

Verkeersdeelname: Diazepam

Afkortingen:

BAC = Blood alcohol concentration

BI = Betrouwbaarheidsinterval

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

GABA = gamma-aminoboterzuur

SDLP = Standaard Deviatie van de Laterale Positie.

Datum literatuursearch: 06-03-2024

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft diazepam ingedeeld in categorie III op basis van onder andere literatuur met placebogecontroleerde studies, DRUID en de farmacologie. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van > 0,8 promille.

DRUID heeft diazepam ingedeeld in categorie III. Verschillende onderzoeken naar de acute effecten van diazepam op de rijvaardigheid zijn beschikbaar. In het advies wordt geen onderscheid gemaakt in dosering. Na eenmalige inname van diazepam wordt geadviseerd om gedurende 72 uur geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn. Dit advies geldt voor alle toedieningsvormen van diazepam, er zijn namelijk nauwelijks gegeven uit studies waarin andere toedieningsvormen van diazepam zijn gebruikt en ook zijn er geen aanwijzingen dat de eliminatie anders verloopt na rectale of na parenterale toediening van diazepam.

In de review van Verster (2005) wordt beschreven dat de rijvaardigheid significant negatief beïnvloed bleef gedurende de eerste drie weken van de behandeling met diazepam. Al trad er enige tolerantie op, te zien aan de iets mindere verslechtering van de rijvaardigheid. Op basis van deze resultaten en de zeer lange halfwaardetijd van diazepam wordt bij dagelijks gebruik geadviseerd om geen deel te nemen aan het verkeer. Hiermee sluit het advies aan op het DRUID advies.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/ kinetiek

Benzodiazepineagonisten versterken het centraal-depressieve effect van gamma-aminoboterzuur (GABA), door zich te binden aan specifieke locaties op de GABA-receptor, namelijk de BZ (benzodiazepine)-receptoren, ook vaak de omega(ω)-receptoren genoemd. Binding aan deze receptor resulteert in het openen van de chloride-kanalen, en de chloride-influx veroorzaakt hyperpolarisatie (dus verminderde exciteerbaarheid) van de membraan.

Alle benzodiazepineagonisten hebben hypnosedatieve, anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen, alleen de snelheid van het intreden van de werking en de werkingsduur verschillen per middel.

Na orale toediening in nuchtere toestand wordt de Cmax van diazepam na 0,5-1,5 uur bereikt. In aanwezigheid van voedsel wordt de Cmax na ong. 2,5 uur bereikt. Na rectale toediening wordt de Cmax na 10-30 minuten bereikt. Na intramusculaire toediening kan de absorptie onregelmatig en onvolledig zijn.

De eliminatie verloopt bifasisch met een relatief snelle distributiefhalfwaardetijd (2-4 uur), gevolgd door een langere eliminatiehalfwaardetijd (1-2 dagen bij diazepam en 2-5 dagen bij N-desmethyldiazepam). Bij ouderen is de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam verlengd tot 70-100 uur. Bij obesitas is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd tot ong. 7,8 dagen vanwege een toegenomen verdelingsvolume. Diazepam wordt ingedeeld als benzodiazepineagonist met een zeer lange halfwaardetijd. Bij

dagelijkse toediening treedt bij middelen met een zeer lange halfwaardetijd cumulatief op. Dit resulteert onder meer in overmatige sedatie, ataxie en een verhoogd risico op vallen. (1).

(1) Informatorium Medicamentorum geraadpleegd op 20-03-2024

Acuut effect/ duur van het effect

Er zijn meerdere onderzoeken gericht op het acute effect van diazepam. In de studie van Jongen S et al. (2018) werd een on-the-road rijtest afgenomen bij 23 gezonde vrijwilligers 4 uur na inname van 10 mg diazepam. De SDLP nam significant toe t.o.v. placebo, deze toename was vergelijkbaar met de invloed van een BAC van 0,5-0,8 promille in het verkeer. Na inname van diazepam is 2 keer de rijtest vroegtijdig beëindigd op initiatief van de rijinstructeur en 3 keer op initiatief van de deelnemer zelf, omdat deze te slaperig was om te rijden (2).

In de studie van Takahashi et al. (2010) deden 18 gezonde vrijwilligers na 4 uur na inname van 5 mg diazepam drie verschillende rijtests. Diazepam verlengde de reactietijd die nodig was om te remmen (remreactietijd) ten opzichte van tandospirone (significant) en placebo (niet-significant). De SDLP en de distance coefficient of variation waren verhoogd ten opzichte van de baseline en placebo. Echter waren al deze verschillen niet significant. Ook bij de cognitieve tests zijn geen significante verschillen gevonden. De auteurs concluderen dat de huidige bevindingen suggereren dat zelfs kleine doseringen van diazepam kunnen leiden tot verkeersongevallen die worden veroorzaakt door te laat remmen van de bestuurder (3).

In de review van Verster et al. (2005) zijn drie studies met diazepam in een dosering van 5 of 10 mg geïncorporeerd. In een studie is 1 uur na inname van 5 mg diazepam geen verslechtering van de rijvaardigheid gezien, na inname van 10 mg diazepam wel. In een andere studie is gekeken naar de rijvaardigheid na inname van drie maal daags 5 mg diazepam. Hierbij was de rijvaardigheid significant verminderd zowel na acute (na 1 dag) als na subchronische toediening (na 7 dagen). De gemiddelde verhoging van de SDLP op dag 8 was hoger dan waargenomen bij een BAC van 0.10% (1.0 promille), waarschijnlijk door accumulatie van de actieve metabolieten. In een derde studie is gekeken naar de rijvaardigheid in patiënten met een angststoornis na 4 weken behandeling met 3 maal daags 5 mg diazepam. De rijvaardigheid was na inname van diazepam significant verslechterd ten opzichte van placebo baselinemetingen. Hoewel er tijdens de behandeling enige tolerantie ontstond, bleef de rijvaardigheid significant verslechterd gedurende de eerste drie weken van de behandeling. In week vier was de toename in SDLP niet meer significant t.o.v. placebo (4).

In de studie van Mattila MJ et al. (1998) blijkt een significante invloed van 15 mg diazepam op de reactietijd van 12 gezonde, jonge deelnemers, in alle rijsimulatietests. Deze zijn afgenomen na 1 uur, 3,5 uur en 5 uur na inname (4).

