

Verkeersdeelname: Buprenorfine



Afkorting:

CTT= Critical Tracking Task

DAT= Divided Attention Test

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= Digit Symbol Substitution Test

PBT= Postural Balance Test.

PVT= Psychomotor Vigilance Task

Datum literatuursearch: 12-01-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft buprenorfine ingedeeld in categorie II met als basis onder andere literatuur met experimentele studies naar de psychomotorische, cognitieve en subjectieve effecten, de farmacologie, DRUID en de bijwerkingen.. Het risico van buprenorfine in het verkeer is vergelijkbaar met het risico van een bloedalcoholconcentratie van 0.5-0.8 promille.

Aangezien er geen beschikbaar onderzoek is omtrent de duur van het aanhoudende effect, is besloten om een richtlijn te formuleren op basis van de farmacokinetische eigenschappen van buprenorfine. Gebaseerd op de halfwaardetijd van buprenorfine, wordt verwacht dat ongeveer 94-97% van de stof na 6-8 dagen uit het lichaam is verdwenen. Vanwege de classificatie als categorie II-middel, wordt verwacht dat de invloed van het geneesmiddel op de rijvaardigheid niet in die mate significant is dat volledige eliminatie vereist is voordat er aan het verkeer mag worden deelgenomen. De werkgroep Verkeersdeelname van de KNMP heeft besloten om een periode van 3 dagen aan te houden. Het advies is om pas 3 dagen na de laatste toediening/inname, deel te nemen aan het verkeer, op voorwaarde dat de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn.

Bij chronische gebruik moet er een stabiele dosering zijn bereikt en wordt als richtlijn aangehouden dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken na bereiken van de onderhoudsdosering op voorwaarde dat er geen rijgevaarlijke bijwerkingen optreden.

Indien buprenorfine als onderhoudsbehandeling bij een opioïdverslaving gebruikt wordt, is het advies om gedurende 3 maanden geen deel te nemen aan het verkeer. Dit komt doordat de incidentie op motorvoertuigongevallen significant hoger is bij gebruik van buprenorfine als onderhoudsbehandeling bij een opioïdverslaving vergeleken met geen buprenorfine gebruik.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek

Buprenorfine is een partiële agonist op de μ -receptor. Activatie van de μ -en κ -opioïdreceptoren kan leiden tot verschillende bijwerkingen, waaronder sedatie. Na bezetting van de receptor wordt de werking ervan niet geheel geactiveerd. Hierdoor heeft buprenorfine een geringer euforisch effect dan volledige opiaatagonisten. Daarnaast werkt het antagonistisch op de κ -receptor, waardoor er minder sedatie optreedt in vergelijking met de volledige opiaatagonisten. [1]

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

Acuut effect

In de studie van Strand et al. (2019 sep/oct) was buprenorfine niet meer aantoonbaar boven de vastgestelde kwantificeringslimiet in het bloed na een tijdsperiode van 6,5 uur. Er werden wel significante correlaties gevonden tussen de concentratie van buprenorfine in het bloed en de

standaardafwijking van laterale positie in een on-the-road rijtest, evenals sommige waarden voor reactietijd, verdeelde aandacht, balans, alertheid, tevredenheid en slaperigheid.

Uit de studie van Strand et al. (2019 feb) blijkt dat buprenorfine 0,4 mg sublinguaal een verslechtering van het rijgedrag veroorzaakt. Ook was er sprake van verslechtering op individueel niveau, aangezien vier deelnemers stopten vanwege slaperigheid. Beide opioïden veroorzaakten enige cognitieve en klinische verslechtingen en verhoogden de slaperigheid, vooral na de hoge doses. Buprenorfine 0,4 mg resulteerde in een statistisch significante toename van de SDLP in vergelijking met de placebo. Het is echter opmerkelijk dat het 95% betrouwbaarheidsinterval, de bloedalcoholconcentratie (BAC) van 0,5 mg/ml (klinisch relevant) niet overschreed. Hierdoor is er besloten om buprenorfine in categorie II in te delen.

De SPC's van buprenorfine vermelden dat sufheid en (draai)duizeligheid zeer vaak voorkomen (>10%). De SPC van BuTrans vermeldt een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Dit is met name het geval aan het begin van de behandeling. Een algehele restrictie is niet nodig wanneer een stabiele dosering wordt gebruikt.

Chronisch effect

De studie door Schumacher MB et al. (2017) suggereert dat patiënten met chronische, niet-kanker gerelateerde pijn na 2 weken stabiel gebruik van opioïden doorgaans in staat zijn om auto te rijden. In de systematische review van Strand et al. (2013) blijkt dat uit epidemiologische studies er een verhoogd risico op betrokkenheid bij verkeersongevallen is bij patiënten met buprenorfine als onderhoudstherapie. Ook zijn er in de experimentele onderzoeken stoornissen van cognitieve en psychomotorische functies waargenomen.

In de review van Fishbain et al. (2003) werd de invloed van opioïden op de rijvaardigheid onderzocht bij chronische gebruikers. De belangrijkste resultaten waren dat bij chronisch gebruik van opioïden de psychomotorische functies niet werden beïnvloed. . Voor de beïnvloeding van cognitieve functies en de kans op een motorvoertuig ongeval zijn geen resultaten weergegeven.

