

# Beïnvloeding van de rijvaardigheid bij langdurig gebruik van ICADTS-categorie III geneesmiddelen

## Citation for published version (APA):

Verster, J. C., van de Loo, A. J. A. E., Ramaekers, J. G., Vermeeren, A., van der Sluiszen, N., Brookhuis, K. A., Veldstra, J. L., & van Dijken, J. H. (2016). *Beïnvloeding van de rijvaardigheid bij langdurig gebruik van ICADTS-categorie III geneesmiddelen*. Ministerie van Infrastructuur en Milieu.

## Document status and date:

Published: 01/12/2016

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# **Beïnvloeding van de rijvaardigheid bij langdurig gebruik van ICADTS-categorie III geneesmiddelen**

**01 - 12 - 2016**

**Opdrachtgever:**

**Ministerie van Infrastructuur en Milieu**

## **Onderzoekers**

### **Universiteit Utrecht**

Dr. J. C. Verster

Drs. A.J.A.E van de Loo

Faculteit Bètawetenschappen

Departement Farmaceutische Wetenschappen

Divisie Farmacologie

Universiteitsweg 99

3584 CG Utrecht

contactpersoon: j.c.verster@uu.nl

### **Universiteit Maastricht**

Prof. dr. J.G. Ramaekers

Dr. A. Vermeeren

Drs. N.N.J.J.M. van der Sluiszen

Faculteit der Psychologie en Neurowetenschappen

Vakgroep Neuropsychologie & Psychofarmacologie

Postbus 616

6200 MD Maastricht

contactpersoon:j.ramaekers@maastrichtuniversity.nl

### **Rijksuniversiteit Groningen**

Prof. dr. Karel A. Brookhuis

Dr. J.L. Veldstra

Drs. J.H. van Dijken

Faculteit Gedrags- en Maatschappijwetenschappen

Vakgroep Psychologie; Basiseenheid Klinische en Ontwikkelings-Neuropsychologie

Grote Kruisstraat 2/1

9712 TS Groningen

contactpersoon: k.a.brookhuis@rug.nl

# INHOUDSOPGAVE

<b>SAMENVATTING</b>	5
<b>1. ACHTERGROND</b>	8
<b>2. STUDIE OPZET</b>	11
<b>2.1 Procedure</b>	11
<i>2.1.1 deel 1: alcoholvalidatiestudie</i>	11
<i>2.1.2 deel 2: patiëntenstudie</i>	12
<b>2.2 Ethische toestemming</b>	13
<b>2.3 Werving van deelnemers</b>	13
<b>2.4 In- en exclusiecriteria</b>	14
<b>2.5 Trainingsdag</b>	14
<b>2.6 Testdag</b>	15
<b>2.7 Afgenomen testen</b>	15
<i>2.7.1 Snelwegrit</i>	15
<i>2.7.2 Rijsimulator testen</i>	17
<i>2.7.3 Neuropsychologische testen</i>	18
<i>2.7.4 Visuele vermogens</i>	21
<i>2.7.5 Vragenlijsten</i>	21
<b>2.8 Statistische analyse</b>	22
<i>2.8.1 Deel 1: alcoholvalidatiestudie</i>	22
<i>2.8.2 Deel 2: patiëntenstudie</i>	22
<b>2.9 Bepaling van de rijgeschiktheid van patiënten</b>	23
<b>3. RESULTATEN</b>	25
<b>3.1 Deel 1: alcoholvalidatiestudie</b>	25
<i>3.1.1 Deelnemers</i>	25
<i>3.1.2 Alcoholtoediening</i>	25
<i>3.1.3 Snelwegrit</i>	25
<i>3.1.4 Rijsimulator</i>	26
<i>3.1.5 Neuropsychologische testen</i>	27
<b>3.2 Deel 2: patiëntenstudie</b>	28
<i>3.2.1 Deelnemers</i>	28
<i>3.2.2. Rijtest op de weg</i>	29

<i>3.2.3 Rijsimulatortesten</i>	31
<i>3.2.4 Neuropsychologische testen</i>	34
<b>4. DISCUSSIE</b>	37
<b>Referenties</b>	42
APPENDIX A: ICADTS Categorie III geneesmiddelen	46
APPENDIX B: Uitkomsten covariaten analyses	48
APPENDIX C: Uitkomsten neuropsychologische taken patiënten- studie	50
APPENDIX D: Uitkomsten rijsimulator testen bij patiëntengroepen	58
APPENDIX E: Dosering van cat. III middelen per onderzochte patiëntengroep	66