- (2) Jongen S, Vuurman EFPM, Ramaekers JG, Vermeeren A. Comparing the effects of oxazepam and diazepam in actual highway driving and neurocognitive test performance: a validation study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Apr;235(4):1283-1294.
- (3) Takahashi M, Iwamoto K, Kawamura Y, Nakamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N. The effects of acute treatment with tandospirone, diazepam, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Apr;25(3):260-7. doi: 10.1002/hup.1105. PMID: 20373478.
- (4) Verster et al. Is it safe to drive a car when treated with anxiolytics? Evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Current Psychiatry reviews* 2005;1:215-225.
- (5) Mattila MJ et al. Effects of alcohol, zolpidem, and some other sedatives and hypnotics on human performance and memory. *Pharmacol biochem behave*. 1998;apr;59(4):917- 923.

DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer tot het volgende bezoek aan de arts. Ook wordt beschreven dat de rijvaardigheid negatief beïnvloed kan worden zonder dat de patiënt bijwerkingen ervaart.

Na eenmalig (incidenteel) gebruik wordt geadviseerd gedurende 3 dagen tot een week geen deel te nemen aan het verkeer.

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
<p>Jongen S, Vuurman EFPM, Ramaekers JG, Vermeeren A. Comparing the effects of oxazepam and diazepam in actual highway driving and neurocognitive test performance: a validation study. Psychopharmacology (Berl). 2018 Apr;235(4):1283-1294.</p> <p>Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde cross-over studie.</p> <p>NIEUW</p>	<p>Deelnemers 23 gezonde vrijwilligers (gem leeftijd = 36.8 jaar oud).</p> <p>Medicatie 10 mg oxazepam, 30 mg oxazepam, 10 mg diazepam of placebo.</p> <p>Moment van meting 4 uur na inname van de medicatie werd de on-the-road rijtest afgenomen.</p>	<p>Studieopzet</p> <p>Het onderzoek werd uitgevoerd bij 23 gezonde vrijwilligers (21–50 jaar oud) die volgens een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over opzet een eenmalige dosis medicatie kregen toegediend. Onderzochte medicatie was: 10 mg oxazepam (OXA10), 30 mg oxazepam (OXA30), 10 mg diazepam (DIA10) en placebo (PBO).</p> <p>4 uur na inname werd de gestandaardiseerde highway driving test uitgevoerd, waarbij de deelnemers gedurende 1 uur over de A2 (tussen Maastricht en Weert) reden. Opdracht luidde de snelheid constant op 95 km/uur te houden, met een stabiele positie tussen de lijnen op de rechter rijbaan. De primaire uitkomstvariabele was de SDLP.</p> <p>Verder werden ook een aantal andere tests, zoals van reactievermogen en aandacht, uitgevoerd. Het oorspronkelijk doel van de studie was te onderzoeken of de neuropsychologische tests een voorspelling kunnen geven van de invloed van de medicatie op de rijvaardigheid.</p> <p>Resultaten</p> <p>1 deelnemer is 3 uur na inname van 10 mg diazepam gestopt met de testen door misselijkheid. Hierom zijn voor deze deelnemer geen resultaten voor de rijtest.</p> <p>Negentien van de 90 rijtests werden vroegtijdig beëindigd (21,1%). Dit was in negen gevallen op initiatief van de rijinstructeur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg oxazepam: 2 keer • 10 mg diazepam: 2 keer • 30 mg oxazepam: 5 keer <p>In 10 gevallen werd de rijtest op initiatief van de deelnemer beëindigd, omdat deze te slaperig was om te rijden :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg oxazepam: 2 keer • 10 mg diazepam: 3 keer • 30 mg oxazepam: 5 keer

Na inname van alle drie de benzodiazepines werd een toename in de SDLP gezien t.o.v. placebo.

In onderstaande tabel 1 staan de resultaten op SDLP weergegeven, als het gemiddelde (SE) van de gemiddelde SDLP scores.

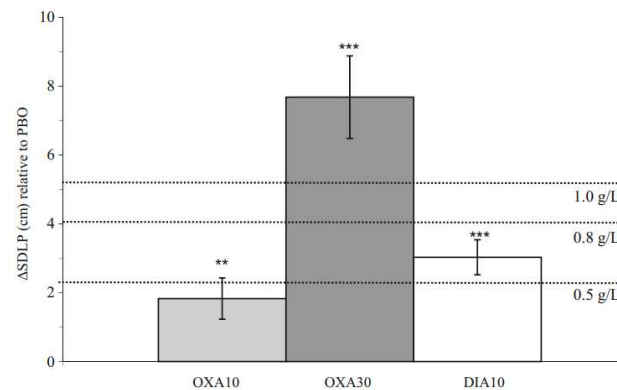
Table 1 Mean (SE) of laboratory tests, overall effects of treatment, and paired sample *t* tests

Test	Time of testing	Mean (SE)				Overall effect		Paired <i>t</i> tests		
		OXA10 (<i>n</i> = 21)	OXA30 (<i>n</i> = 22)	DIA10 (<i>n</i> = 21)	PBO (<i>n</i> = 22)	<i>F</i>	<i>P</i>	OXA10-PBO	OXA30-PBO	DIA 10-PBO
Highway driving test										
SDLP (cm)	+ 4 h	18.47 (0.90)	24.15 (1.36)	19.47 (0.89)	16.58 (0.65)	19.67	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001

In onderstaande tabel 2 zijn de gemiddelde verschillen in SDLP met 95% BI weergegeven.

Test	Time of testing	OXA10 vs PLA		OXA30 vs PLA		DIA10 vs PLA		OXA10 vs PLA Effect sizes	OXA30 vs PLA	DIA10 vs PLA	OXA10 ^a <i>r</i> ΔSDLP	OXA30 ^a	DIA10 ^a
		Δ	[95% CI]	Δ	[95% CI]	Δ	[95% CI]						
Highway driving test													
SDLP (cm)	+ 4 h	1.83	[0.59, 3.08]	7.68	[5.28, 10.08]	3.03	[1.96, 4.10]	0.47*	1.39**	0.77**			

De gemiddelde verandering in SDLP t.o.v. placebo na inname van de onderzoeksmedicatie is weergegeven in onderstaande figuur (** *p* < 0.01 ****p* < 0.001). In deze figuur staan ook de verschillende grenswaarden van SDLP veranderingen bij een BAC van 0.5 g/L, 0.8 g/L en 1.0 g/L weergegeven.