Lenné et al. (2003) concludeerde dat patiënten die ingesteld zijn op buprenorfine (3 maanden) geen significant slechtere prestaties hebben dan niet-geneesmiddelgebruikers.

Bij chronische gebruik moet er een stabiele dosering zijn bereikt en wordt als richtlijn aangehouden dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken na bereiken van de onderhoudsdosering op voorwaarde dat er geen rijgevaarlijke bijwerkingen optreden.

Gebaseerd op de studie van Lenné et al. is besloten dat er 3 maanden geen deel mag worden genomen aan het verkeer als buprenorfine als onderhoudsbehandeling bij opioïdverslaafden gebruikt wordt. Dit is in lijn met het verkeersdeelname advies van methadon.

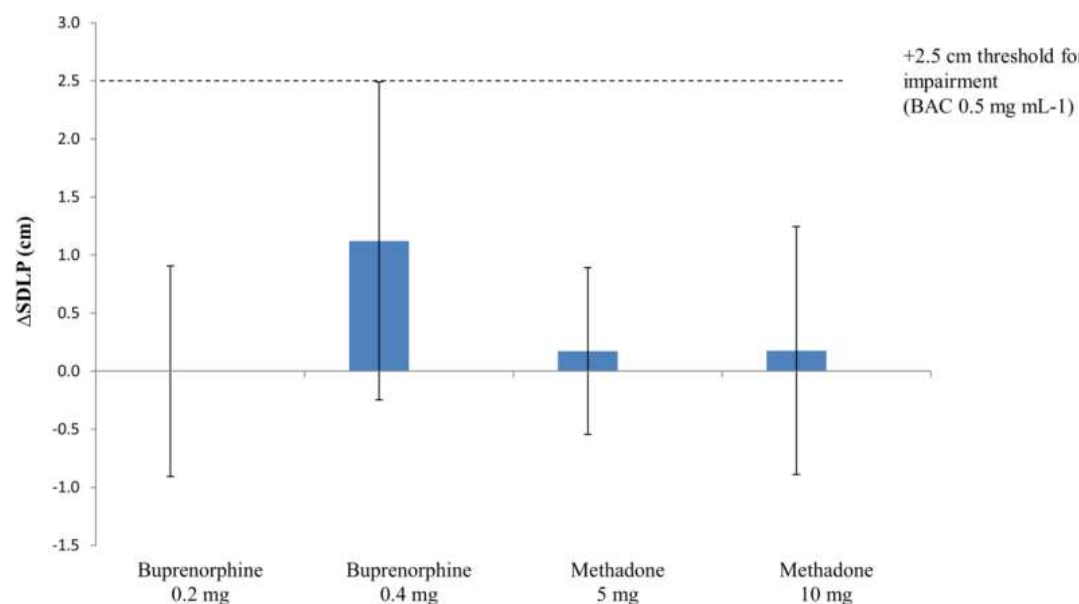
Kinetiek

De eliminatie na sublinguale en intraveneuze toediening verloopt bi- of tri-exponentieel, buprenorfine heeft een lange terminale halfwaardetijd in het plasma en bedraagt 32-35 uur (varieert per handelsproduct). Buprenorfine zou theoretisch gezien na sublinguale en intraveneuze toediening na ong. 6-8 dagen voor 94-97% geklaard zijn. De eliminatiehalfwaardetijd na transdermale toediening varieert per handelsproduct van 10-36 uur. (Informatorium Medicamentorum januari 2023 en SmPC Temgesic)

DRUID classificatiesysteem:

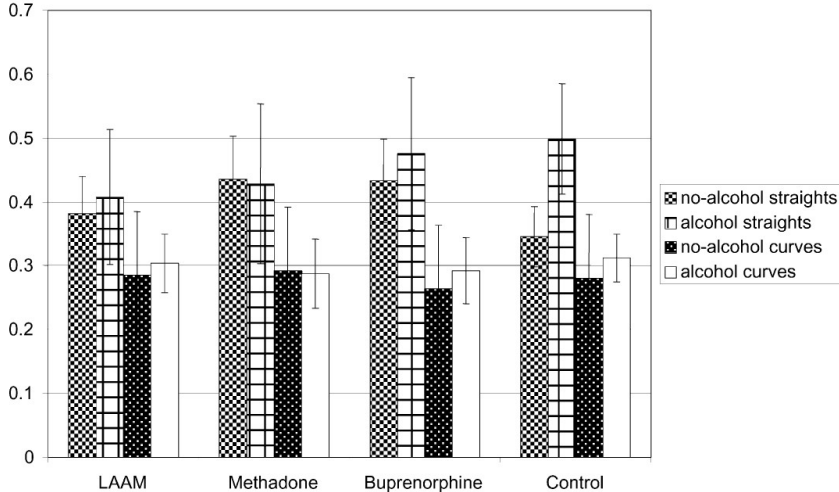
- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]

