking en de frequentie van bijwerkingen met invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van > 0,8 promille.

Het effect op de rijvaardigheid van de neusspray tegen depressie zal bij de meeste patiënten binnen 8 uur niet meer waarneembaar zijn. Voor de zekerheid, en ook omdat de fabrikant dat adviseert, is het advies om pas na een nacht slapen weer aan het verkeer deel te nemen.

Het effect op de rijvaardigheid bij toepassing als anestheticum (hogere doseringen) is hier niet beoordeeld.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

De categorie (acuut effect)

De categorie III komt voort uit het beschreven effect, de gemelde bijwerkingen en de effecten bij gezonde vrijwilligers in een testbatterij 40 minuten, 2, 4 en 6 uur na toediening (Morrison 2018)).

Objectieve effecten in deze testbatterij waren nog te meten tot 2 uur na toediening. De gebruikte tests zijn echter niet heel sensitief, zodat niet duidelijk is of ze ná 2 uur onder de norm van het effect van 0,05% alcohol kwamen.

In dit onderzoek waren de frequenties van de gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname: duizeligheid (67%), aandachtstoornis (29%), vermoeidheid (29%), slaperigheid (25%), dronken gevoel (17%), wazig zien (17%), visuele hallucinaties (13%). Het is niet duidelijk of deze bijwerkingen ook tot 6 uur na inname voortduurden.

Tijd na toediening

Esketamine-neusspray wordt bij depressieve patiënten 1 of 2 maal per week nasaal toegediend. En na circa 2 maanden vaak eens in de 2 weken. Vandaar dat een uitspraak over het aantal uur na gebruik relevant is. De fabrikant zelf geeft aan dat de dag na toediening (na een nacht slaap) aan het verkeer mag worden deelgenomen.

Uit het onderzoek van Van de Loo (2017) blijkt dat er in een on-the-road-studie, bij een dosering van 84 mg (gebruikelijk is 56-84 mg), 8 uur na inname geen effect meer was. De deelnemers kregen de neusspray in de ochtend en deden de rijtest aan het einde van de dag, dus zonder een nacht slaap. Wajs et al (2020) geven aan dat de bijwerkingen, op basis van zelfrapportages, meestal nog dezelfde dag verdwenen zijn.

De SPC van Spravato meldt als bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname: duizeligheid (31%), dissociatie (27%), slaperigheid (18%) en vertigo (16%). Sedatie (9,3%) zou 1,5 uur na gebruik verdwenen zijn. Slaperigheid zou alleen op de dag van toediening optreden en dezelfde dag verdwenen zijn.

Gewenning na chronisch gebruik

Er is slechts één onderzoek gevonden naar de effecten bij (sub)chronisch gebruik (Wajs 2020). Hierbij is gemeten bij depressieve patiënten die al een ander antidepressivum gebruikten. De cognitieve functies bleken bij de meeste patiënten te verbeteren of gelijk te zijn aan de baseline-metingen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Esketamine remt de stimulerende werking van glutamaat op de signaaloverdracht door niet-competitieve binding aan de NMDA-receptor.