		<p>Conclusie van de auteur(s) In de onderstaande tabel staan de resultaten en vergelijkbare BAC voor de verschillende benzodiazepines (10 mg oxazepam, 10 mg diazepam en 30 mg oxazepam) samengevat.</p> <table border="1" data-bbox="1025 316 2139 475"> <thead> <tr> <th>Benzodiazepine</th> <th>Gemiddelde toename SDLP</th> <th>Vergelijkbare BAC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mg oxazepam</td> <td>1.83 cm</td> <td>< 0.5 promille</td> </tr> <tr> <td>10 mg diazepam</td> <td>3.03 cm</td> <td>0.5-0.8 promille</td> </tr> <tr> <td>30 mg oxazepam</td> <td>7.57 cm</td> <td>> 1.0 promille.</td> </tr> </tbody> </table> <p>In deze studie werd aangetoond dat enkelvoudige doseringen van 10 mg oxazepam, 10 mg diazepam en 30 mg oxazepam respectievelijk een lichte, matige en ernstige verslechtering van de rijvaardigheid veroorzaken. Geen enkele neuropsychologische test blijkt de on-the-road driving test te kunnen vervangen. Met de neuropsychologische tests kunnen mogelijk enkel milde geneesmiddeleffecten worden getest in een vroege fase van klinische studies.</p> <p>Opmerkingen KNMP</p> <p>Het onderbreken van of niet ondergaan van de rijtest bij ruim 21% van de deelnemers is hoog. Voor deze deelnemers zijn de testresultaten tot het moment van uitvallen wel meegenomen in de resultaten van de studie.</p>	Benzodiazepine	Gemiddelde toename SDLP	Vergelijkbare BAC	10 mg oxazepam	1.83 cm	< 0.5 promille	10 mg diazepam	3.03 cm	0.5-0.8 promille	30 mg oxazepam	7.57 cm	> 1.0 promille.
Benzodiazepine	Gemiddelde toename SDLP	Vergelijkbare BAC												
10 mg oxazepam	1.83 cm	< 0.5 promille												
10 mg diazepam	3.03 cm	0.5-0.8 promille												
30 mg oxazepam	7.57 cm	> 1.0 promille.												
<p>Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf. 2011 Feb 1;34(2):125-56.</p> <p>Review</p> <p>NIEUW</p>	<p><u>Deelnemers</u> -</p> <p><u>Medicatie</u> Diazepam en vele andere medicijnen.</p> <p><u>Moment van meting</u> Verschillende meetmomenten</p>	<p>Studieopzet Dit artikel betreft een review van 21 epidemiologische studies en 69 experimentele studies naar de invloed van medicatie op de rijvaardigheid en het aantal verkeersongevallen. Diazepam kwam naar voren in 11 studies.</p> <p>Resultaten Diazepam is getest in 11 studies. De rijvaardigheid is getest op verschillende momenten na inname van een dosering, dit verschilde tussen 30 minuten (1) en 5 uur (2). De acute toename in SDLP (3) en remreactietijd (4) is waargenomen na een dosering van 10 mg diazepam in een on-the-road rijtest. Na een eenmalige dosering van 5 mg diazepam in gezonde vrijwilligers was geen significante verhoging van de SDLP gevonden (3). De SDLP was wel verhoogd na 3 maal daags 5 mg diazepam (5). De verslechtering van de rijvaardigheid na 3 maal daags 5 mg diazepam werd gezien tot 7 dagen in gezonde vrijwilligers (5) en tot 3 weken in patiënten met een angststoornis (6). Deze resultaten suggereren dat zelfs in lage doseringen, een herhaalde inname van diazepam een significante verslechtering van de rijvaardigheid kan veroorzaken.</p>												

In een test met een rijnsimulator werd gezien dat een dosering van 10-15 mg diazepam zorgt voor meer botsingen (1), meer tracking errors en langere reactietijden (2,7) en verslechtingen in samengestelde metingen van de algehele rijprestatie (8,9). In een studie met een rijnsimulator is geen significante invloed gevonden na inname van 0.11 mg/kg diazepam (ongeveer 7 mg) of 0.22 mg/kg (ongeveer 15 mg) (10). Echter is dit de enige studie die niet geblindeerd is uitgevoerd en de auteurs beargumenteren dat de proefpersonen dan weten dat de rijvaardigheid aangetast kan worden en daarom meer inspanning gaan leveren om hiervoor te compenseren. Daarnaast was er ook een grote variabiliteit tussen proefpersonen welke veroorzaakt kan worden door de ingewikkelde rijtest en een korte periode om te oefenen. Dit kan ook een reden zijn dat er geen significante verschillen zijn gevonden na inname van diazepam.

- 1) Linnoila M, Hakkinen S. Effects of diazepam and codeine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. Clin Pharmacol Ther 1974 Apr; 15 (4): 368-73
- 2) **Willumeit HP, Ott H, Neubert W, et al. Alcohol interaction of lormetazepam, mepindolol sulphate and diazepam measured by performance on the driving simulator. Pharmacopsychiatry 1984; 17 (2): 36-43**
- 3) **O'Hanlon JF, Haak TW, Blaauw GJ, et al. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. Science 1982; 217 (4554): 79-81**
- 4) Biehl B. Studies of clobazam and car-driving. Br J Clin Pharmacol 1979; 7 Suppl. 1: 85-90S
- 5) **O'Hanlon JF, Vermeeren A, Uiterwijk MMC, et al. Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardized test: an integration of three studies. Neuropsychobiology 1995; 31 (2): 81-8**
- 6) **van Laar MW, Volkerts ER, van Willigenburg AP. Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients. J Clin Psychopharmacol 1992; 12 (2): 86-95**
- 7) Kuitunen T. Drug and ethanol effects on the clinical test for drunkenness: single doses of ethanol, hypnotic drugs and antidepressant drugs. Pharmacol Toxicol 1994; 75 (2): 91-8
- 8) **Vanakoski J, Mattila MJ, Seppala T. Driving under light and dark conditions: effects of alcohol and diazepam in young and older subjects. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56 (6-7): 453-8**
- 9) Moskowitz H, Smiley A. Effects of chronically administered buspirone and diazepam on driving-related skills performance. J Clin Psychiatry 1982; 43 (12 II): 45-55
- 10) Friedel B, Sjoø S, Reker K, et al. Testing drivers taking diazepam in the Daimler-Benz driving simulator. J Traffic Med 1991; 19 (1): 15-27

Conclusie

Diazepam kan een wijde range aan verschillende taken in rijden verslechteren. Deze verslechting is significant, zelfs na 3 weken van continue behandeling. Deze resultaten zijn consistent met de epidemiologische studies die een toegenomen risico op ongelukken liet zien onder diazepamgebruikers.