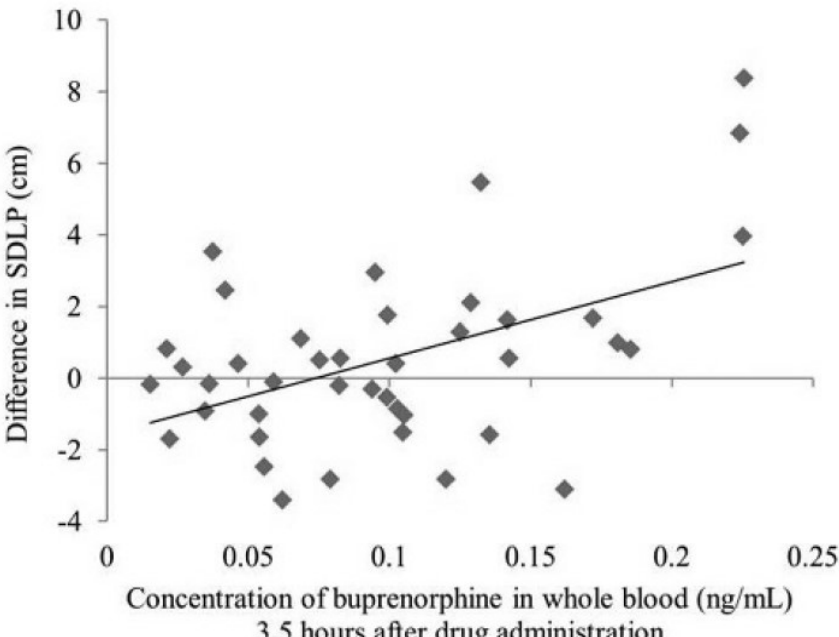
STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Strand MC, Vindenes V, Gjerde H, Mørland JG, Ramaekers JG. <i>A clinical trial on the acute effects of methadone and buprenorphine on actual driving and cognitive function of healthy volunteers.</i> Br J Clin Pharmacol. 2019 Feb;85(2):442-453 RCT, placebogecontroleerd, dubbelblind	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> 22 gezonde vrijwilligers (11 mannen, 11 vrouwen, leeftijd 23-49 jaar) die methadon (5 en 10 mg per os) en buprenorfine (0,2 en 0,4 mg sublinguaal) toegediend kregen. 1,75 uur na toediening werd een eenvoudige klinische test uitgevoerd 2.25 uur na toediening werd een laboratorium test inclusief een vragenlijst uitgevoerd. 4 uur na toediening werd de "on the road" (rijexamen) test uitgevoerd. 5.5 uur na toediening werd een laboratorium test inclusief een vragenlijst uitgevoerd.	<u>Studieopzet</u> De rijprestaties werden beoordeeld met een rijtest op de weg. De primaire uitkomstmaat was de standaarddeviatie van de laterale positie (SDLP), een maatstaf voor het slingergedrag op de weg. Laboratoriumtests werden gebruikt om de cognitieve functie te meten (bijvoorbeeld reactietijd en aandacht) en vragenlijsten werden gebruikt om subjectieve metingen van stemming en sedatie te beoordelen. <u>Resultaten</u>  In bovenstaand figuur is het verschil t.o.v. placebo weergegeven. Een verschil in 2.5 cm, is gelijk aan het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van 0.5 mg/mL. De resultaten van de andere testen zijn hieronder weergegeven.

