

Verkeersdeelname: Lorazepam

Afkortingen:

BAC = Blood alcohol concentration

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

BZ = Benzodiazepine

SDLP = Standaard Deviatie van de Laterale Positie.

SDS = Standaard Deviatie van Snelheid.

ILC = inappropriate line-crossings

Datum literatuursearch: 29-02-2024.

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft lorazepam 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 meer dan 0,8 promille.

Aangezien er geen beschikbaar onderzoek is omtrent de duur van het aanhoudende effect, is besloten om het advies van DRUID als basis te gebruiken. Geadviseerd wordt om tot en met 72 uur na de laatste toediening geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn.

Verschillende studies naar de acute effecten van lorazepam laten een significante negatieve beïnvloeding van de rijvaardigheid zien een aantal uren na inname.

Uit de studie van Van Laar M et al. (2001) blijkt dat na 7 dagen aangesloten gebruik van 3 mg lorazepam een significante invloed op de rijvaardigheid meetbaar is, die vergelijkbaar is met de effecten van een BAC > 1,0 promille. Ook in de studie van O'Hanlon JF et al. (1995) wordt een significante invloed op de rijvaardigheid gemeten na acht dagen gebruik van 2 mg lorazepam t.o.v. placebo. Naar de invloed op de rijvaardigheid bij gebruik langer dan acht dagen zijn geen studies gedaan. Bij aansluitend/ dagelijks gebruik wordt daarom geadviseerd geen deel te nemen aan het verkeer.

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 wordt de C_{max} na ong. 2 uur bereikt, na intramusculaire toediening na 1-1,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 12-16 uur. Lorazepam wordt ingedeeld als benzodiazepineagonist met een lange halfwaardetijd (1).

(1) Informatorium Medicamentorum (IM) lorazepam, geraadpleegd op 11-03-2024

Acuut effect

Er zijn meerdere onderzoeken uitgevoerd gericht op het acute effect van lorazepam op de rijvaardigheid. Uit een studie van Möller HJ et al. (2021) blijkt dat na ongeveer 90 minuten na inname van 1 mg lorazepam de SDLP verhoogd is ten opzichte van placebo (2). De studie van Daurat A et al. (2013) heeft 2 uur na inname van 2 mg lorazepam de rijvaardigheid in zowel een on-the-road rijtest als een simulator rijtest gemeten. Ten opzichte van placebo was de SDLP significant verhoogd, gelijk aan de effecten van een BAC van 1,9 promille. Ook voelden de deelnemers zich na inname van lorazepam slaperiger en hadden significant meer rijbaanoverschrijdingen. (3). De studie van Moták L et al. (2014) heeft gekeken naar de rijvaardigheid 2 uur na inname van 2 mg lorazepam met een on-the-road rijtest. De deelnemers hadden significant meer rijbaanoverschrijdingen en een significant hogere SDLP na inname van 2 mg lorazepam ten opzichte van placebo (4).

Duur van het effect

Naar de invloed op de rijvaardigheid na een aantal dagen inname van lorazepam zijn een aantal studies uitgevoerd.

O'Hanlon JF et al. (1995) heeft met twee verschillende experimenten het effect van lorazepam op de rijvaardigheid onderzocht. Het eerste experiment was met 18 gezonde vrijwilligers met onder andere 0,5 mg lorazepam 3 maal daags. 2-3 uur na de middaginname op de eerste volledige behandeldag en na 8 dagen inname van lorazepam, s een rijtest afgenomen. Op beide testdagen is een significante verhoging van de SDLP gemeten. Het tweede experiment was met patiënten met een angststoornis (n=56) met onder andere 2 mg lorazepam 2 maal daags gedurende 8 dagen. 3-4 uur na de ochtenddosering op de eerste volledige behandeldag en op de laatste behandeldag is een rijtest afgenomen. Negen deelnemers hebben de eerste rijtest na inname van lorazepam niet af kunnen maken. Na 1 week was er één deelnemer die de tweede rijtest niet af heeft kunnen maken. Ook in dit experiment is een significante verhoging van de SDLP gevonden op beide testdagen (5).

In de studie van Van Laar M et al. (2001) is de rijvaardigheid onderzocht van 18 gezonde vrijwilligers na zeven dagen inname van 3 mg lorazepam per dag. Drie uur na de laatste inname is de rijvaardigheid getest in een on-the-road rijtest. De SDLP was significant verhoogd na zeven dagen inname van lorazepam, vergelijkbaar met de effecten van een BAC > 1,0 promille. Ook het aantal rijbaanoverschrijdingen was significant verhoogd. . Verder is gezien dat lorazepam de 'sleep latencies' significant verkortte, wat betekent dat lorazepam de slaperigheid overdag verhoogt. In deze studie is één deelnemer van de lorazepam groep is gestopt met de studie door ernstige symptomen van sedatie (6).

In de SPC van lorazepam injectievloeistof staat vermeld dat de invloed op de rijvaardigheid gedurende 24 tot 48 uur na toediening aan kan houden.

- (2) Möller HJ, Volz HP, Seifritz E, Müller H, Kenntner-Mabiala R, Kauschner Y, Schoch S, Kasper S. Silexan does not affect driving performance after single and multiple dose applications: Results from a double-blind, placebo and reference-controlled study in healthy volunteers. *J Psychiatr Res.* 2021 Apr;136:543-551
- (3) Daurat A, Sagaspe P, Moták L, Taillard J, Bayssac L, Huet N, Authié C, Mestre D, Philip P. Lorazepam impairs highway driving performance more than heavy alcohol consumption. *Accid Anal Prev.* 2013 Nov;60:31-4. doi: 10.1016/j.aap.2013.08.004. Epub 2013 Aug 18. PMID: 24007754.
- (4) Moták L, Bayssac L, Taillard J, Sagaspe P, Huet N, Terrier P, Philip P, Daurat A. Naturalistic conversation improves daytime motorway driving performance under a benzodiazepine: a randomised, crossover, double-blind, placebo-controlled study. *Accid Anal Prev.* 2014 Jun;67:61-6.
- (5) O'Hanlon JF 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;31:81-8.
- (6) Van Laar M et al. Subchronic effects of the GABA-agonist lorazepam and the 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin on driving performance, slow wave sleep and daytime sleepiness in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2001;154:189-197.