		<p>De auteurs benoemen dat patiënten met een angststoornis die diazepam voorgeschreven krijgen geadviseerd moeten worden om ten minste de eerste 4 weken van de behandeling niet te rijden.</p> <p>Opmerkingen KNMP -</p>
<p>Kožená I et al. Vigilance impairment after a single dose of benzodiazepines. Psychopharmacology (Berl) 1995;119:39-46.</p> <p>Dubbelblinde studie.</p> <p>NIEUW</p>	<p>Deelnemers: Gezonde vrijwilligers (n=145)</p> <p>Medicatie: 10 mg diazepam, 10 mg oxazepam, 5 mg nitrazepam, 5 mg., medazepam 10 mg en 0,2 mg en 0,5 mg alprazolam.</p> <p>Moment van meten: Sessie I: voor inname van medicijn of placebo. Sessie II: 30-35 minuten na inname medicijn of placebo. Sessie III: 120 min na inname medicijn of placebo.</p>	<p>Studieopzet</p> <p>145 gezonde vrijwilligers deden één metingsessie voor en twee sessies na een eenmalige dosering van één van de medicijnen of placebo. Een sessie bestond uit een waakzaamheidstest van 60 minuten en vier korte psychomotorische tests (Digit Symbol Substitution, Pursuit Aiming, Bourdon Cancellation Test en de Stroop Colour Word test). Tijdens de waakzaamheidstest kregen de deelnemers signalen te horen en moesten zij aangeven of het geluid van links of rechts kwam, waarbij ze de centrale geluiden moesten negeren (aangeduid in de resultaten als 'detectiefouten'). Tegelijkertijd moest een wijzer op een wijzerplaat in de juiste positie gehouden worden door op een knop te drukken. Daarnaast vulden de deelnemers een stemmingschecklist in met vermoeidheid, slaperigheid en prestatieschalen.</p> <p>Resultaten</p> <p>5 mg en 10 mg diazepam gaf een dosis-gerelateerde significante afname van de waakzaamheid. In sessie II gaf de 10mg -dosering diazepam een verhoging in mate van detectiefouten in de waakzaamheidstest van 100%, de 5 mg -dosering diazepam gaf een verhoging van 50% in detectiefouten t.o.v. de verwachte waardes. In sessie III werd 2 uur na inname van 10 mg diazepam een schijnbare verbetering in waakzaamheid gemeten. Dit komt waarschijnlijk door het verfrissende effect van 'minisleeps' (na inname van 10 mg diazepam nam het aantal 'minisleeps' significant toe van 3,2 naar 6,6. Ook had de psychologische test een korte duur.</p> <p>Ten opzichte van alprazolam was het intreden van het effect van diazepam sneller, terwijl het effect van alprazolam langer aanhield. Tijdens sessie II (30-35 minuten na inname) was er eenzelfde hoeveelheid verslechtering gezien na inname van 0,5 mg alprazolam als na 10 mg diazepam.</p>
<p>Takahashi M, Iwamoto K, Kawamura Y, Nakamura Y, Ishihara R, Uchiyama</p>	<p>Deelnemers 18 gezonde mannelijke vrijwilligers (leeftijd 32-44 jaar oud)</p>	<p>Studieopzet 18 gezonde vrijwilligers kregen 20 mg tandospirone (TSP), 5 mg diazepam (DZP) of placebo (PCB). Voorafgaand aan de inname werden een Stanford Sleepiness Scale, drie</p>

Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N. The effects of acute treatment with tandospirone, diazepam, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol. 2010 Apr;25(3):260-7. doi: 10.1002/hup.1105. PMID: 20373478.

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over studie.

Medicatie

20 mg tandospirone, 5 mg diazepam of placebo.

Moment van meting

Voorafgaand aan inname (baseline) en 1 en 4 uur na inname.

rijvaardigheidstests in een rijsimulator en drie cognitieve tests afgenomen. 1 en 4 uur na inname werden de rijvaardigheidstesten en cognitieve testen herhaald.

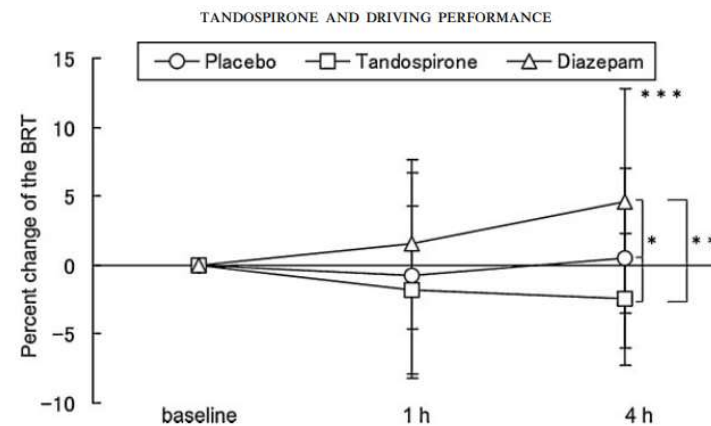
De drie rijvaardigheidstesten waren:

- 1) Een road tracking test waarbij de deelnemer een constante snelheid van 100 km/uur moest rijden en daarbij de SDLP gemeten werd.
- 2) Een 'car following' test waarbij de deelnemer een constante afstand tot de voorgaande auto moest houden welke versnelde en vertraagde. De resultaten hiervan zijn uitgedrukt in distance coefficient of variation (DCV) waarbij geldt hoe lager de waarde, hoe beter de prestatie.
- 3) Een 'harsh braking' test waarbij de deelnemer een constante snelheid van 50 km/uur moest rijden en moest remmen voor humanoïde obstakels die de weg op kwamen. Hierbij werd de reactietijd gemeten.

Resultaten

Diazepam verlengde de reactietijd die nodig was om te remmen (remreactietijd) 4 uur na inname ten opzichte van tandospirone (significant) en placebo (niet-significant).

In de onderstaande figuur zijn de veranderingen van de remreactietijd (BRT) weergegeven voor placebo, tandospirone en diazepam op baseline, 1 uur na inname en 4 uur na inname. (* = significante geneesmiddel x tijd interactie onder de drie condities ($p = 0.039$), ** = significante geneesmiddel x tijd interactie tussen diazepam en tandospirone ($p = 0.0072$), *** significant verschil 4 uur na inname tussen diazepam en tandospirone ($p = 0.002$).



In de onderstaande tabel is een samenvatting van de resultaten van de rijvaardigheidstest weergegeven na inname van 20 mg tandospirone, 5 mg diazepam of placebo (SDLP = standard deviation of lateral position; DCV = distance coefficient of variation; BRT = brake reaction time).