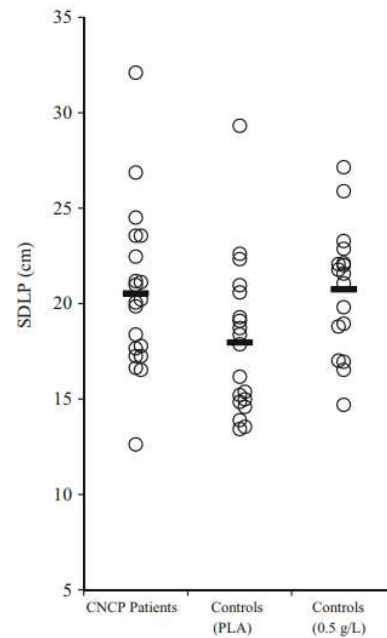
Performance parameters	Time of testing	Treatments Mean (SE)					Main effect treatment			Main effect Treatment x Time
		Placebo	Buprenorphine 0.2 mg	Buprenorphine 0.4 mg	Methadone 5 mg	Methadone 10 mg	df	F	p	
Driving test										
Standard deviation of lateral position (cm)	+ 4 h	18.31 (0.34)	18.36 (0.35)	19.45 (0.36) [†]	18.34 (0.37)	18.73 (0.34)	-	-	NS	na
Standard deviation of speed (km/h)	+ 4 h	2.91 (0.10)	2.83 (0.10)	2.86 (0.10)	2.83 (0.11)	2.96 (0.10)	-	-	NS	na
Mean lateral position (cm)	+ 4 h	87.38 (1.22)	83.57 (1.26) [†]	89.01 (1.30) [‡]	87.74 (1.34)	85.66 (1.22)	4.78	2.78	0.032	na
Psychomotor Vigilance Test										
Mean reaction time (ms)	+ 2 h	283.54 (11.75)	295.83 (11.75)	322.71 (12.12) [†]	283.79 (12.48)	315.93 (11.75)	4.181	4.37	0.002	p=0.002
	+ 6 h	292.04 (29.98)	344.51 (29.98)	405.90 (32.92) ^{†,‡}	338.27 (31.91)	412.99 (29.98) [†]				
Lapses (#)	+ 2 h	0.73 (0.19)	1.55 (0.30)	3.86 (1.51)	0.90 (0.27)	3.77 (2.05)	4.181	5.32	0.000	p=0.000
	+ 6 h	1.41 (0.48)	7.36 (2.61) [†]	10.58 (2.88) [†]	5.35 (1.96)	11.59 (3.66) [†]				
Critical Tracking Test										
Critical lambda	+ 2 h	3.17 (0.12)	3.16 (0.14)	2.99 (0.16) [†]	3.29 (0.17)	3.12 (0.19)	4.177	5.05	0.001	NS
	+ 6 h	3.10 (0.16)	3.18 (0.16)	2.88 (0.18) ^{†,‡}	3.16 (0.20)	3.03 (0.21)				
Divided Attention Test										
Tracking errors (mm)	+ 2 h	18.57 (1.11)	18.15 (1.24)	17.72 (1.16)	16.96 (1.23)	17.97 (1.25)	-	-	NS	NS
	+ 6 h	19.18 (1.19)	19.46 (1.31)	18.94 (1.34)	17.92 (1.24)	19.25 (1.06) [‡]				
Control losses (#)	+ 2 h	15.09 (4.93)	6.36 (1.62)	35.45 (16.15)	19.05 (13.46)	10.05 (4.85)	4.169	4.12	0.003	p=0.011
	+ 6 h	13.00 (4.17)	38.71 (10.85) [†]	54.47 (22.05) [†]	25.59 (10.02)	37.11 (12.34) [†]				
Hits (#)	+ 2 h	44.45 (1.33)	44.86 (1.11)	42.90 (1.38) ^{†,‡}	45.15 (1.20)	43.57 (1.45)	4.169	7.37	0.000	p=0.002
	+ 6 h	44.23 (1.34)	43.10 (1.44)	40.29 (1.76) ^{†,‡}	43.00 (1.79)	42.00 (1.80) [†]				
False alarms (#)	+ 2 h	2.27 (0.50)	3.09 (0.63)	3.05 (0.63)	1.70 (0.29)	2.52 (0.43)	-	-	NS	NS
	+ 6 h	2.05 (0.45)	2.43 (0.58)	2.65 (0.62)	1.94 (0.37)	2.17 (0.41)				
Reaction time (ms)	+ 2 h	1830.86 (72.43)	1837.41 (74.96)	1999.40 (68.26) ^{†,‡}	1894.80 (77.42)	1880.10 (73.63)	4.167	6.19	0.000	p=0.000
	+ 6 h	1899.57 (66.08)	2064.60 (87.81) [†]	2119.12 (85.35) [†]	1990.82 (80.31)	1991.28 (75.26)				
Digit Symbol Substitution Test										
Correct responses (#)	+ 2 h	88.14 (3.00)	88.18 (2.92)	81.57 (3.87) ^{†,‡}	90.10 (3.19)	85.64 (3.58)	4.179	14.15	0.000	p=0.007
	+ 6 h	88.00 (3.19)	85.76 (3.17)	77.21 (3.49) ^{†,‡}	88.16 (3.08)	79.59 (3.62) ^{†,‡}				
Determination Test version S1										
Median reaction time (ms)	+ 2 h	0.74 (0.02)	0.76 (0.02)	0.80 (0.03) ^{†,‡}	0.74 (0.02)	0.78 (0.03) ^{†,‡}	4.175	12.05	0.000	NS
	+ 6 h	0.72 (0.02)	0.74 (0.02)	0.81 (0.03) ^{†,‡}	0.72 (0.02)	0.79 (0.04) [†]				
Correct responses (#)	+ 2 h	278.82 (18.49)	273.36 (13.05)	260.10 (22.02)	283.00 (21.80)	275.27 (21.69)	-	-	NS	NS
	+ 6 h	287.91 (18.65)	274.33 (13.57)	247.95 (24.78)	286.11 (23.93)	276.43 (24.10)				
Useful Field of View										
Processing speed	+ 2 h	115.65 (15.78)	88.54 (15.23)	117.22 (18.36)	107.86 (21.61)	139.58 (28.64)	4.175	3.46	0.009	NS
	+ 6 h	98.60	111.74 (16.48)	153.1 (27.90) [†]	130.64 (28.64)	166.86 (37.88) [†]				