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
Van de Loo AJAE, Bervoets AC, Mooren L, Bouwmeester NH, Garssen J, Zuiker R, van Amerongen G, van Gerven J, Singh J, der Ark PV, Fedgchin M, Morrison R, Wajs E, Verster JC. The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Psychopharmacology</i> (Berl). 2017 Nov;234(21):3175-3183 RCT, 3-way cross-over, placebo-gecontroleerd.	Deelnemers 24 gezonde vrijwilligers (21 tot 60 jaar, gemiddeld 27,1). Cross-over studie. Doseringen Eenmalig 84 mg esketamine via neusspray 30 mg mirtazapine oraal. Meting: 8 uur na inname/toediening (11:30 of 13:00)	De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • <i>Rij-onderzoek:</i> in een on-the-road werde het slingergedrag gemeten (SDLP = standard deviation of lateral position), Tevens is gemeten mean lateral position, mean speed en standard deviation of speed. De SDLP 8 uur na toediening van de neusspray verschildte niet statistisch significant met die van placebo. Geen van de proefpersonen 'slingerde' meer dan bekend is van mensen met een BAC van 0,05%. Het gemiddelde slingergedrag door mirtazapine kwam overeen met een bloedalcoholpercentage van ca 0,05% De overige metingen van het rijonderzoek waren voor geen van de actieve middelen statistisch significant. • <i>Subjectieve sedatie:</i> Subjectieve bijwerkingen werden genoteerd ca 9 uur na inname. Ook werd gevraagd naar de ervaren inspanning: de proefpersonen vonden dat ze (statistische significant) meer moeite moesten doen om goed te rijden. Dat gold voor beide middelen • <i>Plasmaspiegels.</i> 1 uur voor de rijtest werden plasmaconcentraties bepaald. Er was geen duidelijke correlatie van de plasmaspiegel met de resultaten van de SDLP-meting. Opmerkingen KNMP Deze on-the-road -test geeft een goed beeld van vaardigheden nodig voor verkeersdeelname. De test is gevoelig voor een BAC van rond de 0,03%.
Morrison RL, Fedgchin M, Singh J, Van Gerven J, Zuiker R, Lim KS, van der Ark P, Wajs E, Xi L, Zannikos P, Drevets WC. Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind,	Deelnemers 24 gezonde vrijwilligers Doseringen Esketamine neusspray 84 mg placebo Meetmomenten 40 min, 2, 4, en 6 uur	De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname <i>Cogstate Test Battery:</i> deze bevat een aantal gecomputeriseerde tests met speelkaarten op het gebied van: • <i>Vigilantie (alertness/arousal):</i> 'monitoring task' • <i>Reactietijd en psychomotore functies (reaction time/psychomotor functions):</i> simple reaction time (SRT), choice reaction time (ChRT), complex reaction time (CoRT), • <i>Uitvoerende functies (executive functioning).</i> Snel beoordelen van een kaart (One back task) en 'incidental learning task' en 'learning task'. Gemeten worden de respectievelijke reactietijden. In de testbatterij is een duidelijk effect te zien 40 minuten

placebo-controlled study. Psychopharmacology (Berl). 2018 Apr;235(4):1107-1119. RCT, 2-way-cross-over		na toediening. Het effect was 2 uur na toediening niet meer waarneembaar. • <i>Subjectieve sedatie</i> Gevoel van slaperigheid gemeten met de Karolinska Sleepiness Scale duurde in elk geval voort tot 2 uur na gebruik en was verdwenen vanaf 4 uur na gebruik. De deelnemers meldden dat zij 40 min na gebruik meer moeite hadden de taken uit te voeren. Dat was na 2 uur niet meer het geval. • <i>Gemelde bijwerkingen</i> Bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname (dus tot 6 uur na toediening) waren: duizeligheid (67%), aandachtstoornis (29%), vermoeidheid (29%), slaperigheid (25%), dronken gevoel (17%). Wazig zien (17%), visuele hallucinaties (13%) Opmerkingen KNMP De simple reaction time test van de Cogstate test battery zou gevoelig zijn voor 0,05% alcohol. De andere tests zijn veel minder gevoelig (1). (1) Falleti MG, Maruff P, Collie A, Darby DG, McStephen M. 2003. Qualitative similarities in cognitive impairment associated with 24 h of sustained wakefulness and a blood alcohol concentration of 0.05%. J Sleep Res 12: 265–274
Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, George JE, Morrison RL, Sanacora G, Young AH, Kasper S, Sulaiman AH, Li CT, Paik JW, Manji H, Hough D, Grunfeld J, Jeon HJ, Wilkinson ST, Drevets WC, Singh JB. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry. 2020 Apr 28;81(3) open-label-multicenter studie	Deelnemers 802 depressieve patiënten Doseringen 28-84 mg (>65 jaar) of 5-84 mg (<65 jaar) 2x/week eerst 4 weken en daarna 1 maal per week of een maal per 2 weken. Gedurende 48 weken. Meetmomenten Metingen en registraties werden uitgevoerd voorafgaand, en in week 4, 20, 32, 44 en 48.	De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname <i>Cogstate Test Battery</i>: deze bevat een aantal gecomputeriseerde tests met speelkaarten op het gebied van: • <i>Vigilantie (alertness/arousal)</i>: ‘monitoring task’ • <i>Reactietijd en psychomotorie functies (reaction time/psychomotor functions)</i>: simple reaction time (SRT)), choice reaction time (ChRT), complex reaction time (CoRT), • <i>Uitvoerende functies (executive functioning)</i>. Snel beoordelen van een kaart (One back task) en ‘incidental learning task’ en ‘learning task’. Gemeten worden de respectievelijke reactietijden. Over het algemeen verbeterde de cognitieve functies of bleven ze stabiel. Bij de oudere patiënten (>65 jaar) was een lichte verslechtering waar te nemen in reactietijden gedurende de onderhoudsweken. De auteurs geven aan dat dat te maken kan hebben met de grote spreiding onder deze patiënten. Uit de publicatie is niet op te maken op welke momenten gerelateerd aan de toediening deze metingen werden uitgevoerd. <i>Subjectieve sedatie</i> Bijwerkingen werden genoteerd na 4 en 48 weken gebruik. Bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname die vaker dan 10% voorkwamen waren (na 4 weken; na 48 weken): duizeligheid 29%;22% , dissociatie 23%;19%, slaperigheid 12%14%, vertigo 9%;7%. Sedatie zoals waargenomen door de onderzoekers vlak na toediening (met Modified Observer’s Assessment of