Measure	Test time	Mean (SD)		
		Placebo	Tandospirone 20 mg	Diazepam 5 mg
(a) Driving test				
SDLP (cm)	Baseline	40.6 (10.21)	39.4 (9.16)	39.9 (8.86)
	1 h	40.1 (10.01)	39.9 (9.52)	44.7 (10.47)
	4 h	38.7 (8.72)	39.8 (8.29)	41.8 (11.02)
DCV ^a	Baseline	25.3 (12.99)	39.6 (45.47)	34.7 (25.09)
	1 h	27.6 (18.00)	72.6 (73.50)	91.5 (116.26)
	4 h	27.2 (13.31)	53.2 (57.87)	92.0 (167.15)
BRT (ms)	Baseline	538.4 (45.22)	544.3 (61.75)	519.3 (64.40)
	1 h	534.7 (64.83)	533.6 (65.46)	525.4 (58.13)
	4 h	540.7 (53.21)	531.5 (69.46)	541.9 (66.95)

De SDLP en de distance coefficient of variation waren na 1 uur en 4 uur na inname van diazepam verhoogd ten opzichte van de baseline en placebo. Echter waren al deze verschillen niet significant. Ook bij de cognitieve tests zijn geen significante verschillen gevonden.

Conclusie van de auteurs:

De huidige bevindingen suggereren dat zelfs lage doseringen van diazepam kunnen leiden tot verkeersongevallen die verband houden met het remmen.

Opmerkingen KNMP

- Tandospirone is niet verkrijgbaar in Nederland (2024). (1)
- (1) Informatorium Medicamentorum geraadpleegd op 01-04-2024.

Verster et al. Is it safe to drive a car when treated with anxiolytics? Evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. Current Psychiatry reviews 2005;1:215-225.

Review

Deelnemers

-

Medicatie

5 mg diazepam, 10 mg diazepam en vele andere anxiolytica.

Moment van meting

-

Studieopzet

In deze literatuurstudie naar dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van verschillende anxiolytica en het effect op de rijvaardigheid bij het uitvoeren van een op de weg rijvaardigheidstest tijdens normale verkeersdrukke. De primaire uitkomstmaat is de SDLP. Epidemiologische studies zijn gebruikt als ondersteuning.

Resultaten

In de studie van O'Hanlon et al. (1982) is 1 uur na inname van 5 mg diazepam of 10 mg diazepam de rijvaardigheid getest in 9 gezonde vrijwilligers. Na inname van 10 mg diazepam was een ernstige verslechtering van de rijvaardigheid gezien. Echter werd deze verslechtering van de rijvaardigheid niet gezien na inname van 5 mg diazepam (1).

De studie van O'Hanlon et al. (1995) is in 16 gezonde vrijwilligers gekeken naar de rijvaardigheid na inname van drie maal daags 5 mg diazepam. In deze studie is gemeten dat de rijvaardigheid significant verminderd was zowel na acute (dag 1) als sub-chronische (dag 8) toediening van 5 mg diazepam. De rijvaardigheid was na 7 dagen toediening verslechterd ten opzichte van dag 1. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de accumulatie van actieve metabolieten. De gemiddelde verhoging van de SDLP was hoger dan waargenomen bij een BAC van 0.10% (1,0 promille) (2).

In onderstaande figuur zijn de resultaten van de SDLP ten opzichte van placebo weergegeven voor verschillende geneesmiddelen. De zwarte balken geven aan dat het gaat om herhaalde toediening en de open balken geven aan dat het gaat om acute toediening. Significantie wordt aangeduid met een *. Studie 1 verwijst naar de studie van O'Hanlon et al. (1982) en studie 3a verwijst naar de studie van O'Hanlon et al. (1995). (ALPI = alpidem, SURI = suriclone, OXAZ = oxazepam, DIAZ = diazepam, ALPR = alprazolam, LORA = lorazepam, BAC = blood alcohol concentration, bid = 2 times daily, tid = three times daily.)

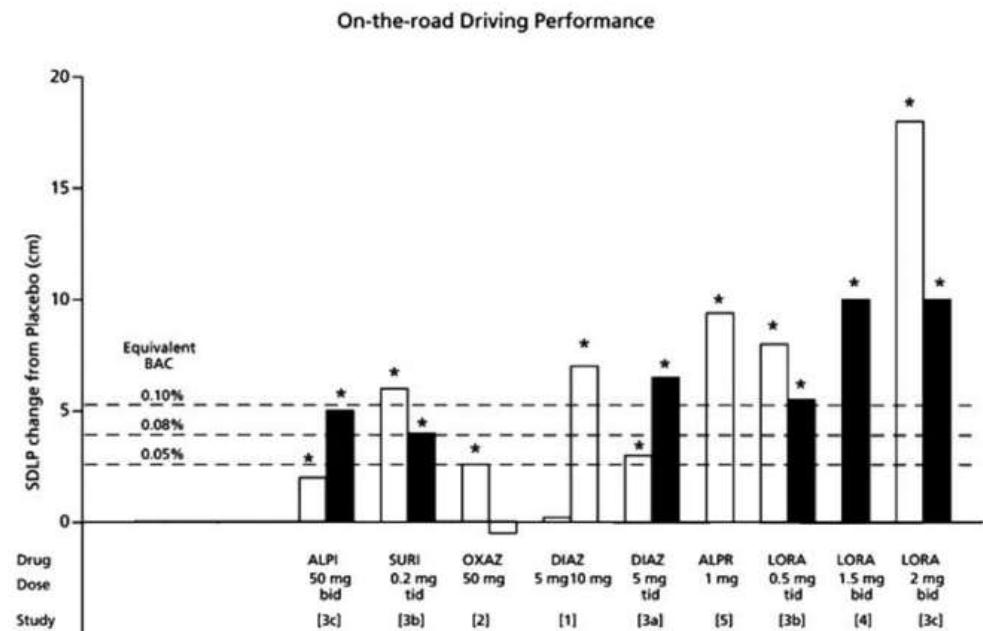


Fig. (5). Effects on driving ability of benzodiazepines and other GABAergic compounds.

Tolerantie voor de schadelijke effecten van diazepam op de rijvaardigheid ontwikkelt zich langzaam. Dit bleek uit een onderzoek van Van Laar et al. (1992) met patiënten met een angststoornis die gedurende 4 weken werden behandeld met drie maal daags 5 mg diazepam. De rijvaardigheid was na inname van diazepam significant verslechterd ten opzichte van placebo baselinemetingen. Hoewel er tijdens de behandeling enige tolerantie ontstond, bleef de rijvaardigheid significant verslechterd gedurende de eerste drie weken van de behandeling. In week vier was de verlenging van de SDLP t.o.v. placebo niet meer significant. De resultaten van de SDLP metingen zijn weergegeven in onderstaande figuur (3).