		Beide opioïden veroorzaakten stoornissen in de cognitieve taakuitvoering en verhoogde slaperigheid, vooral bij de hogere doseringen. Als de resultaten van de DSST en DAT test worden vergeleken met het effect van alcohol, dan komt dat overeen met een BAC van 0.2-0.8 mg/ml. Opmerkingen KNMP - Een aantal proefpersonen (4) konden de testen niet volledig uitvoeren omdat ze zich te slaperig voelden om verder te rijden. Deze resultaten zijn meegenomen totdat de proefpersonen stopten met de test. - Op verschillende testen wordt een significant effect gevonden. Dit geeft aan dat deze geneesmiddelen de rijvaardigheid kunnen beïnvloeden
Lenné MG, Dietze P, Rumbold GR, Redman JR, Triggs TJ. The effects of the opioid pharmacotherapies methadone, LAAM and buprenorphine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. Drug Alcohol Depend. 2003 Dec 11;72(3):271-8.	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> Deelnemers waren gestabiliseerd met methadon (10)-, levo-alpha-acetyl-methadol (LAAM) (13)- en buprenorfine (11)- gedurende 3 maanden. Daarnaast was er een controlegroep van niet-geneesmiddel gebruikende deelnemers.	<u>Studieopzet</u> Het testen van de rijvaardigheid werd gedaan met een rijsimulator 4 uur na inname. Elke proefpersoon deed de rijtest twee keer: één keer zonder alcohol en één keer met een bloedalcoholconcentratie van 0,5 ‰. De rij sessies duurden gemiddeld 40 minuten en werden geanalyseerd in vier blokken van 10 minuten om eventuele versturende effecten van veranderende bloedalcoholconcentratie (BAC) op prestaties te minimaliseren. Een multivariate variantieanalyse (MANOVA) en een univariate analyses werden uitgevoerd voor de vier deelnemersgroepen, waarbij de standaardafwijking van de laterale positie (SDLP in meters), de standaardafwijking van de snelheid (SDSPD in km/u) en de standaardafwijking van de stuurwielhoek (SDSTR in graden) werden opgenomen. <u>Resultaten</u> <i>Rijvaardigheid (SDLP, SDSPD en SDSTR)</i> Ondanks dat alcohol invloed had op alle meetbare aspecten van het autorijden, waren er geen significante verschillen in de rijvaardigheid tussen de vier (geneesmiddel)groepen. De figuur hieronder toont de resultaten van SDLP (in meters) opgesplitst naar wel/geen inname van alcohol- en wegsegmentcondities voor elk van de vier groepen. Er was geen significant verschil gevonden tussen de (geneesmiddel) groepen bij de SDLP (P=0,95), de SDSPD (P=0,7) en de SDSTR (P=0,37).

		 De auteurs concludeerden dat patiënten die ingesteld zijn op methadon resp. buprenorfine op de bovengenoemde aspecten van de rijtest geen significant slechtere prestaties hebben dan niet-geneesmiddelgebruikers.
Strand MC, Ramaekers JG, Gjerde H, Mørland J, Vindenes V. <i>Pharmacokinetics of Single Doses of Methadone and Buprenorphine in Blood and Oral Fluid in Healthy Volunteers and Correlation With Effects on Psychomotor and Cognitive Functions.</i> J Clin Psychopharmacol.	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> Bij 22 gezonde vrijwilligers (11 mannen, 11 vrouwen, leeftijd 23-49 jaar) werden de acute effecten van 2 enkele doses buprenorfine (0,2 en 0,4 mg sublinguaal) of methadon (5 en 10 mg per oraal) bestudeerd. Bloedmonsters werden 1, 2, 3,5 en 6,5 uur na toediening verzameld, de “on the road” test werd na 4 uur uitgevoerd en de neurocognitieve tests en	<u>Studieopzet</u> Het doel was om de correlatie tussen buprenorfine en methadon concentraties in het bloed na een enkelvoudige toediening en de neurocognitieve functies te onderzoeken. De rijprestaties werden beoordeeld met een rijtest, waarbij de SDLP gemeten werd. Er werd een reeks computertesten uitgevoerd: de PVT, de CTT, de DAT, de Useful Field of View Test, de DSST en de PBT. Er werd een klinische stoornistest uitgevoerd, bestaande uit evenwichtstests en een algemene indruk van de vrijwilliger. Subjectieve evaluaties werden beoordeeld met visuele analoge schalen en de Karolinska Sleepiness Scale. <u>Resultaten</u> Buprenorfine werd niet gedetecteerd boven de bepalingsgrens in het bloed na 6,5 uur. Er werden significante correlaties gevonden tussen de buprenorfineconcentratie in het bloed en de SDLP ($r =$

2019 Sep/Oct;39(5):489-493. 5-weg, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbel-dummy, cross-over onderzoek	subjectieve evaluaties na 2 en 6 uur.	0,477, $P = 0,002$) (zie figuur hieronder) en de gemiddelde laterale positie ($r = 0,323$, $P = 0,039$). Er was een significante correlatie tussen concentraties van buprenorphine in het bloed en de volgende metingen in de ochtend: PVT-reactietijd ($r = 0,369$, $P = 0,016$), PVT-oplettendheid ($r = 0,327$, $P = 0,035$), DAT-reactietijd ($r = 0,335$, $P = 0,032$), DSST ($r = -0,342$, $P = 0,027$), PBTogen open ($r = 0,428$, $P = 0,005$), PBTogen dicht ($r = 0,383$, $P = 0,013$), waakzaamheid ($r = 0,573$, $P = 0,000$) en slaperigheid ($r = 0,408$, $P = 0,007$).  Difference in SDLP (cm) Concentration of buprenorphine in whole blood (ng/mL) 3.5 hours after drug administration
Schumacher MB, Jongen S, Knoche A, Petzke F, Vuurman EF, Vollrath M, Ramaekers JG. <i>Effect of chronic opioid therapy on actual driving performance in non-</i>	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> Aan studie namen twintig patiënten deel (13 mannen en 7 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar ($\pm 8,91$ jaar), met chronische niet-kankergeassocieerde pijn (CNCP)	<u>Studieopzet</u> Uitvoering van controles met een alcoholconcentratie in het bloed (BAC) van 0,5 g/l werd gebruikt als referentie voor de klinische definitie relevante veranderingen in de rijprestaties. Snelwegrijtest: De rijvaardigheid is beoordeeld via een standaard rijtest op de autoweg. Hiervoor werd een traject van 100km afgelegd met een gemiddelde snelheid van 95km/u. De laterale positie op de autoweg moest hierbij zo stabiel mogelijk blijven. De primaire uitkomstmaat was de "Standard deviation of lateral