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.

Bij eenmalig (incidenteel) gebruik wordt geadviseerd gedurende 3 dagen geen deel te nemen aan het verkeer.

DRUID classificatiesysteem:

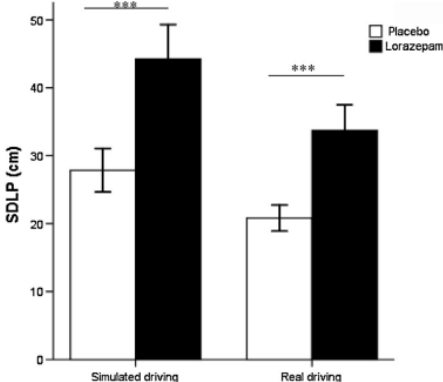
- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op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

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
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. Review	<u>Deelnemers</u> - <u>Medicatie</u> Lorazepam en vele andere medicijnen. <u>Moment van meting</u> Verschillende meetmomenten.	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. Lorazepam kwam naar voren in 5 studies. Resultaten In drie studies is de SDLP gemeten en alle drie die studies lieten zien dat er een significante toename in de SDLP was na inname van lorazepam, zelfs na één week behandeling (1,2). Van deze studies was één studie met patiënten met een angststoornis waarbij na een continue behandeling met lorazepam gedurende een week, een significante verslechtering van de rijvaardigheid is gezien (1). Twee andere studies laten zien dat lorazepam een toename in de remreactietijd kan veroorzaken en een verslechtering in het uitvoeren van complexere rijmanoeuvres (zoals parkeren, keren en het vermijden van obstakels) (3,4). (1) 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 (2) Van Laar M, Volkerts E, Verbaten M. Subchronic effects of the GABA-agonist lorazepam and the 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin on driving performance, slow wave sleep and daytime sleepiness in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl) 2001; 154 (2): 189-97 (3) Mercier-Guyon C, Lejay J, Choay P. Comparative study of the effects of captodiamine and lorazepam on car driving ability. Clin Drug Investig 1999; 17 (6): 451-9 (4) Hindmarch I, Gudgeon AC. The effects of clobazam and lorazepam on aspects of psychomotor performance and car handling ability. Br J Clin Pharmacol 1980; 10 (2): 145-50 Opmerkingen KNMP - In deze review wordt de invloed op de rijvaardigheid van vele medicijnen beschreven. Over lorazepam is maar een kort stukje tekst opgenomen.

		- De studies van O'Hanlon et al (1995) en Van Laar et al (2001) zijn ook los besproken in deze review. Omdat veel essentiële informatie uit betreffende studies in deze review slechts heel summier wordt besproken.
Möller HJ, Volz HP, Seifritz E, Müller H, Kenntner-Mabiala R, Kaussner Y, Schoch S, Kasper S. Silexan does not affect driving performance after single and multiple dose applications: Results from a double-blind, placebo and reference-controlled study in healthy volunteers. J Psychiatr Res. 2021 Apr;136:543-551 Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde cross-over studie.	<u>Deelnemers</u> 25 gezonde vrijwilligers. <u>Medicatie</u> 1 mg lorazepam, 160 en 320 mg Silexan, en placebo. <u>Moment van meting</u> Ongeveer 90 minuten na inname.	Studieopzet 25 gezonde vrijwilligers kregen een enkele dosering van 160 mg Silexan, 320 mg Silexan, 1 mg lorazepam of placebo. Ongeveer 90 minuten na inname ondergingen de deelnemers een 60 minuten durende rijvaardigheidstest in een gestandaardiseerde en gevalideerde rijsimulator. De primaire uitkomstmaat was de SDLP, secundair is gekeken naar aantal rijfouten, slaperigheid, en hoe fit de deelnemer was om te gaan rijden (volgens zowel de deelnemer als een beoordelaar). Resultaten Na inname van 1 mg lorazepam is de gemiddelde SDLP 29,10 cm ($\pm 5,52$ cm). Na inname van placebo wordt een gemiddelde SDLP gemeten van 21,74 cm ($\pm 4,41$ cm). Het totaal aantal rijfouten is na inname van lorazepam gemiddeld 106,6 ($\pm 58,6$). Na inname van placebo zijn dat gemiddeld 66,9 ($\pm 24,8$) rijfouten totaal. In onderstaande tabel is te zien dat de SDLP verhoogd is na inname van 1 mg lorazepam ten opzichte van placebo.