Standard Deviation of Lateral Position (SDLP)

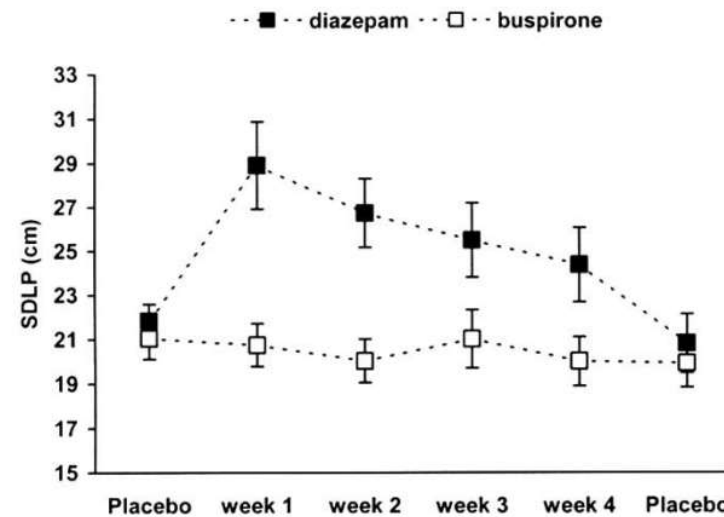


Fig. (6). Driving performance of anxious outpatients during 4 weeks of treatment with diazepam or buspirone. During week 0 (wash-in placebo) and week 5 (wash-out placebo) driving performance did not differ significantly between patients. During active treatment, driving performance was significantly worse in the diazepam group. (Data from reference [23]).

- (1) O'Hanlon JF, Haak TW, Blauw GJ, Riemersma JBJ. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. *Science* 1982; 217:79-81.
- (2) O'Hanlon JF, Vermeeren A, Uiterwijk MM, Van Veggel LMA, Swijgman HF. Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardized test. An integration of three studies. *Neuropsychobiol* 1995; 31:81- 88.
- (3) Van Laar MW, Volkerts ER, Van Willigenburg APP. Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:86-95.

Opmerkingen KNMP

<p>Smiley A et al. Effects of long-term administration of buspirone and diazepam on driver steering control. Am J Med 1986;80 (Suppl 3B):22-9.</p> <p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.</p>	<p><u>Deelnemers</u> 48 gezonde vrijwilligers (leeftijd 21-40 jaar oud).</p> <p><u>Medicatie</u> 15 mg diazepam (verdeeld over een gift van 5 mg en 10 mg), 20 mg buspiron (verdeeld over twee giften van 10 mg) of placebo. Op dag 9: toevoeging van 0.85 gram/kg alcohol voor mannen en 0.765 gram/kg alcohol voor vrouwen aan de behandeling.</p> <p><u>Moment van meting</u> Een simulatierijtest voorafgaand aan de eerste inname en 1 uur na de eerste inname op dag 1, 8 en 9 van de behandeling.</p>	<p>-</p> <p>Studieopzet</p> <p>48 gezonde vrijwilligers zijn opgedeeld in drie groepen bestaande uit 8 mannen en 8 vrouwen. Elke groep kreeg een van de drie verschillende behandelingen, diazepam, buspiron of placebo, gedurende 9 opeenvolgende dagen. Op dag 9 van de behandeling kregen de deelnemers een toevoeging van alcohol bovenop hun behandeling. In totaal kregen de deelnemers 15 mg diazepam per dag (5 mg in de ochtend en 10 mg in de avond op niet testdagen en 10 mg in de ochtend en 5 mg in de avond op testdagen) of 20 mg buspiron per dag (10 mg in de ochtend en 10 mg in de avond). Op dag negen kregen de deelnemers direct na inname van de medicatie alcohol (vodka) toegediend (0.85 gram/kg lichaamsgewicht voor mannen en 0.765 gram/kg lichaamsgewicht voor vrouwen. Op elke testdag (dag 1, dag 8 en dag 9) werden de deelnemers voorafgaand aan de inname van de medicatie getest in een rijnsimulator en werd een divided-attention test afgenomen. Deze testen werden 1 uur na inname herhaald. 3 en 5 uur na inname is de divided-attention test nogmaals afgenomen.</p> <p>Tijdens de rijtest moesten de deelnemers 50 mijl per uur rijden terwijl zij in de simulator gesimuleerde windstoten krijgen. Hierdoor werden de deelnemers geforceerd om kleine stuurcorrecties te maken om de auto op de rijbaan te houden. Uitkomstmaat waren sturbewegingen.</p> <p>Resultaten</p> <p><u>Dag 1 na inname:</u> diazepam vertraagde de crossoverfrequentie ($p < 0.05$). De controle over het stuur was verminderd na inname van 10 mg diazepam ten opzichte van placebo. Bestuurders konden na inname van 10 mg diazepam bij windvlagen minder goed hoogfrequente stuurcorrecties uitvoeren ten opzichte van na inname van placebo.</p> <p><u>Dag 8 voorafgaand aan inname:</u> Op dag 8 is voorafgaand aan de ochtenddosering (en ongeveer 10 uur na de voorgaande avonddosering) een rijnsimulatortest afgenomen. Diazepam vertraagde de crossoverfrequentie ($p < 0.005$). Het gemiddelde verschil tussen placebo en diazepam was hoger onmiddellijk na inname, dan voor inname op dag 8. Verschillen in controle over het stuur tussen diazepam, buspiron en placebo zijn niet gevonden. De tracking controle was gelijk voor alle behandelingen.</p>
---	---	--

Dag 8 na inname: 1 uur na de ochtenddosering is de test herhaald. Hier is een significante vermindering in de crossover frequency gevonden ($p < 0.005$). Het verschil tussen de placebo- en diazepamgroep was groter dan na inname op dag 1. Deze resultaten indiceren dat na inname van diazepam, de deelnemers minder goed waren in het controleren van het stuur bij de hoge frequentie windvlagen.

Dag 9 na inname i.c.m. alcohol: bij gebruik van diazepam en alcohol is het functioneren slechter ten opzichte van de combinatie placebo en alcohol, maar de verschillen waren kleiner dan bij de testen zonder alcohol. Verschillen tussen diazepam, buspirone en placebo waren gelijk met de metingen op dag 8 na inname. De crossoverfrequentie was wel verminderd, maar niet significant ($p < 0.10$).

In onderstaande tabel zijn de resultaten weergegeven van de verschillende metingen.