<i>cancer pain patients.</i> Psychopharmacology (Berl). 2017 Mar;234(6):989-999.	Deze patienten werden vergeleken met 19 gezonde vrijwilligers. Hieronder is het opioïd, gevolgd door het aantal patienten en de dosering (mediaan: range) weergegeven <table><tr><td>fentanyl</td><td>5 (25 µg/h; 25 µg/h)</td></tr><tr><td>buprenorphine</td><td>1 (87.5 µg/h; --)</td></tr><tr><td>oxycodone</td><td>5 (140 mg/d; 30 mg/d)</td></tr><tr><td>hydromorphone</td><td>6 (26 mg/d; 16 mg/d)</td></tr><tr><td>morphine sulfate</td><td>3 (120 mg/d; 60 mg/d)</td></tr></table> De gemiddelde duur van de opioïdbehandeling was 46 maanden (± 51,59 maanden). De dosering van de pijnstiller bleef minstens 14 dagen ongewijzigd voorafgaand aan de beoordeling.	fentanyl	5 (25 µg/h; 25 µg/h)	buprenorphine	1 (87.5 µg/h; --)	oxycodone	5 (140 mg/d; 30 mg/d)	hydromorphone	6 (26 mg/d; 16 mg/d)	morphine sulfate	3 (120 mg/d; 60 mg/d)	position" (SDLP). Secundaire uitkomstmaten waren de standaarddeviatie van de snelheid (SDSP) en de gemiddelde snelheid (MSP). Auto-volg test: De primaire uitkomstmaat was de tijd tot snelheidsaanpassing (TSA, in seconden). Secundaire uitkomstmaten waren de winst (d.w.z. overschrijding in snelheidsaanpassing) en cohesie (een maat om te controleren op overeenstemming tussen beide snelheidssignalen). Daarnaast werd de remreactietijd (BRT, in seconden) berekend als het tijdsverschil tussen het begin van de remlichten en de reactie van de deelnemers (d.w.z. het loslaten van het gaspedaal). Resultaten - De gemiddelde toename van SDLP bij patiënten in vergelijking met de nuchtere controlegroep bedroeg +2,57 cm, hoewel dit niet statistisch significant was (p = 0,062). - Er werd geen significant verschil in gemiddelde SDLP waargenomen tussen de patiëntengroep en de controlegroep met een BAC van 0,5 g/L. In de figuur hieronder is te zien dat er wel een verschil was ten opzichte van de controle groep (PLA).
fentanyl	5 (25 µg/h; 25 µg/h)											
buprenorphine	1 (87.5 µg/h; --)											
oxycodone	5 (140 mg/d; 30 mg/d)											
hydromorphone	6 (26 mg/d; 16 mg/d)											
morphine sulfate	3 (120 mg/d; 60 mg/d)											



- Er was geen significant verschil in de gemiddelde snelheid (MSP) tussen patiënten en de nuchtere controlegroep ($p < 0,077$). Alcohol had geen invloed op MSP in de controlegroep.

- De gemiddelde standaardafwijking van snelheid (SDSP) was significant hoger in de patiëntengroep dan in de nuchtere controlegroep ($p = 0,043$). Er was echter weinig variatie in snelheid. Ook werd SDSP niet beïnvloed door alcohol in de controlegroep.

Hieronder zijn de resultaten weergegeven.