		Alertness / Sedation) was iets meer in de 4^e week dan in de 48^e. De meeste bijwerkingen traden op de dag van toedienen op en waren dezelfde dag nog verdwenen. Er wordt niet aangegeven met welke bijwerkingen dat dan niet het geval was. Opmerkingen KNMP De esketamine neusspray werd in combinatie gebruikt met andere antidepressiva (duloxetine, escitalopram, sertraline of venlafaxine). Dit maakt het moeilijk de resultaten van alleen esketamine te bepalen, maar kan van nut zijn voor patiënten die juist deze combinaties gebruiken. Tot hoeveel uur na gebruik de cognitieve tests en het vaststellen van de bijwerkingen precies hebben plaatsgevonden is niet uit de publicatie op te maken.
--	--	---

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Not evaluated: Esketamine neusspray is niet door DRUID ingedeeld, aangezien het in de meeste Europese landen, inclusief Engeland en Ierland, in 2011 voor deze toepassing niet verkrijgbaar was.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC Spravato neusspray 28 mg/spray 19 april 2021	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Neuropsychiatrische en motorische beperkingen Tijdens de klinische studies is gemeld dat Spravato somnolentie, sedatie, symptomen van dissociatie, waarnemingsstoornissen, duizeligheid, vertigo en angst veroorzaakte (zie rubriek4.8). Deze effecten kunnen de aandacht, het beoordelingsvermogen, denken, de reactiesnelheid en motorische vaardigheden verminderen. Bij elke behandelsessie dienen patiënten onder toezicht van een professionele zorgverlener gecontroleerd te worden om vast te stellen wanneer de patiënt op basis van klinisch oordeel als stabiel te beschouwen is (zie rubriek4.7) 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Spravato heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. In klinische studies is gemeld dat Spravato somnolentie, sedatie, symptomen van dissociatie, waarnemingsstoornissen, duizeligheid, vertigo en angst veroorzaakte (zie rubriek4.8). Voor de toediening van Spravato dienen patiënten te worden geïnstrueerd om zich niet in te laten met mogelijk gevaarlijke activiteiten die volledige psychische alertheid en motorische coördinatie vereisen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, tot de volgende dag na een rustgevende slaap (zie rubriek4.4). 4.8 Bijwerkingen Samenvatting van het veiligheidsprofiel De meest waargenomen bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Spravato, waren duizeligheid (31%), dissociatie (27%), nausea (27%), hoofdpijn (23%), somnolentie (18%), dysgeusie (18%), vertigo (16%), hypo-esthesie (11%), braken (11%), verhoogde bloeddruk (10%), sedatie (9,3%). [Andere voor verkeersdeelname relevante bijwerkingen] 1-10%: angst, euforie stemming, verwarde toestand, derealisatie (2,2%), depersonalisatie (2,2%) prikkelbaarheid, hallucinatie inclusief visuele hallucinatie, agitatie, illusie (3,3%), paniekaanval, tijdsperceptie gewijzigd (1,2%), paresthesie, tremor, verminderd geestelijk vermogen, lethargie, dysartrie, stoornis van aandacht gezichtsvermogen wazig, abnormaal gevoel, zich dronken voelen, asthenie. [Andere relevante opmerkingen vermeld in rubriek 4.8] - Kenmerkend was dat symptomen van dissociatie 1,5 uur na toediening verdwenen en bij herhaalde toedieningen de neiging in ernst af te nemen in de loop van de tijd. - De bijwerkingen sedatie (9,3%) en somnolentie (18,2%) waren voornamelijk licht of matig van ernst, traden op de dag van toediening en verdwenen dezelfde dag spontaan. Voor effecten van sedatie was kenmerkend dat ze 1,5 uur na toediening verdwenen. - Afgenomen cognitie en geheugen Afgenomen cognitie en geheugen zijn gemeld bij langdurig gebruik van ketamine of bij drugsmisbruik. Deze effecten namen niet toe in de tijd en waren reversibel na het stoppen met ketamine. Bij langdurige klinische studies werd het effect van esketamine neusspray op het cognitief functioneren in de tijd beoordeeld en de prestaties bleven stabiel.
---	--

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	11-10-2021