TABLE I Summary of Analyses of Covariance Results

	Adjusted Treatment Means			Pairwise Comparisons (p values)		
	Placebo	Buspirone	Diazepam	Placebo versus Diazepam	Placebo versus Buspirone	Diazepam versus Buspirone
Day 1 (after short-term dose)						
Lane position variability (feet)	1.57	1.44	1.61	—	0.10	—
Crossover frequency (radians/second)	1.31	1.28	1.10	0.05	—	0.05
Coherence	0.893	0.907	0.880	—	—	—
Day 8 (after 7 days of dosing and before short-term dose)						
Lane position variability (feet)	1.61	1.60	1.62	—	—	—
Crossover frequency (radians/second)	1.46	1.43	1.26	0.005	—	0.05
Coherence	0.880	0.864	0.901	—	—	—
Day 8 (after 7 days of dosing and after short-term dose)						
Lane position variability (feet)	1.67	1.56	1.79	—	—	—
Crossover frequency (radians/second)	1.26	1.30	1.02	0.005	—	0.005
Coherence	0.891	0.896	0.834	0.10	—	0.10
Day 9 (after short-term dose plus 0.85 g/kg of alcohol)						
Lane position variability (feet)	1.95	1.85	1.82	—	—	—
Crossover frequency (radians/second)	1.18	1.14	0.97	0.10	—	0.10
Coherence	0.863	0.860	0.830	—	—	—

Conclusie van de auteur(s)

Diazepam verslechtert de controle over het stuur, zowel na korte als na lange termijn behandeling. Deelnemers reageerden minder snel, voornamelijk na hoge frequentie signalen. Dit laat zien dat ofwel de motorische respons was verminderd of dat er minder moeite gedaan werd om de auto op de rijbaan te houden. De resultaten op dag 8 laten zien dat er geen

		<p>tolerantie voor diazepam gevonden wordt bij langdurige behandeling. De invloed van de stapeling van de diazepam en nordiazepam is waarschijnlijk groter dan de eventuele tolerantie voor het effect.</p> <p>Opmerkingen KNMP</p> <p>Buspiron is geregistreerd voor kortdurende behandeling van gegeneraliseerde angststoornis of angstsymptomen en is ingedeeld in categorie I (1). (1) Informatorium Medicamentorum geraadpleegd op 27-03-2024.</p>
<p>Mattila MJ et al. Effects of alcohol, zolpidem, and some other sedatives and hypnotics on human performance and memory. Pharmacol biochem behave. 1998;apr;59(4):917- 923.</p> <p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over studie.</p>	<p><u>Deelnemers</u> 12 gezonde vrijwilligers (21-28 jaar oud).</p> <p><u>Medicatie</u> 15 mg diazepam, 30 mg oxazepam, 15 mg zolpidem, 7,5 mg zopiclon, , ethanol (0.65 + 0.35 g/kg) en placebo.</p> <p><u>Moment van meting</u> Voor inname en 1 uur na inname, 3,5 uur na inname en 5 uur na inname.</p>	<p>Onderzoeksopzet</p> <p>Het betreft een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, cross-over studie met 12 gezonde vrijwilligers (5 vrouwen, 7 mannen), die één maal per week 15 mg zolpidem (Zol), 7,5 mg zopiclon (Zop), 15 mg diazepam (Dz), 30 mg oxazepam (Ox), 0,65 + 0,35 g/kg alcohol (EOH) of placebo gebruikten.</p> <p>Voorafgaand aan het innemen van de medicatie werd o.a. een rijsimulatietest afgenomen, de baselinemeting. Na inname van de studiemedicatie werden na 1, 3,5 en 5 uur o.a. rijsimulatietesten afgenomen (en nog een aantal andere tests). Ook werd de concentratie van de medicatie in het bloed gemeten.</p> <p>De rijsimulatietest duurde 6 minuten. In de eerste 3 minuten reden de deelnemers over een eenvoudige weg. In de tweede helft van de test werd het af te leggen traject complex en werden visuele en auditieve stimuli gegeven. In reactie daarop moesten de deelnemers een knop indrukken en een voetpedaal indrukken, volgens complexe regels. Voor beide delen van de rijsimulatietest werden het aantal fouten op de weg geregistreerd en de ernst hiervan (percentage van de tijd waarin off-road is gereden), uitgedrukt als TESI (Tracking Error Severity Index). Ook reactietijd en de cumulatieve reactietijd werden opgenomen.</p> <p>Resultaten</p> <p>Inname van diazepam gaf een significante verlenging van de reactietijd ten opzichte van de baseline meting op alle meetmomenten. Diazepam verminderde 1 uur na inname de rijvaardigheid significant ten opzichte van de placebo. Na 3,5 uur en na 5 uur na inname was de reactietijd significant verlengd t.o.v. baselinemeting.</p>

Test/Time	Mean ± (SEM) Values of Performance (n = 12, except 11 for Zol)						
	Placebo	EOH	Ox	Dz	Zol	Zop	F _D
TESI							
BL	15 (3)	15 (2)	17 (2)	16 (3)	14 (3)	15 (3)	ns (SW)
1 h	15 (2)	25 (4)*	21 (4)	35 (6)†	104 (20)‡§¶,‡‡	41 (7)‡§	18.04
3.5 h	14 (3)	32 (5)†¶	23 (5)	15 (3)**	46 (11)†¶,‡‡	21 (3)*	9.24
5 h	13 (2)	24 (4)*	17 (3)	12 (2)**	23 (4)†¶	17 (3)	6.30 (W)
Reaction time (s × 10)							
BL	497 (17)	484 (14)	480 (11)	488 (18)	503 (24)	482 (14)	ns (S)
1 h	489 (16)	497 (17)	510 (15)†	574 (21)‡§,**,††	691 (45)†¶,††	574 (21)‡¶,**,††	13.64 (S)
3.5 h	496 (18)	519 (14)*	521 (13)*	532 (24)*	561 (30)*	573 (62)	ns
5 h	499 (18)	498 (21)	512 (20)*	522 (18)†	518 (20)	539 (17)‡	ns (S)

*p < 0.05, †p < 0.01 and ‡p < 0.001 vs. baseline; §p < 0.05 and ¶p < 0.01 vs. placebo; **p < 0.05 vs. EOH; ††p < 0.05 vs. Ox; ‡‡p < 0.05 vs. any other treatment.

Conclusie van de auteur(s)

Geen conclusie over diazepam opgenomen.

Opmerkingen KNMP

Het primaire doel van deze studie was het vergelijken van de psychomotorische en cognitieve effecten van zolpidem met de effecten van andere benzodiazepines, zopiclon en alcohol. Diazepam is in deze studie dus enkel opgenomen als referentiegeneesmiddel en daarom hebben de auteurs geen conclusie opgenomen over de invloed van diazepam op de gemeten uitkomstmaten.

Stevenson GW et al.
Driving ability after intravenous fentanyl or diazepam. A controlled double-blind study. Investigative Radiology 1986;21:717-9

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over studie.

Deelnemers

9 gezonde (betaalde) vrijwilligers (leeftijd 19-28 jaar oud).

Medicatie

100 microgram fentanyl (IV), 7.5 mg diazepam (IV) of placebo (IV).

Moment van meting

Direct voor injectie, 30 minuten na injectie en 120 minuten na injectie.