		<table><tr><th>Test</th><th>Measure</th><th>Patients (<i>n</i> = 20)</th><th>Sober controls (<i>n</i> = 19)</th><th><i>p</i></th><th>η^2</th></tr><tr><td rowspan="6">Highway Driving Test</td><td>SDLP (cm)</td><td>20.53 (4.29)</td><td>17.96 (4.04)</td><td>.062</td><td>.091</td></tr><tr><td>MSP (km/h)</td><td>95.24 (1.34)</td><td>94.56 (0.94)</td><td>.077</td><td>.082</td></tr><tr><td>SDSP (km/h)</td><td>2.36 (0.66)</td><td>1.91 (0.69)</td><td>.043*</td><td>.106</td></tr><tr><td>Performance</td><td>7.45 (1.28)</td><td>7.16 (1.22)</td><td>.478</td><td>.014</td></tr><tr><td>Effort</td><td>3.99 (2.94)</td><td>4.10 (2.19)</td><td>.896</td><td>.000</td></tr><tr><td>Sleepiness</td><td>3.19 (1.39)</td><td>4.14 (1.08)</td><td>.022*</td><td>.134</td></tr><tr><td rowspan="7">Car-following Test</td><td>TSA (s)</td><td>3.17 (1.00)</td><td>3.26 (0.79)</td><td>.781</td><td>.002</td></tr><tr><td>gain</td><td>1.19 (0.06)</td><td>1.20 (0.15)</td><td>.754</td><td>.003</td></tr><tr><td>coherence</td><td>0.96 (0.03)</td><td>0.96 (0.02)</td><td>.999</td><td>.000</td></tr><tr><td>BRT (s)</td><td>0.93 (0.29)</td><td>0.86 (0.15)</td><td>.410</td><td>.018</td></tr><tr><td>Performance</td><td>7.66 (1.27)</td><td>7.25 (1.22)</td><td>.309</td><td>.028</td></tr><tr><td>Effort</td><td>3.26 (2.49)</td><td>2.64 (1.33)</td><td>.348</td><td>.024</td></tr><tr><td>Sleepiness</td><td>3.58 (1.79)</td><td>3.51 (1.21)</td><td>.901</td><td>.000</td></tr></table> <i>*= p</i> < 0.05. Abbreviations: SDLP = Standard Deviation of Lateral Position; MSP = Mean Speed; SDSP = Standard Deviation of Speed; TSA = Time to Speed Adaptation; BRT = Brake Reaction Time Het vermogen om auto te rijden verschilt niet significant tussen patiënten met chronische, niet-kankergeassocieerde pijn en de nuchtere controlegroep. Dit kan worden verklaard door de aanzienlijke variabiliteit binnen individuen. Opmerkingen KNMP - Er is in de studie geen verschil gemaakt tussen de verschillende opioïden, het is niet te achterhalen welk geneesmiddel gebruikt werd bij de uitschieters in de resultaten. - De studie is uitgevoerd nadat gebruikers de opioïden gedurende minimaal 2 weken in een vaste dosering gebruikte. Het acute effect wordt hier niet beoordeeld.	Test	Measure	Patients (<i>n</i> = 20)	Sober controls (<i>n</i> = 19)	<i>p</i>	η^2	Highway Driving Test	SDLP (cm)	20.53 (4.29)	17.96 (4.04)	.062	.091	MSP (km/h)	95.24 (1.34)	94.56 (0.94)	.077	.082	SDSP (km/h)	2.36 (0.66)	1.91 (0.69)	.043*	.106	Performance	7.45 (1.28)	7.16 (1.22)	.478	.014	Effort	3.99 (2.94)	4.10 (2.19)	.896	.000	Sleepiness	3.19 (1.39)	4.14 (1.08)	.022*	.134	Car-following Test	TSA (s)	3.17 (1.00)	3.26 (0.79)	.781	.002	gain	1.19 (0.06)	1.20 (0.15)	.754	.003	coherence	0.96 (0.03)	0.96 (0.02)	.999	.000	BRT (s)	0.93 (0.29)	0.86 (0.15)	.410	.018	Performance	7.66 (1.27)	7.25 (1.22)	.309	.028	Effort	3.26 (2.49)	2.64 (1.33)	.348	.024	Sleepiness	3.58 (1.79)	3.51 (1.21)	.901	.000
Test	Measure	Patients (<i>n</i> = 20)	Sober controls (<i>n</i> = 19)	<i>p</i>	η^2																																																																						
Highway Driving Test	SDLP (cm)	20.53 (4.29)	17.96 (4.04)	.062	.091																																																																						
	MSP (km/h)	95.24 (1.34)	94.56 (0.94)	.077	.082																																																																						
	SDSP (km/h)	2.36 (0.66)	1.91 (0.69)	.043*	.106																																																																						
	Performance	7.45 (1.28)	7.16 (1.22)	.478	.014																																																																						
	Effort	3.99 (2.94)	4.10 (2.19)	.896	.000																																																																						
	Sleepiness	3.19 (1.39)	4.14 (1.08)	.022*	.134																																																																						
Car-following Test	TSA (s)	3.17 (1.00)	3.26 (0.79)	.781	.002																																																																						
	gain	1.19 (0.06)	1.20 (0.15)	.754	.003																																																																						
	coherence	0.96 (0.03)	0.96 (0.02)	.999	.000																																																																						
	BRT (s)	0.93 (0.29)	0.86 (0.15)	.410	.018																																																																						
	Performance	7.66 (1.27)	7.25 (1.22)	.309	.028																																																																						
	Effort	3.26 (2.49)	2.64 (1.33)	.348	.024																																																																						
	Sleepiness	3.58 (1.79)	3.51 (1.21)	.901	.000																																																																						
Strand MC, Fjeld B, Arnestad M, Mørland J. Can patients receiving opioid maintenance therapy safely drive? A systematic review of epidemiological and experimental studies	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> Vijf epidemiologische en 54 experimentele studies werden geïncorporeerd in de systematische review. De zoekstrategie naar literatuur bestond uit woorden gekoppeld	<u>Studieopzet</u> De onderzoeken werden in de volgende 5 groepen verdeeld: • Prestaties van patiënten met opioïdenonderhoudstherapie vergeleken met controlegroepen; • Prestaties van patiënten met onderhoudstherapie buprenorfine (BMP's) vergeleken met patiënten met onderhoudstherapie methadon (MMP's) • Prestatie na langdurige toediening van onderhoudsgeneesmiddel in vergelijking met baseline; • Prestaties van opioïde-onderhoudstherapiepatiënten na een enkele dosis, een enkele extra dosis of een enkele versus meerdere doses onderhoudsgeneesmiddel; • Prestaties van gezonde vrijwilligers na een enkele dosis methadon of buprenorfine																																																																									

