

Verkeersdeelname: Vortioxetine

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).

SPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 18-07-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft vortioxetine ingedeeld in categorie I. Dit is op grond van het farmacologisch profielen de bijwerkingen. Categorie I is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van minder dan 0,5 promille.

OVERWEGINGEN en AANVULLENDE OPMERKINGEN

De meeste studies naar het cognitieve effect van vortioxetine richtten zich op verbetering van cognitieve functies bij depressieve patiënten, wat een van de effecten van vortioxetine zou zijn (via 5HT-receptoren stimulering van vrijzetting van serotonine, dopamine, noradrenaline en acetylcholine).

Acuut effect

De dosering van vortioxetine is eenmaal per dag. Het onderzoek van Theunissen (2013) geeft voldoende bewijs dat er 14 uur na inname van 10 mg (voor de nacht) geen effect is te meten op rijvaardigheid. Dit blijkt onder andere uit een 'on-the-road'-studie waar de mate van slingeren werd gemeten. Die verschilde 14 uur na inname niet van placebo. Dit in tegenstelling tot de effecten door mirtazapine 30 mg. Daar was het effect vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van ongeveer 0,05%.

Er worden geen sederende bijwerkingen gemeld in de SPC. Uit de analyse van meerdere studies blijkt dat vortioxetine geen sederend profiel heeft(1). Ook tijdens de eerste 2 weken van de behandeling en net na inname kwam er geen sederend profiel naar voren (2).

1. David S Baldwin, Lambros Chrunos, Ioana Florea, Rebecca Nielsen, George G Nomikos, William Palo and Elin Reines: The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies Journal of Psychopharmacology 2016, Vol. 30(3) 242–252
2. Grace Chen, Ronald Lee, Astrid-Maria Højer, Jeppe Klint Buchbjerg, Michael Serenko, Zhen Zhao: Pharmacokinetic Drug Interactions Involving Vortioxetine (Lu AA21004), a Multimodal Antidepressant Clin Drug Investig (2013) 33:727–736

In Harrison et al. (2016) staat beschreven dat cognitieve functie, waaronder attentie/snelheid van verwerking na 1 week al significant verbeterd was t.o.v. placebo. Hieruit kan worden afgeleid dat vortioxetine de cognitieve functie niet zal verslechteren, ook wanneer er nog geen steady state is bereikt. In de meta-analyse van McIntyre et al. (2016) wordt een overzicht gegeven van de cognitieve verbetering op verschillende testen in deelnemers gebruikmakend van vortioxetine vs. placebo in 3 studies. De conclusie is hier ook dat vortioxetine de cognitieve vaardigheden verbeteren.

John E Harrison, Søren Lophaven, Christina K Olsen: Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine? International Journal of Neuropsychopharmacology, (2016) 19(10): 1–6

Gewenning na chronisch gebruik

In de beschikbare onderzoeken was geen invloed te meten van 10 mg ('s avonds toegediend, 14 uur later gemeten) en 20 mg ('s ochtends toegediend, tijdstip van meting onbekend) per dag.

Ook bij 8 weken gebruik door depressieve patiënten zijn geen negatieve effecten meer waargenomen op cognitieve functies van belang voor verkeersdeelname.

Bij chronisch gebruik verwachten wij geen of een verwaarloosbaar effect aangezien in de steady state geen effecten op rijgedrag zijn waargenomen.

Aanvullende opmerkingen

De meest gemelde neurologische of cognitieve bijwerking in klinische studies is duizeligheid (6-9%).

Het werkingsmechanisme van vortioxetine is gerelateerd aan directe modulatie van serotonerge receptoractiviteit en remming van de serotoninetransporter. Het is een serotonine-antagonist van de 5-HT₃-receptor, de 5-HT₇-receptor en de 5-HT_{1D}-receptor, een partiële agonist van de 5-HT_{1B}-receptor, een agonist van de 5-HT_{1A}-receptor en een 5-HT-transporterremmer. Hierdoor worden verschillende neurotransmittersystemen gemoduleerd, voornamelijk de serotonine-, maar waarschijnlijk ook de norepinefrine, dopamine-, histamine, acetylcholine-, GABA- en glutamaatsystemen.

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
Theunissen EL, Street D, Højer AM, Vermeeren A, van Oers A, Ramaekers JG. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and	Deelnemers 24 gezonde vrijwilligers Onderzochte stoffen Vortioxetine 10 mg 's avonds Mirtazapine 30 mg 's avonds 15 dagen	Resultaten De gebruikte tests/metingen <i>Rijtest</i> Het slingergedrag in de on-the-road test (meting SDLP = standard deviation of lateral position) tussen 14 en 16 uur na inname verschild niet van placebo. Dit in tegenstelling tot de effecten door mirtazapine 30 mg. Daar was het effect vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van ongeveer 0,05%. <i>Aandacht en informatieverwerking</i>