## SAMENVATTING

De Nederlandse rijgeschiktheidsbeoordeling bij gebruik van potentieel rijgevaarlijke geneesmiddelen, bij wet geregeld in REG2000 (Regeling Eisen Geschiktheid 2000), verwijst naar de classificatie van The International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS). Geneesmiddelen worden ingedeeld in categorie I (geen of weinig negatieve invloed), categorie II (licht tot matig negatieve invloed), en categorie III (ernstige of potentieel gevaarlijke invloed). REG2000:

Categorie	Omschrijving effect	Vergelijkbaar bloedalcoholgehalte
I	geen of weinig negatieve invloed	< 0.5 promille
II	licht tot matig negatieve invloed	0.5 - 0.8 promille
III	ernstige of potentieel gevaarlijke invloed	> 0.8 promille

Doel van het onderzoek beschreven in dit rapport is onderbouwd vast te stellen of er bij langdurig gebruik van ICADTS-categorie III geneesmiddelen nog meetbare beïnvloeding van de rijvaardigheid is. Hiertoe is op drie manieren de rijvaardigheid getest, te weten door middel van neuropsychologische testen, rijsimulator testen en een rijtest op de weg. Er werden patiënten getest die minstens zes maanden middelen uit de meest gebruikte geneesmiddelgroepen gebruikten, te weten: hypnotica (slaapmiddelen), anxiolytica (angstremmers), en antidepressiva (middelen ter bestrijding van depressie), in therapeutische doseringen. Per medicijnklasse zijn twee gebruiksduren onderscheiden namelijk: meer dan een half jaar, maar minder dan drie jaar en meer dan drie jaar (bij constante doseringen). De patiënten binnen elke geneesmiddelengroep zijn zoveel mogelijk op leeftijd, geslacht en rijervaring gematched met gezonde controles.

De klinische relevantie van de effecten die chronisch gebruik van hypnotica, anxiolytica en antidepressiva, uit de ICADTS-categorie III, op de rijvaardigheid hebben werd vastgesteld door het gemiddelde verschil in prestaties tussen medicijn- en controlegroep te vergelijken met de verslechtering op de prestaties bij proefpersonen die onder invloed verkeerden van een bloed alcohol concentratie (BAC) van 0.05% -de wettelijk toegestane hoeveelheid alcohol waarmee men de weg nog op mag in Nederland. Dit rapport beschrijft daarom twee studies; de eerste studie betreft een zogenaamde

alcoholvalidatiestudie waarin vastgesteld wordt welke testen sensitief zijn voor de effecten van een BAC van 0.05% en als vergelijkingsmaat kunnen dienen voor de tweede studie: de patiëntenstudie. Uit de alcoholvalidatiestudie bleek dat slechts een deel van de neuropsychologische testen sensitief waren voor de effecten van alcohol (BAC 0.05%), te weten de vigilantietaak (PVT) en een aantal reactietijdtaken.

In zowel de simulator als op de weg was de SDLP (slingergedrag) de meest sensitieve maat voor het aantonen van effecten van alcohol. De SDLP op de weg is als primaire maat gekozen om de rijvaardigheid van patiëntengroepen te beoordelen. Het criterium voor klinische relevantie dat hierbij hoort is een toename in SDLP van +2.5 cm.

Uit de patiëntenstudie kwam naar voren dat patiënten die hypnotica gebruiken slechter presteerden op de slingermaat SDLP dan hun controles tijdens de snelwegrit op de openbare weg. Daarnaast bleken hun prestaties vergelijkbaar of slechter dan die worden waargenomen bij een BAC van 0.05%. De invloed van hypnotica was echter alleen meetbaar bij patiënten die langer dan 6 maanden maar korter dan 3 jaar aaneengesloten gebruiken, en niet bij patiënten die langer dan 3 jaar gebruiken.

Bij patiënten die korter dan 3 jaar antidepressiva gebruiken constateerden we een toename in hun slingergedrag (SDLP) tijdens de snelwegrit, vergelijkbaar met slingergedrag tijdens het rijden met een BAC van 0.05%. Prestaties in de snelwegrit van patiënten die langer dan 3 jaar antidepressiva gebruiken verschilden niet met die van de controles.