Onderzoeksopzet

9 gezonde vrijwilligers kregen 100 microgram fentanyl i.v., 7.5 mg diazepam i.v. of placebo i.v. Zowel direct voor injectie als 30 en 120 minuten na injectie is de invloed op de rijvaardigheid gemeten met een tracometer. Met een tractometer kunnen o.a. snelle reactietijden en accurate bewegingen worden gemeten.

Resultaten

Na toediening van diazepam werd een significant langzamere reactietijd gemeten dan na placebo. Ook vertraagde diazepam significant de 'nonovershoot movement' tijd, totale

reactietijd en de 'overshoot movement' tijd. In onderstaande figuur 1-4 staan de resultaten weergegeven in grafieken.

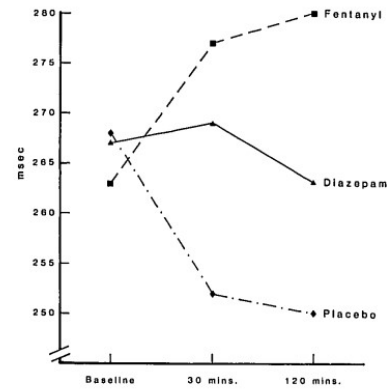


Fig. 1. Correct reaction time scores.

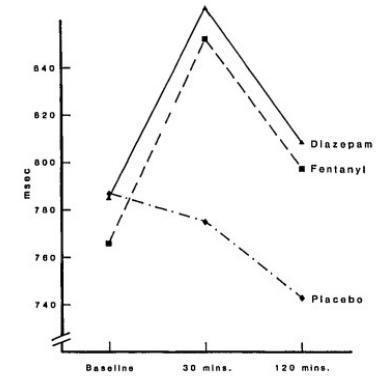


Fig. 2. Nonovershoot movement time scores.

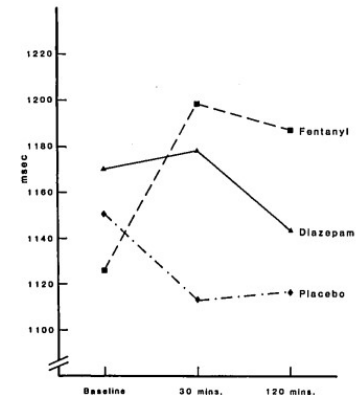


Fig. 3. Total response time scores.

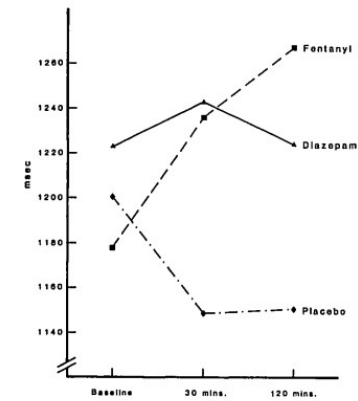


Fig. 4. Overshoot movement time scores.

Conclusie van de auteur(s)

		<p>Diazepam gaf een verminderde reactie met een afname van de reactietijd en een toename van de bewegingstijd ('non overshoot movement time'). Na toediening van fentanyl werden op beide meetmomenten meer verslechtingen gezien dan na toediening van diazepam. Patiënten die 7.5 g diazepam i.v. toegediend krijgen zouden niet zelfstandig vanuit het ziekenhuis naar huis mogen rijden.</p> <p>Opmerkingen KNMP: -</p>
--	--	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID categorie: III. Advies DRUID: <ul style="list-style-type: none">• Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time, that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) and that reaction time can also be reduced without experiencing side effects.• Advice the patient not to drive until the next visit after start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights)• Advice the patient not to drink alcohol or use other psychoactive substances when taking this medicine.• One time (occasional) use: inform your patient that his/her response is still reduced for approximately 3 days to one week. Advise your patient not to drive then.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC diazepam tabletten Teva, 13-09-2018.	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Diazepam heeft een aanzienlijke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Dit is doorgaans het gevolg van verminderde motorische vaardigheden, tremor, somnolentie, amnesie, verminderde concentratie en vermoeidheid (zie rubriek 4.8). Het effect komt voor direct na het begin van de behandeling en kan vanwege de lange halfwaardetijd van diazepam voortduren tot verschillende dagen na het staken van de behandeling. Relevante bijwerkingen Heel vaak ($\geq 1/10$): sufheid. Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): verwardheid, ataxie, vermoeidheid. Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): anterograde amnesie, concentratieproblemen, duizeligheid, hoofdpijn. Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): waandenkbeelden, hallucinaties, psychosen, geheugenverlies, verminderde waakzaamheid. Onbekend: reversibele zichtstoornissen (wazig zicht, diplopie (dubbel zien)). <i>Sufheid, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie of dubbelzien komen hoofdzakelijk voor aan het begin van de behandeling maar verdwijnen doorgaans bij herhaalde toediening.</i>

<p>SPC Stesolid rektiolen, 13-03-2023</p>	<p>4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen</p> <p>Diazepam heeft een aanzienlijke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Dit is doorgaans het gevolg van verminderde motorische vaardigheden, tremor, somnolentie, amnesie, verminderde concentratie en vermoeidheid (zie rubriek 4.8). Het effect komt voor direct na het begin van de behandeling en kan vanwege de lange halfwaardetijd van diazepam voortduren tot verschillende dagen na het staken van de behandeling.</p> <p>Relevante bijwerkingen</p> <p>Heel vaak ($\geq 1/10$): Sufheid.</p> <p>Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): verwardheid, ataxie, vermoeidheid.</p> <p>Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): anterograde amnesie, concentratieproblemen, duizeligheid, hoofdpijn.</p> <p>Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, waandenkbeelden, hallucinaties, psychosen, geheugenverlies, verminderde waakzaamheid, bewusteloosheid.</p> <p>Onbekend: reversibele zichtstoornissen (wazig zicht, dubbel zien).</p>
<p>SPC diazepam CF oplossing voor injectie, 24-02-2022</p>	<p>4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen</p> <p>Sedering, amnesie, verminderd concentratievermogen en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloeden. In het geval van onvoldoende duur van slaap kan verminderde waakzaamheid versterkt worden.</p> <p>Relevante bijwerkingen</p> <p>Heel vaak ($\geq 1/10$): meer dan gewenste sedatie en vermoeidheid overdag (uitputting, somnolentie, licht in het hoofd, vertraagde reactietijd), duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, verwardheid, anterograde amnesie. De ochtend volgend op een avonddosis diazepam kan door een katerachtig gevoel (problemen met de concentratie, restvermoeidheid) de alertheid verminderd zijn.</p> <p>Onbekend: visusstoornissen (dubbel zien, onscherp zien).</p> <p><i>Het risico op anterograde amnesie neemt toe naarmate de dosis hoger is.</i></p>

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