	Table 3 Study Part 2 – Main efficacy results (full analysis set). <table><tr><th>Outcome measure</th><th>Silexan 160 mg (n = 25)</th><th>Silexan 320 mg (n = 25)</th><th>Lorazepam 1.0 mg (n = 25)</th><th>Placebo (n = 25)</th><th>Silexan 160 mg – lorazepam</th><th>Silexan 320 mg – lorazepam</th></tr><tr><th></th><th>Mean ± SD or median (1st -3rd quartile)</th><th></th><th></th><th></th><th>Difference^a, 95% CI or 1st – 3rd quartile, p</th><th></th></tr><tr><td>Standard deviation of lateral position (cm)</td><td>22.07 ± 4.72</td><td>22.38 ± 4.23</td><td>29.10 ± 5.52</td><td>21.74 ± 4.41</td><td>-7.00 -8.58; -5.42 p < 0.001</td><td>-7.05 -8.65; -5.45 p < 0.001</td></tr><tr><td>Rater's global assessment of driving performance</td><td>3.5 ± 1.3</td><td>3.3 ± 1.6</td><td>5.0 ± 2.1</td><td>3.4 ± 1.2</td><td>-1.55 -2.61; -0.50 p < 0.01</td><td>-1.91 -3.00; -0.83 p < 0.001</td></tr><tr><td>Subject's assessment of driving performance</td><td>3.0 ± 1.6</td><td>2.4 ± 1.8</td><td>4.6 ± 2.9</td><td>2.2 ± 1.1</td><td>-0.76 -1.78; 0.26 p = 0.14</td><td>-1.63 -2.68; -0.58 p < 0.01</td></tr><tr><td>Total number of driving errors</td><td>71.0 ± 35.1</td><td>61.4 ± 30.7</td><td>106.6 ± 58.6</td><td>66.9 ± 24.8</td><td>-35.0 -49.3; -20.8 p < 0.001</td><td>-43.7 -58.1; -29.3 p < 0.001</td></tr><tr><td>Tactical errors</td><td>33.2 ± 18.4</td><td>27.3 ± 13.5</td><td>41.4 ± 19.3</td><td>31.8 ± 15.9</td><td>-7.79 -13.4; -2.1 p < 0.01</td><td>-12.49 -18.2; -6.8 p < 0.001</td></tr><tr><td>Operational errors</td><td>17.9 ± 17.1</td><td>16.6 ± 15.0</td><td>41.3 ± 36.6</td><td>16.3 ± 12.8</td><td>-23.39 -31.5; -15.3 p < 0.001</td><td>-25.21 -33.4; -17.0 p < 0.001</td></tr><tr><td>Cognitively based errors</td><td>17.4 ± 11.2</td><td>15.5 ± 9.1</td><td>17.9 ± 9.4</td><td>16.8 ± 10.8</td><td>-0.33 -4.5; 3.8 p = 0.87</td><td>-2.41 -6.6; 1.8 p = 0.26</td></tr><tr><td>Collisions and critical situations</td><td>2.4 ± 3.2</td><td>2.0 ± 3.2</td><td>6.0 ± 7.8</td><td>2.0 ± 2.1</td><td>-0.85 -1.16; -0.55 p < 0.001</td><td>-0.90 -1.21; -0.59 p < 0.001</td></tr><tr><td>Eyelid closure index</td><td>1.66 ± 0.74</td><td>1.96 ± 0.74</td><td>1.97 ± 0.70</td><td>1.84 ± 0.80</td><td>-0.33 -0.63; -0.03 p = 0.03</td><td>-0.04 -0.35; 0.26 p = 0.79</td></tr><tr><td>Reaction time to sudden events (sec.)</td><td>1.04 (0.96–1.23)</td><td>1.06 (0.95–1.16)</td><td>1.08 (1.03–1.43)</td><td>1.06 (0.93–1.21)</td><td>-0.06 (-0.62 – 0.27)</td><td>-0.14 (-0.33 – 0.10)</td></tr><tr><td>Stanford Sleepiness Scale</td><td>1.8 ± 0.8</td><td>1.7 ± 0.7</td><td>1.9 ± 1.0</td><td>1.6 ± 0.7</td><td>p = 0.19 -0.16 -1.24; 0.91 p = 0.76</td><td>p = 0.05 -0.35 -1.43, 0.73 p = 0.52</td></tr></table> SD – standard deviation. CI – confidence interval. ^a Marginal mean value difference by linear mixed model adjusted for sequence and period; reaction time: median, 1st – 3rd quartile.	Outcome measure	Silexan 160 mg (n = 25)	Silexan 320 mg (n = 25)	Lorazepam 1.0 mg (n = 25)	Placebo (n = 25)	Silexan 160 mg – lorazepam	Silexan 320 mg – lorazepam		Mean ± SD or median (1st -3rd quartile)				Difference ^a , 95% CI or 1st – 3rd quartile, p		Standard deviation of lateral position (cm)	22.07 ± 4.72	22.38 ± 4.23	29.10 ± 5.52	21.74 ± 4.41	-7.00 -8.58; -5.42 p < 0.001	-7.05 -8.65; -5.45 p < 0.001	Rater's global assessment of driving performance	3.5 ± 1.3	3.3 ± 1.6	5.0 ± 2.1	3.4 ± 1.2	-1.55 -2.61; -0.50 p < 0.01	-1.91 -3.00; -0.83 p < 0.001	Subject's assessment of driving performance	3.0 ± 1.6	2.4 ± 1.8	4.6 ± 2.9	2.2 ± 1.1	-0.76 -1.78; 0.26 p = 0.14	-1.63 -2.68; -0.58 p < 0.01	Total number of driving errors	71.0 ± 35.1	61.4 ± 30.7	106.6 ± 58.6	66.9 ± 24.8	-35.0 -49.3; -20.8 p < 0.001	-43.7 -58.1; -29.3 p < 0.001	Tactical errors	33.2 ± 18.4	27.3 ± 13.5	41.4 ± 19.3	31.8 ± 15.9	-7.79 -13.4; -2.1 p < 0.01	-12.49 -18.2; -6.8 p < 0.001	Operational errors	17.9 ± 17.1	16.6 ± 15.0	41.3 ± 36.6	16.3 ± 12.8	-23.39 -31.5; -15.3 p < 0.001	-25.21 -33.4; -17.0 p < 0.001	Cognitively based errors	17.4 ± 11.2	15.5 ± 9.1	17.9 ± 9.4	16.8 ± 10.8	-0.33 -4.5; 3.8 p = 0.87	-2.41 -6.6; 1.8 p = 0.26	Collisions and critical situations	2.4 ± 3.2	2.0 ± 3.2	6.0 ± 7.8	2.0 ± 2.1	-0.85 -1.16; -0.55 p < 0.001	-0.90 -1.21; -0.59 p < 0.001	Eyelid closure index	1.66 ± 0.74	1.96 ± 0.74	1.97 ± 0.70	1.84 ± 0.80	-0.33 -0.63; -0.03 p = 0.03	-0.04 -0.35; 0.26 p = 0.79	Reaction time to sudden events (sec.)	1.04 (0.96–1.23)	1.06 (0.95–1.16)	1.08 (1.03–1.43)	1.06 (0.93–1.21)	-0.06 (-0.62 – 0.27)	-0.14 (-0.33 – 0.10)	Stanford Sleepiness Scale	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.7	1.9 ± 1.0	1.6 ± 0.7	p = 0.19 -0.16 -1.24; 0.91 p = 0.76	p = 0.05 -0.35 -1.43, 0.73 p = 0.52
Outcome measure	Silexan 160 mg (n = 25)	Silexan 320 mg (n = 25)	Lorazepam 1.0 mg (n = 25)	Placebo (n = 25)	Silexan 160 mg – lorazepam	Silexan 320 mg – lorazepam																																																																																						
	Mean ± SD or median (1st -3rd quartile)				Difference ^a , 95% CI or 1st – 3rd quartile, p																																																																																							
Standard deviation of lateral position (cm)	22.07 ± 4.72	22.38 ± 4.23	29.10 ± 5.52	21.74 ± 4.41	-7.00 -8.58; -5.42 p < 0.001	-7.05 -8.65; -5.45 p < 0.001																																																																																						
Rater's global assessment of driving performance	3.5 ± 1.3	3.3 ± 1.6	5.0 ± 2.1	3.4 ± 1.2	-1.55 -2.61; -0.50 p < 0.01	-1.91 -3.00; -0.83 p < 0.001																																																																																						
Subject's assessment of driving performance	3.0 ± 1.6	2.4 ± 1.8	4.6 ± 2.9	2.2 ± 1.1	-0.76 -1.78; 0.26 p = 0.14	-1.63 -2.68; -0.58 p < 0.01																																																																																						
Total number of driving errors	71.0 ± 35.1	61.4 ± 30.7	106.6 ± 58.6	66.9 ± 24.8	-35.0 -49.3; -20.8 p < 0.001	-43.7 -58.1; -29.3 p < 0.001																																																																																						
Tactical errors	33.2 ± 18.4	27.3 ± 13.5	41.4 ± 19.3	31.8 ± 15.9	-7.79 -13.4; -2.1 p < 0.01	-12.49 -18.2; -6.8 p < 0.001																																																																																						
Operational errors	17.9 ± 17.1	16.6 ± 15.0	41.3 ± 36.6	16.3 ± 12.8	-23.39 -31.5; -15.3 p < 0.001	-25.21 -33.4; -17.0 p < 0.001																																																																																						
Cognitively based errors	17.4 ± 11.2	15.5 ± 9.1	17.9 ± 9.4	16.8 ± 10.8	-0.33 -4.5; 3.8 p = 0.87	-2.41 -6.6; 1.8 p = 0.26																																																																																						
Collisions and critical situations	2.4 ± 3.2	2.0 ± 3.2	6.0 ± 7.8	2.0 ± 2.1	-0.85 -1.16; -0.55 p < 0.001	-0.90 -1.21; -0.59 p < 0.001																																																																																						
Eyelid closure index	1.66 ± 0.74	1.96 ± 0.74	1.97 ± 0.70	1.84 ± 0.80	-0.33 -0.63; -0.03 p = 0.03	-0.04 -0.35; 0.26 p = 0.79																																																																																						
Reaction time to sudden events (sec.)	1.04 (0.96–1.23)	1.06 (0.95–1.16)	1.08 (1.03–1.43)	1.06 (0.93–1.21)	-0.06 (-0.62 – 0.27)	-0.14 (-0.33 – 0.10)																																																																																						
Stanford Sleepiness Scale	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.7	1.9 ± 1.0	1.6 ± 0.7	p = 0.19 -0.16 -1.24; 0.91 p = 0.76	p = 0.05 -0.35 -1.43, 0.73 p = 0.52																																																																																						
Daurat A, Sagaspe P, Moták L, Taillard J, Bayssac L, Huet N, Authié C, Mestre D, Philip P. Lorazepam impairs highway driving performance more than heavy alcohol	<u>Deelnemers</u> 16 gezonde mannelijke vrijwilligers (leeftijd 25 - 35 jaar oud). <u>Medicatie</u> 2 mg lorazepam of placebo <u>Moment van meting</u>	Studieopzet 16 gezonde mannelijke vrijwilligers kregen 2 mg lorazepam of placebo. 2 uur na inname vond een rijtest plaats. De deelnemers deden gedurende de studie in totaal twee keer een on-the-road rijtest (één keer na inname van 2 mg lorazepam en één keer na inname van placebo) en twee keer een rijtest in een simulator (één keer na inname van 2 mg lorazepam en één keer na inname van placebo). De studiemedicatie werd om 20:00u ingenomen en om 22:00u werd de rijtest afgenomen.																																																																																										