on driving ability with a focus on concomitant methadone or buprenorphine administration. Traffic Inj Prev. 2013;14(1):26-38. Systematische review	aan ongevalsrisico naast cognitief en psychomotorisch functies die van belang zijn voor het besturen van een voertuig, allemaal in verband met de toediening van methadon of buprenorfine.	<u>Resultaten</u> Verschillende onderzoeken hebben een verhoogd risico op betrokkenheid bij verkeersongevallen gevonden voor zowel MMP's als patiënten met buprenorfine-onderhoudstherapie (BMP's). In experimentele onderzoeken zijn stoornissen van cognitieve en psychomotorische functies waargenomen bij zowel MMP's als BMP's in vergelijking met controlegroepen. Alle onderzoeken toonden stoornissen aan bij opioïdnaïeve proefpersonen na toediening van een relatief lage en enkele dosis van methadon of buprenorfine Uit deze resultaten blijkt dat lage doses van zowel methadon als buprenorfine bij opioïdnaïeve proefpersonen kunnen leiden tot verslechtering van de prestatietaken die relevant zijn voor het autorijden. Het kan gesteld worden dat van beide geneesmiddelen bekend is dat ze een verslechterend potentieel hebben, maar de wetenschappelijke literatuur laat tot nu toe geen duidelijke conclusies toe over de vraag of opioïde-onderhoudstherapiepatiënten, of bepaalde subgroepen van patiënten, niet mogen rijden. Sommige onderzoeken wijzen op grote individuele verschillen. <u>Opmerking KNMP</u> Epidemiologische onderzoeken tonen aan dat patiënten in onderhoudstherapie met buprenorfine een verhoogd risico op betrokkenheid bij verkeersongevallen vertonen. Het is echter belangrijk op te merken dat deze resultaten mogelijk worden beïnvloed door patiënten die verslaafd zijn aan opioïden en dus andere stoffen kunnen gebruiken.
Fishbain DA et al. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills? A structured evidencebased review. J Pain Symptom Management 2003;25:559-577. Systematische review	<u>Deelnemers en studieopzet</u> Review waarin studies, die de invloed van opioïden op rijvaardigheid onderzocht hebben bij chronische opioïde gebruikers, op een structurele manier worden gescreend en waarin de resultaten op 5 aandachtsgebieden worden samengevat: 1. Psychomotorische vaardighedenstudies 2. Studies naar cognitieve functie	<u>Resultaten</u> • In deze review zijn 5 studies opgenomen met betrekking tot buprenorfine. • Voor de beïnvloeding van psychomotorische functies is geen overtuigend bewijs gevonden. • Voor de beïnvloeding van cognitieve functies en de kans op een motorvoertuig ongeval zijn geen resultaten weergegeven. <u>Opmerkingen KNMP:</u> In deze review wordt er geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende opioïden. Hierdoor is het lastig te achterhalen welk advies geldt voor het betreffend geneesmiddel. De studies verwerkt in deze review zijn niet verder meegenomen in de risicoanalyse. Er wordt een algemeen advies gevormd voor alle opioïden. Het advies voor de patiënt is hieronder weergegeven: • Niet autorijden gedurende de eerste 4-5 dagen na het starten van de therapie of na dosisverhoging

	3. Studies naar het effect van opioïde dosering op psychomotorische vaardigheden 4. Studies naar verkeersovertredingen en verkeersongevallen: 5. Studies naar rijvaardigheidsbeperkingen zoals gemeten in rij-simulators en op de weg/on-road studies	• Niet rijden, wanneer sedatie optreedt. • Bij sedatie, evenwichtsstoornissen en afname cognitieve functies de dosis verlagen. • Niet rijden bij gecombineerd gebruik van middelen die de rijvaardigheid beïnvloeden en bij gebruik van alcohol.
--	--	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID categorie: Oral administration: III Parenteral admin.: III Transdermal admin.: III/II* *) Prolonged release formulation; when a steady state of dosage has been reached 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 Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Temgesic oplossing voor injectie 0,3 mg/ml & sublinguale tabletten 14-6-2021	Lage doses buprenorfine kunnen sufheid veroorzaken, vooral bij inname samen met alcohol of onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel. Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen en het gebruik van machines
SPC Butrans transdermale pleister 11-2021	BuTrans heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Zelfs wanneer het volgens de aanwijzingen wordt gebruikt, kan BuTrans de reacties van de patiënt dermate beïnvloeden dat verkeersveiligheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd kan zijn. Dit is met name het geval aan het begin van de behandeling en in samenhang met andere centraal werkende substanties waaronder alcohol, kalmerende middelen, sedativa en hypnotica. Een individuele aanbeveling dient door de arts te worden gegeven. Een algehele restrictie is niet nodig wanneer een stabiele dosering wordt gebruikt. Patiënten die last hebben van een verminderd reactievermogen en bijwerkingen ervaren (bijvoorbeeld duizeligheid, sufheid, wazig zicht) gedurende de start van de behandeling of bij titratie naar een hogere dosering, dienen geen auto te rijden of machines te bedienen tot ten minste 24 uur nadat de pleister is verwijderd

	Relevante bijwerkingen: <i>Na IV en sublinguaal gebruik:</i> Bij meer dan 10%: sedatie en vertigo (draaiduizeligheid) Bij 1-10%: duizeligheid <i>Na transdermaal gebruik:</i> Bij meer dan 10%: duizeligheid en sufheid Bij 1-10%: vermoeidheid, tremor, spierzwakte
--	---

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