De groep patiënten die anxiolytica gebruiken en de groep die meerdere ICADTS III geneesmiddelen slikken vertoonden veel variatie in hun individuele prestaties op de snelwegrit. Deze grote individuele spreiding zorgde voor een breed betrouwbaarheidsinterval rond de gemiddelde toename in SDLP in deze patiëntgroepen waarin zowel het nul- als het alcoholcriterium zijn opgenomen. Daardoor is het niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen over de rijvaardigheid van deze patiënten als groep. Sommige patiënten laten tekenen van medicatiebeïnvloeding zien, anderen weer niet.

Resultaten van de secundaire variabelen uit de neuropsychologische taken ondersteunden de bevindingen met de primaire maat uit de snelwegrit. Daarnaast lieten een aantal neuropsychologische testen ook een significante toename zien in reactietijd

en een significante afname van aandacht in langdurige gebruikers van hypnotica. In de groep langdurige antidepressiva gebruikers, lieten de neuropsychologische taken alleen niet significante afnames zien in aandacht en reactietijd. Voor sommige parameters was deze afname echter ook niet significant verschillend van het alcohol criterium.

De rijsimulatorgegevens lieten geen significante verschillen zien tussen patiënten en controles, maar wel veel individuele spreiding. Het betrouwbaarheidsinterval rond de gemiddelde afnames in rijprestaties van patiënten omvatte daardoor zowel het nul- als het alcoholcriterium in alle (sub)groepen waardoor een eenduidige uitspraak over hun rijgeschiktheid niet mogelijk is.

Samengevat kan worden gesteld dat in alle patiëntengroepen beïnvloeding van de rijvaardigheid is vastgesteld die de huidige classificatie van deze medicijn groepen in ICADTS III categorie rechtvaardigd. Echter, de resultaten laten ook zien dat langdurig gebruik (> 3 jaar) van hypnotica of antidepressiva geen invloed meer heeft op rijvaardigheid zoals gemeten op de openbare weg. Bij deze subgroepen van patiënten werd alleen significante verslechtering gevonden op een klein aantal secundaire neuropsychologische taken zoals reactietijd- en aandachtstesten en/of grote individuele spreiding in de rijsimulatortesten. Op basis van deze gegevens adviseren wij om langdurig gebruik van antidepressiva en hypnotica op te nemen in categorie II van het ICADTS classificatiesysteem en niet langer in categorie III.

Op basis van de huidige studie gegevens komen wij tot de volgende adviezen ten aanzien van de indeling van de verschillende medicatiegroepen:

<b>Geneesmiddelengroep</b>	<b>Toename SDLP (snelwegrit)</b>	<b>Aanbeveling</b>
Anxiolytica	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III
Antidepressiva kort	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III
Antidepressiva lang	95% C.I. beneden BAC 0.05%	Categorie II
Hypnotica kort	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III
Hypnotica lang	95% C.I. beneden BAC 0.05%	Categorie II
Multi-gebruik	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III



## 1. ACHTERGROND

De Nederlandse rijgeschiktheidsbeoordeling bij gebruik van potentieel rijgevaarlijke geneesmiddelen, bij wet geregeld in REG2000 (Regeling Eisen Geschiktheid 2000), verwijst naar de classificatie van The International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS). Geneesmiddelen worden ingedeeld in categorie I (geen of weinig negatieve invloed), categorie II (licht tot matig negatieve invloed), en categorie III (ernstige of potentieel gevaarlijke invloed) (zie tabel 1). Deze classificatie is vooral gebaseerd op dubbelblind onderzoek bij gezonde proefpersonen die de middelen eenmalig of maar kort gebruiken. Het is echter onvoldoende bekend wat de alledaagse effecten zijn bij chronisch gebruik van deze medicijnen.

Categorie	Omschrijving effect	Vergelijkbaar bloedalcoholgehalte
I	geen of weinig negatieve invloed	< 0.5 promille
II	licht tot matig negatieve invloed	0.5 - 0.8 promille
III	ernstige of potentieel gevaarlijke invloed	> 0.8 promille

Dit rapport beschrijft de resultaten van onderzoek naar de effecten van chronisch gebruik van hypnotica (slaapmiddelen), anxiolytica (angstremmers) en antidepressiva (middelen ter bestrijding van depressie), uit de ICADTS-categorie III, op de rijvaardigheid, uitgevoerd door de universiteiten van Utrecht, Maastricht, en Groningen.