consumption. <i>Accid Anal Prev.</i> 2013 Nov;60:31-4. doi: 10.1016/j.aap.2013.08.004. Epub 2013 Aug 18. PMID: 24007754. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over studie	2 uur na inname.	Hierbij werd gekeken naar het aantal niet noodzakelijke rijbaanoverschrijdingen (ILC) en de SDLP. De on-the-road rijtest bestond uit een 200 kilometer lange snelweg waarbij een constante snelheid van 120-130 km/uur aangehouden moest worden in het midden van de rijbaan. Resultaten De deelnemers voelden zich significant meer slaperig na inname van 2 mg lorazepam dan placebo. Verder is gevonden dat de deelnemers ten opzichte van placebo significant meer rijbaanoverschrijdingen hadden na inname van 2 mg lorazepam. Dit was onafhankelijk van of de test in de simulator of op de weg uitgevoerd was. Wel was te zien dat na inname van lorazepam significant meer rijbaanoverschrijdingen waren in de simulator dan in de rijtest op de weg. Echter was na inname van placebo geen significant verschil te zien tussen het aantal rijbaanoverschrijdingen in de simulator en op de weg ($p>0.07$). De SDLP was significant hoger na inname van lorazepam ten opzichte van placebo. Ook hier werd gezien dat de SDLP significant groter was in de simulatie rijtest dan in de rijtest op de weg. In onderstaande figuur 2 wordt de SDLP weergegeven na inname van placebo (witte balken) en lorazepam (zwarte balken) in een simulatie rijtest (linker weergave) en een on-the-road rijtest (rechter weergave). Weergegeven met *** is het significante verschil tussen lorazepam en placebo ($p<0,001$).  Fig. 2. The mean standard deviation of lateral position (SDLP) in both the simulated and real-world conditions following the treatment. Error bars indicate the mean standard error (***) $p < 0.001$, significant difference between lorazepam and placebo). Met behulp van de formule uit de studie van Menzin et al. (2001) is de BAC bepaald die vergelijkbaar is met het verschil in SDLP tussen placebo en 2 mg lorazepam. Hierbij is een BAC van 1,9 promille en 2,4 promille gevonden voor respectievelijk de on-the-road rijtest en de simulator rijtest. Dit indiceert dat een dosering van 2 mg lorazepam een extreem hoge, en
---	-------------------------	--