cognition. Clin Pharmacol Ther. 2013 Jun;93(6):493-501 RCT	Meetmoment 12-16 uur op ochtend na inname En 12-16 uur na inname op dag 16	Bij de 'divided attention task' (verdelen van de aandacht over meerdere rijgerelateerde taken) was geen effect te zien van vortioxetine 10 mg. <i>Reactietijd en psychomotore functies</i> De Critical Tracking Task, een test gerelateerd aan autorijden en die meestal gevoelig is voor een alcoholconcentratie 0,03-0,5% vertoonde tussen 12 en 14 uur na inname geen verschil met placebo. Dit in tegenstelling tot mirtazapine. Hetzelfde was het geval bij metingen van reactietijd Opmerkingen KNMP Duidelijk is dat er in elk geval vanaf 15 uur na inname geen invloed is op de rijvaardigheid van 10 mg vortioxetine. Ook niet na 14 dagen gebruik in de steady state. Dit in tegenstelling tot het effect van mirtazapine 30 mg (categorie III) dat bij de meeste taken na een eerste inname werd waargenomen en op sommige taken ook na 2 weken gebruik.
Smith J, Browning M, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, Olsen CK, Christensen SR, Dawson GR, Deakin JF, Hawkins P, Morris R, Goodwin G, Harmer CJ. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. Mol Psychiatry. 2018 May;23(5):1127-1133 RCT	Deelnemers 48 gezonde vrijwilligers 48 depressieve patiënten Behandeling Vortioxetine 20 mg Placebo Meetmoment Na 14 dagen gebruik (dus in steady state fase)	Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen</i> <i>Reactietijd en psychomotore functies</i> De scores voor de Trail Making Test A (TMT) en de digit symbol substitution test (DSST) waren bij de gezonde vrijwilligers niet statistisch significant gewijzigd ten opzichte van placebo. Dit in tegenstelling tot de scores van de depressieve patiënten die bij de TMT-A verbeterden. <i>Sensorisch perceptuele functies</i> Er werden bij de Rey Auditory Learning Test verschillen tussen de groepen gemeten. De ook voor verkeersdeelname relevante domeinen vigilantie, aandacht en informatieverwerking, uitvoerende functies en subjectieve sedatie zijn in dit onderzoek niet getest. Opmerkingen KNMP Dit onderzoek is gericht op het meten van verbetering van cognitieve functies bij depressieve patiënten, niet op het aantonen van beperkingen. De controlegroep bestond echter uit gezonde vrijwilligers, waardoor er wel conclusies uit getrokken kunnen worden. Helaas geeft de studie niet aan of er trainingssessies vooraf gingen aan de baselinescores. Hierdoor is niet duidelijk of er een leereffect is opgetreden. Er wordt niet vermeld op welk tijdstip de tests zijn afgenomen.

Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. J Affect Disord. 2018 Mar 15;229:421-428 RCT	Deelnemers 152 depressieve patiënten die deelnamen aan de arbeidsmarkt. Behandeling Vortioxetine 10 mg/dag (48 ptn) Paroxetine 20 mg (54 ptn) Placebo (48 pnt) Meetmoment Baseline, na [1 week] en na 8 weken gebruik	Resultaten De gebruikte tests/metingen <i>Reactietijd en psychomotore functies</i> De digit symbol substitution test (DSST) verbeterde in alle 3 de groepen in week 8 ten opzichte van de baseline. Er waren daarbij geen statistisch significante verschillen tussen de groepen. De trailmaking test A en B (TMT-A, TMT-B) en complex reaction time (CoRT) veranderden niet statistisch significant. Bij de simpel reaction time (SRT) was de verbetering door vortioxetine statistisch significant. Dit in tegenstelling tot paroxetine en placebo. <i>Uitvoerende functies</i> De Stroop test vertoonde geen statistisch significante verbetering, maar ook geen verslechtering. Opmerkingen KNMP Dit onderzoek is vooral gericht op het meten van verbetering in cognitieve functies bij depressieve patiënten. Helaas verstrekt het artikel geen waardes voor de metingen van de cognitie na 1 week gebruik. Ook wordt niet aangegeven of vooraf trainingssessies zijn geweest.
---	---	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Not evaluated: Er is geen categorie-indeling gemaakt, omdat dit geneesmiddel in de meeste Europese landen, inclusief Engeland en Ierland, in 2011 niet verkrijgbaar was.

SPC

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

SPC Brintellix 1 mei 2021	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moeten patiënten echter voorzichtig zijn bij het rijden en het bedienen van gevaarlijke machines, vooral tijdens het begin van een behandeling met vortioxetine of wanneer de dosering wordt aangepast. 4.8 Bijwerkingen relevant voor verkeersdeelname: 1-10% duizeligheid 5.1 Farmacodynamische eigenschappen Werkingmechanisme Er wordt aangenomen dat het werkingsmechanisme van vortioxetine gerelateerd is aan de directe modulatie van serotonerge receptoractiviteit en remming van de serotonine-(5-HT-) transporter. Niet-klinische gegevens duiden erop dat vortioxetine een 5-HT₃-, 5-HT₇- en 5-HT_{1D}-receptorantagonist, een partiële 5-HT_{1B}-receptoragonist, een 5-HT_{1A}-receptoragonist en een 5-HT-transporterremmer is, hetgeen leidt tot modulatie van neurotransmissie in verschillende systemen, waaronder voornamelijk de serotonine-, maar waarschijnlijk ook de norepinefrine-, dopamine-, histamine-, acetylcholine-, GABA- en glutamaatsystemen. Deze multimodale activiteit wordt verantwoordelijk geacht voor de antidepressieve en anxiolytisch-achtige effecten en de verbetering van cognitieve functies, leren en geheugen die werden waargenomen met vortioxetine in onderzoek bij dieren. De precieze bijdrage van de individuele targets aan het waargenomen farmacodynamische profiel blijft echter onduidelijk en voorzichtigheid dient te worden toegepast bij het extrapoleren van diergegevens rechtstreeks naar de mens. Bij mensen werden twee positronemissietomografische (PET-) studies uitgevoerd, waarbij 5-HT-transporterliganden (11C-MADAM of 11C-DASB) gebruikt werden om de 5-HT-transporterbezetting in de hersenen te kwantificeren over verschillende dosisniveaus. De gemiddelde 5-HT-transporterbezetting in de raphe nuclei was ongeveer 50% bij 5mg/dag, 65% bij 10mg/dag en steeg tot boven 80% bij 20mg/dag.
---------------------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	I	23-04-2024