Nederland telt een groot aantal chronische gebruikers van ICADTS-categorie III geneesmiddelen. Schattingen laten zien dat bijna 1 miljoen Nederlanders antidepressiva gebruiken, en meer dan 10% van de bevolking hypnotica en/of anxiolytica (Stichting Farmaceutische Kentallen 2011, Nationale Drug Monitor 2011). Deze geneesmiddelen worden door 41% van de gebruikers tot 65 jaar dagelijks of bijna dagelijks gebruikt (Nationale Drug Monitor 2011). Het is aannemelijk dat het grootste deel van deze patiënten ook autorijdt. Daarnaast is bekend dat het gebruik van hypnotica en anxiolytica toeneemt met de leeftijd. Aangezien er bij ouderen sprake is van toenemend rijbewijsbezit

en autogebruik wordt de vraag in hoeverre de rijvaardigheid aangetast is bij chronisch gebruik van deze groep geneesmiddelen alleen maar relevanter (SWOV Factsheet ouderen in het verkeer, 2012).

In de praktijk wordt aangenomen dat tolerantie optreedt bij langdurig gebruik van geneesmiddelen en dat de nadelige effecten op de rijvaardigheid dan minder of afwezig zijn. Dit heeft ertoe geleid dat in de REG 2000 van het Ministerie van Infrastructuur & Milieu enkele uitzonderingen zijn gemaakt, zoals bij epilepsie en depressie waarbij chronische gebruikers van groep III medicatie onder bepaalde voorwaarden wel rijgeschikt kunnen worden verklaard. In het geval van depressie is de voorwaarde dat het middel langer dan drie jaar gebruikt wordt en dat er een positief rapport is over de rijgeschiktheid, gebaseerd op rijimulatoronderzoek bij een universitair onderzoeksinstituut. In het geval van epilepsie is de voorwaarde dat het middel langer dan een jaar gebruikt wordt, en de patiënt in dat jaar convulsievrij was.

Op basis van de wetenschappelijke literatuur is het niet mogelijk concrete grenswaarden en algemene normen te formuleren over langdurig geneesmiddelgebruik en rijvaardigheid. De benodigde wetenschappelijke onderzoeken hiertoe ontbreken. Het kunnen vaststellen of en wanneer een patiënt rijgeschikt is ondanks het gebruik van categorie III geneesmiddelen, heeft grote sociale en economische voordelen, enerzijds voor de gebruiker die dan weer volledig mobiel is, anderzijds voor de arbeidsmarkt vanwege een bredere inzetbaarheid van de gebruiker.

Er zijn momenteel veel praktijkvoorbeelden van beroepschauffeurs die door het gebruik van ICADTS-categorie III geneesmiddelen hun beroep niet meer mogen uitoefenen. De vraag is of dit terecht is, temeer daar de wetenschappelijke basis voor de huidige regelingen ten aanzien van chronisch geneesmiddelgebruik grotendeels ontbreekt. Het hier voorgestelde onderzoek levert algemene normen en grenswaarden aangaande chronisch gebruik van geneesmiddelen en rijgeschiktheid, en kan zo de basis vormen voor wetenschappelijk onderbouwde regelgeving ten aanzien van de chronisch meest gebruikte geneesmiddelgroepen; antidepressiva, hypnotica en anxiolytica.

Doel is om op basis van de resultaten van dit onderzoek onderbouwd vast te stellen of er bij langdurig gebruik van genoemde ICADTS-categorie III geneesmiddelen nog meetbare beïnvloeding van de rijvaardigheid is. Hiertoe worden de effecten van

geneesmiddelen op rijvaardigheid vergeleken met de effecten op de rijvaardigheid bij proefpersonen die rijden onder invloed van een BAC van 0.05%, de wettelijke grens voor verkeersdeelname in Nederland. De beoogde grenswaarde wordt vastgesteld met een gestandaardiseerde snelwegrit in de echte wereld waarmee de validiteit en generaliseerbaarheid is verzekerd (O'Hanlon, 1984, Ramaekers et al., 2012).

Dit onderzoek bestaat daarom uit twee delen. Het eerste deel van het onderzoek betreft een alcoholvalidatiestudie waarin vastgesteld wordt welke testen sensitief zijn voor de effecten van alcohol bij een BAC van 0.05%. Het tweede deel betreft de patiëntenstudie waarin de effecten van genoemde ICADTS-categorie III geneesmiddelen op de geselecteerde sensitieve testen worden gemeten.