daarom gevaarlijke, toename in de SDLP geeft. In onderstaande tabel 2 worden de resultaten van de ILC en SDLP weergegeven. Ook wordt het verschil in SDLP na inname van 2 mg lorazepam en placebo in zowel de on-the-road rijtestconditie als de simulatieconditie weergegeven.

Table 2

Mean values (and standard deviations in parentheses) of driving performance variables.

	Simulation		Real-world	
	Lorazepam	Placebo	Lorazepam	Placebo
ILCs	197 (138)	11 (13)	19 (21)	3 (4)
SDLP (in cm)	44.22 (9.48)	27.84 (6.02)	33.71 (7.05)	20.81 (3.58)
Δ SDLP	+16.4	–	+12.9	–

Note: ILCs=inappropriate line crossings=an ILC was recorded whenever the car crossed a right or left lateral lane-marker, except to pass a slower vehicle; SDLP=standard deviation of lateral position; Δ SDLP=lorazepam-induced vs. placebo-baseline SDLP.

Conclusie van de auteur(s)

2 mg lorazepam kan een toename in SDLP veroorzaken die veel groter is dan de toename die wordt veroorzaakt door alcoholgebruik binnen de bekende wettelijke grenzen (=BAC 05 promille).

Opmerkingen KNMP

- De data bevatte maar gegevens van 14 deelnemers omdat de data van de twee andere deelnemers niet volledig waren.
- Omdat Menzin et al. (2001) de formule baseert op on-the-road data moet de vergelijking met de effecten van een BAC van de resultaten van de simulator rijtest met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Moták L, Bayssac L, Taillard J, Sagaspe P, Huet N, Terrier P, Philip P, Daurat A. Naturalistic conversation improves daytime motorway driving performance under a benzodiazepine: a randomised, crossover, double-blind, placebo-controlled study. <i>Accid Anal Prev.</i> 2014 Jun;67:61-6. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over studie.	<u>Deelnemers</u> 16 gezonde mannelijke vrijwilligers (leeftijd 25-35 jaar oud). <u>Medicatie</u> 2 mg lorazepam of placebo. <u>Moment van meting</u> 2 uur na inname.	Studieopzet 16 gezonde mannelijke vrijwilligers kregen 2 mg lorazepam of placebo. 2 uur na inname is een on-the-road rijtest afgenomen. De on-the-road rijtest bestond uit een 200 kilometer lange snelweg waarbij een constante snelheid van 120-130 km/uur aangehouden moest worden in de gekozen rijbaan. In de tweede helft van de rijtest (na 75 minuten rijden) werd 10 minuten lang niet gepraat waarna (na 90 minuten rijden) een 10 minuten lange conversatie werd gehouden. Tijdens de rijtest zijn het aantal rijbaanoverschrijdingen (ILC) en de SDLP gemeten. Het oorspronkelijke doel van de studie was het onderzoeken van de impact van conversatie tijdens het rijden op de rijvaardigheid na inname van een benzodiazepine. Resultaten Deelnemers hadden significant meer rijbaanoverschrijdingen na inname van 2 mg lorazepam ten opzichte van placebo ($p < 0,5$). Er waren meer rijbaanoverschrijdingen na inname van lorazepam tijdens het niet houden van de conversatie t.o.v. het houden van de conversatie. De SDLP was significant groter na inname van 2 mg lorazepam ten opzichte van placebo ($p < 0,001$). Ook was de SDLP groter na inname van lorazepam tijdens het niet houden van de conversatie t.o.v. het houden van de conversatie. De eigen beoordeling van de rijvaardigheid door de deelnemers voorafgaand aan de rijtest was lager na inname van lorazepam dan bij placebo ($p < 0,1$). In figuur 1 is het gemeten aantal 'onnodige rijbaanoverschrijdingen' weergegeven voor placebo en lorazepam met en zonder conversatie (open en zwarte balk respectievelijk). In figuur 2 is de gemeten SDLP weergegeven voor placebo en lorazepam met en zonder conversatie (open en zwarte balk respectievelijk).
--	--	--

		Fig. 1. Mean number of inappropriate line-crossings (ILCs) in the medication and conversation (conv.) conditions. Error bars indicate mean standard errors. Fig. 2. Mean standard deviation of lateral position (SDLP) in the medication and conversation (conv.) conditions. Error bars indicate mean standard errors. Conclusie auteur(s) Conversatie met een passagier verbetert de rijvaardigheid na inname van een benzodiazepineagonist. Het aantal onnodige rijbaanoverschrijdingen wordt daarmee zelfs gelijk aan die na inname van placebo. De SDLP werd ook verbeterd door een conversatie, hoewel deze niet gelijk werd aan de resultaten na placebo. Opmerkingen KNMP In dit onderzoek is naar voren gekomen dat praten met de passagier bevorderlijk is voor de rijvaardigheid na inname van 2 mg lorazepam. Het zorgt voor minder rijbaanoverschrijdingen in dergelijke mate dat het vergelijkbaar is aan het aantal rijbaanoverschrijdingen in placeboconditie. Ook de SDLP was verlaagd bij het praten. Echter moet men bewust zijn van dat dit een specifieke afleiding was bij specifiek een snelweg. In andere studies is ook aangetoond dat gesprekken de rijvaardigheid kunnen verslechteren in bijvoorbeeld rijden in de stad of bij complexere stukken, ook gesprekken via de telefoon of ruzies hebben een negatief effect op de bestuurder.
Van Laar M et al. Subchronic effects of the GABA-agonist lorazepam and the 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin on driving performance, slow wave sleep and daytime sleepiness in	<u>Deelnemers</u> 18 gezonde mannelijke vrijwilligers (leeftijd tussen 25 en 36) <u>Medicatie</u> Tweemaal daags 1,5 mg lorazepam, tweemaal daags 5 mg ritanserin, of placebo.	Studieopzet Gedurende 7 opeenvolgende dagen kregen 18 gezonde vrijwilligers twee maal daags 5 mg ritanserin, tweemaal daags 1.5 mg lorazepam of placebo. 3 uur na de tweede dosis op dag 7 van de behandeling ondergingen de deelnemers verschillende testen in onderstaande volgorde. 1. Een 'sleep latency test' van 20 minuten 2. Een 75 minuten durende rijtest op een 100 kilometer lange vierbaans snelweg. De deelnemers moesten hierbij een constante snelheid van 90 km/uur aanhouden.

healthy volunteers.
Psychopharmacology
2001;154:189-197.

**Dubbelblinde,
placebogecontroleerde
cross-over studie.**

Moment van meting

3 uur na de laatste inname (na zeven
dagen aaneengesloten gebruik).

Tijdens de rijtest werden de SDLP en de SDS gemeten als primaire eindpunten.
Direct na de rijtest gaven de deelnemers subjectief aan hoe zij vonden dat ze hadden
gereden en hoeveel mentale inspanning nodig was tijdens de rijtest.

3. Nog een 'sleep latency test'
4. Als laatste gaven zij nog een bloedsample af.

Resultaten

Eén deelnemer van de lorazepam groep is gestopt met de studie door ernstige symptomen
van sedatie. De SDLP was ernstig verhoogd na inname van lorazepam, de gemiddelde SDLP
na inname van lorazepam = 31,6 cm, na inname van placebo is de gemiddelde SDLP 21,6
cm. Ook wordt de SDLP groter naarmate een grotere afstand is afgelegd. Dit indiceert dat de
rijvaardigheid slechter was in de tweede helft van de rijtest ten opzichte van de eerste helft
van de rijtest.

In onderstaande figuur zijn de resultaten van de SDLP metingen weergegeven over de
afgelegde afstand in km (PB = placebo baseline, PT = placebo treatment, RIT = ritanserin en
LOR = lorazepam, bovenste lijnen met zwart vierkantjes).

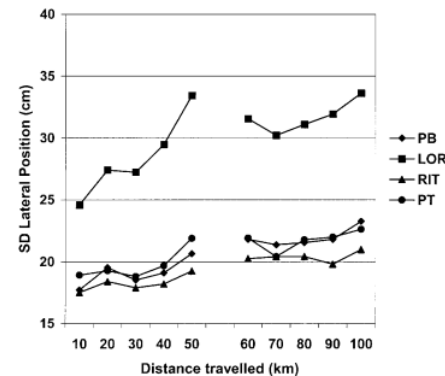


Fig. 1 Mean standard deviation of lateral position (SDLP) in each
treatment condition as a function of distance travelled. Breaks in
functions indicate the turn around point in the test circuit

In een eerdere studie van O Hanlon et al. 1986 is aangetoond dat een BAC van 0,5 promille,
0,8 promille en 1,0 promille geassocieerd waren met een verhoging van de SDLP van
respectievelijk 2,4, 4,1 en 5,3 centimeter. Hieruit kan afgeleid worden dat lorazepam een
verslechtering van de rijvaardigheid geeft welke gelijk is aan een BAC van meer dan 1,0
promille.

Ten opzichte van placebo is na inname van 1,5 mg lorazepam gezien dat er significant meer rijbaanoverschrijdingen werden gemaakt. Daarnaast werd na inname van 1.5 mg lorazepam gezien dat de variabiliteit in snelheid ten opzichte van placebo groter was ($p < 0.09$).

Lorazepam verminderde significant de subjectieve rijkwaliteit ten opzichte van placebo. Na inname van lorazepam gaven de deelnemers de hoogste hoeveelheid mentale inspanning die nodig was tijdens de rijtest.

Ook is gezien dat lorazepam de 'sleep latencies' significant verkortte, wat betekent dat lorazepam de slaperigheid overdag verhoogt. De resultaten van de sleep latency test voor en na de rijtest zijn weergegeven in figuur 2 hieronder (PB = placebo baseline, PT = placebo treatment, RIT = ritanserin en LOR = lorazepam).

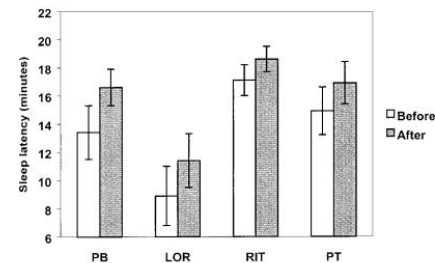


Fig. 2 Mean ($\pm$ SE) sleep latency (in minutes) before and after the driving test in each treatment condition

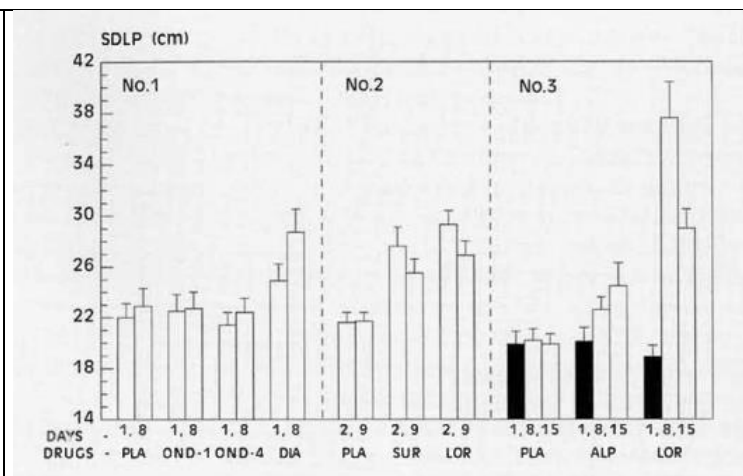
Conclusie van de auteur(s)

Na 7 dagen inname van lorazepam is een verslechtering van de rijvaardigheid (SDLP) en een toename in rijbaanoverschrijdingen gemeten. De deelnemers waren zich ervan bewust van deze verminderde rijvaardigheid (subjectieve meting). Deze resultaten laten zien dat een dosis van 3 mg lorazepam per dag de rijvaardigheid sterk kan verminderen en de neiging om in slaap te vallen verhoogt.

Opmerkingen KNMP

-

O'Hanlon JF 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;31:81-8. Dubbelblinde, gerandomiseerde studie.	<u>Deelnemers</u> <u>Experiment 2:</u> 18 gezonde vrijwilligers (leeftijd 22-34) <u>Experiment 3:</u> 56 patiënten met een angststoornis (leeftijd 24-64). <u>Medicatie</u> <u>Experiment 2:</u> 0.2 mg suriclone, 0.5 mg lorazepam of placebo, 3 keer per dag. <u>Experiment 3:</u> 50 mg alpidem, 2 mg lorazepam of placebo, 2 keer per dag. <u>Moment van meting</u> <u>Experiment 2:</u> 2-3 uur na de middagdoserings op dag 2 en dag 9. <u>Experiment 3:</u> 3-4 uur na de ochtenddosering op dag 8 en dag 15 van de behandeling.	<u>Studieopzet</u> Dit artikel bevat een samenvoeging van 3 experimenten. Hiervan zijn er 2 gedaan met lorazepam: experiment 2 en experiment 3. <u>Experiment 2</u> is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over studie waarin 18 gezonde vrijwilligers gedurende 8 dagen 3 maal daags 0.2 mg suriclone, 0.5 mg lorazepam of placebo krijgen. Elke behandelperiode duurde 9 dagen waarbij de eerste dosering op dag 1 om middernacht of 1 uur later werd gegeven. Een gestandaardiseerde rijtest is afgenomen 2-3 uur na de middag dosering op dag 2 en op dag 9. 15 minuten voor en na de rijtest namen de vrijwilligers deel aan een ander rijexamen waarbij zij een auto moeten volgen. Hierbij moet een constante snelheid t.o.v. het voorgaande voertuig zijn om een vaste afstand tot de auto te houden. Hierbij is de gemiddelde reactietijd op de vertraging van het voorgaande voertuig (RT) en standaardafwijking ten opzichte van de gemiddelde volgafstand (HWV) gemeten. <u>Experiment 3</u> is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, parallelle studie waarin 56 patiënten met een angststoornis (HARS score 18 of hoger en MADRS score 19 of lager). Deelnemers kregen medicatie volgens het volgende schema: - Dag 1 – 7 (ochtend): placebo 'run-in'. - Dag 7 (avond) – 15 (ochtend): 2 maal per dag 50 mg alpidem, 2 maal per dag 2 mg lorazepam of placebo. In totaal kregen 19 deelnemers alpidem, 18 deelnemers lorazepam en 19 deelnemers placebo. - Dag 15 (avond) – 21 (ochtend): placebo wash-out De rijvaardigheid van de deelnemers werd getest op dag 1, voorafgaand aan de run-in, en vervolgens 3-4 uur na de ochtend inname op dag 8 en dag 15 van de behandeling. <u>Resultaten</u> In experiment 3 wordt op dag één, 1-2 uur na inname van een eenmalige dosis van 2 mg lorazepam een toename in SDLP gemeten van ongeveer 18 cm t.o.v. placebo. Op dag 8 is de gemeten toename in SDLP ongeveer 10 cm t.o.v. placebo. In onderstaande figuur is de gemiddelde SDLP te zien op de eerste en laatste dag van de behandeling. Bij experiment 3 (No.3) is ook de meting voorafgaand aan de behandeling weergegeven (zwarte kolom). Experiment 1 = No.1; experiment 2 = No.2; experiment 3 = No.3.
---	--	---



In onderstaande tabel zijn de SDLP resultaten weergegeven op de eerste en laatste volledige behandeldag.

	Overall effect			Contrast with PLA			
	F	df	p	drug	F	df	p
<i>Experiment 2</i>							
Day 2	32.5	2,15	0.000	SUR	22.0	1,32	0.000
				LOR	37.4	1,32	0.000
Day 9	31.8	2,15	0.000	SUR	13.8	1,32	0.000
				LOR	24.9	1,32	0.000
<i>Experiment 3</i>							
Day 8-1	41.1	2,49	0.000	ALP	6.36	1,33	0.017
				LOR	52.3	1,32	0.000
Day 15-1	23.5	2,49	0.000	ALP	9.11	1,34	0.005
				LOR	58.3	1,32	0.000

Twee deelnemers uit de lorazepam groep hebben zich teruggetrokken uit de studie wegens bijwerkingen (misselijkheid en braken). Eén is gestopt voor de eerste test, de ander heeft wel de eerste test afgemaakt maar niet de tweede.

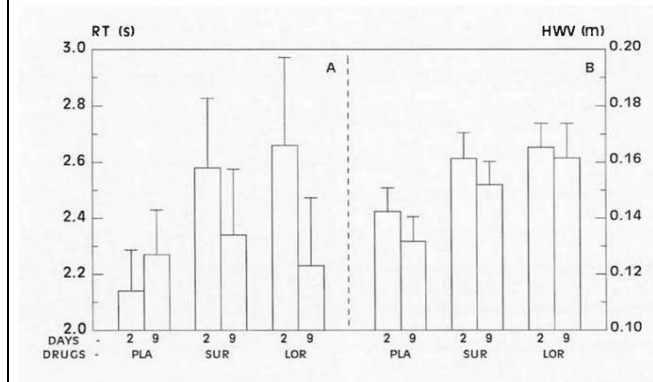
In experiment 2 hebben alle deelnemers de rijtest afgemaakt, echter 3 deelnemers (17%) van zowel de suriclone als de lorazepam groep hadden een SDLP boven de limiet van 35 cm. Dit gebeurde in de test na de eerste drie doseringen. In experiment 3 konden 9 deelnemers de eerste test na behandeling met 2 mg lorazepam 2 maal daags niet afmaken. 5 daarvan

hadden een SDLP boven de limiet van 35 cm. Daarnaast hadden nog 3 andere deelnemers een SDLP van meer dan 35 cm (samen 47%). Na een week gebruik van lorazepam waren er nog steeds 2 (12.5%) deelnemers die over de SDLP limiet zijn gegaan en 1 die de test niet af kon maken.

SDLP: 0.5 mg lorazepam 3 maal daags (experiment 2) zorgde voor een significante verhoging van de SDLP tijdens de meting op de eerste volledige behandeldag. De verhoging was minder tijdens de meting op de laatste volledige behandeldag maar wel nog significant. 2 mg lorazepam 2 maal daags (experiment 3) gaf een sterke verhoging van de SDLP tijdens de meting op de eerste volledige behandeldag. Tijdens de meting op de laatste behandeldag was deze verhoging minder, echter was de SDLP nog steeds verhoogd t.o.v. de baseline.

In experiment 2 is gevonden dat lorazepam een significant effect had op de gemiddelde reactietijd op de vertraging van het voorgaande voertuig (RT) en de standaardafwijking ten opzichte van de gemiddelde volgfstand (HWV).

In onderstaande figuur is de resultaten voor RT (figuur A) en HWV (figuur B) weergegeven voor de eerste en laatste volledige behandeldag in experiment 2. RT = reactie tijd tot de vertraging van het voorgaande voertuig, HWV = standaardafwijking ten opzichte van de gemiddelde volgfstand.



Opmerkingen KNMP

- Experiment 1 is niet opgenomen in deze samenvatting, omdat hierbij geen lorazepam als studiemedicatie werd gebruikt.
- Anno 2024 zijn suriclone en alpidem niet in Nederland in de handel (1).

(1) Informatorium Medicamentorum geraadpleegd op 29-03-2024.

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: • 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 16ob e 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. Advice your patient not to drive then.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Lorazepam Aurobindo 14-09-2023	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen 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. Relevante bijwerkingen Zeer vaak ($\geq 1/10$): vermoeidheid. Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): slaperigheid overdag, sufheid, duizeligheid, ataxie. Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$): verwardheid, verminderde oplettendheid, diplopie (dubbel zien), gezichtsstoornissen. Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): tijdelijke anterograde amnesie of geheugenstoornis, paradoxe reacties (zoals prikkelbaarheid, hallucinaties, psychosen).

SmPC Lorazepam Macure (oplossing voor injectie) 17-01-2024	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Net zoals alle patiënten die geneesmiddelen met een remmend effect op het centraal zenuwstelsel gebruiken, moeten patiënten die lorazepam gebruiken ervoor worden gewaarschuwd dat ze geen gevaarlijke machines mogen bedienen of voertuigen mogen besturen tot vaststaat dat ze niet slaperig of duizelig worden van lorazepam. Patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd gedurende 24 tot 48 uur na de toediening van lorazepam geen voertuigen te besturen of activiteiten te ondernemen waarbij aandacht is vereist. Een vermindering van de prestaties kan gedurende langere perioden blijven bestaan als gevolg van de hoge leeftijd van de patiënt, gelijktijdig gebruik van andere middelen, stress als gevolg van chirurgie of de algemene toestand van de patiënt. Relevante bijwerkingen Zeer vaak ($\geq 1/10$): vermoeidheid. Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): sedatie, sufheid, duizeligheid, ataxie. Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$): verwardheid, verminderde alertheid, diplopie (dubbel zien), visusstoornissen. Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): tijdelijke anterograde amnesie of geheugenstoornis, paradoxale reacties (zoals prikkelbaarheid, hallucinaties, psychosen).
--	--

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	13-06-2024