Een op basis van de wetenschappelijke literatuur samengestelde valide testbatterij werd gebruikt om op groepsniveau grenswaarden te bepalen voor de meest gebruikte ICADTS-categorie III geneesmiddelen. De onderzoeksvraag maakte een brede aanpak noodzakelijk om alle relevante psychologische domeinen die een rol spelen bij rijvaardigheid te meten. Daarom zijn er neuropsychologische en simulatortesten geselecteerd om de volgende vaardigheidsaspecten te meten: aandacht, perceptie, reactiesnelheid, risicogedrag, psychomotoriek, executief functioneren en vigilantie. Separaat is de gestandaardiseerde snelwegrit uitgevoerd om de validiteit en generaliseerbaarheid van het laboratoriumonderzoek te borgen (Ramaeker et al. 2012).

Alle testen werden zowel in de alcohol- als in de patiëntenstudie afgenomen, maar de mate van beïnvloeding van de rijvaardigheid bij chronisch medicijngebruik werd gebaseerd op die testen die in de alcoholvalidatiestudie een significante verslechtering lieten zien na consumptie van alcohol. De alcoholvalidatie studie (deel 1) heeft dus als doel om grenswaarden te formuleren op basis waarvan kan worden vastgesteld of een verandering in rijvaardigheid onder invloed van geneesmiddelen van klinische betekenis is voor de verkeersveiligheid van de patiënten (deel 2). Wanneer een verandering in één van de onderzoeksparameters groter of gelijk is aan een verandering onder invloed van een bloed alcohol concentratie van 0.05 %, wordt geconcludeerd dat er sprake is van een klinisch significante verandering die de rijvaardigheid negatief beïnvloedt.

## 2. STUDIE OPZET

Om de twee studies zo vergelijkbaar mogelijk te houden hadden de alcoholvalidatiestudie en de patiëntenstudie zoveel mogelijk dezelfde opzet. Er waren echter ook verschillen tussen beide studies omdat zij een verschillend doel hadden. We beschrijven eerst de procedures van de beide studies omdat deze verschillend zijn, daarna beschrijven we de rest van de studieopzet die voor beide studies gelijk is. Als laatste beschrijven we de procedures voor de statistische analyses voor beide studies.

### 2.1 Procedure

#### 2.1.1 Deel 1: alcoholvalidatiestudie

Primair doel van de alcoholvalidatiestudie was om onderbouwde grenswaarden vast te stellen voor testen die gebruikt worden om te evalueren of veranderingen in de rijvaardigheid onder invloed van ICADTS III geneesmiddelen van klinische betekenis zijn voor de verkeersveiligheid van de patiënten. In de definitieve testbatterij worden alleen testen geïncorporeerd waarop in dit onderzoek een significant verschil tussen de alcohol en placebo conditie wordt aangetoond bij een Bloed Alcohol Concentratie (BAC) van 0.05%. Na een trainingsdag, volgt er een dubbelblind, placebo gecontroleerd, gerandomiseerd cross-over onderzoek met twee testdagen, waarop alcohol (BAC 0.05 %) of placebo-alcohol wordt toegediend (zie tabel 2 voor een overzicht van de testdag).

Een mengsel van alcohol (Ethanol 96%) en jus d'orange werd toegediend om een BAC van 0.05% te bereiken bij aanvang van de testen. De vereiste hoeveelheid alcohol die hiervoor nodig is, is afhankelijk van het geslacht en gewicht van het individu. De exacte hoeveelheid alcohol werd berekend door toepassing van een verbeterde versie van de "Widmark formule" (Widmark, 1932, Vollrath, 2000), waarbij men rekening houdt met geslacht en gewicht van de drinker. De alcohol werd gemixt met de jus d'orange tot een volume van 250 ml. Om de toediening te blinderen, werd voor de alcohol-placebo hetzelfde volume jus d'orange gebruikt en gearomatiseerd met enkele druppels vernevelde alcohol (Brumback, Cao en King, 2007). Omdat gedurende de testdag de BAC daalt, werden separaat op vooraf bepaalde momenten bolussen (lage doseringen alcohol)

toegediend ten einde voor de vervolgtesten wederom de gewenste BAC van 0.05% te bereiken.

Activiteit		Duur
Ontvangst/checks	Cafeïne, drugs, zwangerschap, alcohol, slaapkwaliteit (d.m.v. Groningen Slaapkwaliteit schaal)	15 min.
Toediening alcohol bolus of alcohol placebo	Adem alcohol testen	30 min.
Neuropsychologische testen inclusief pauze (en toediening alcohol indien nodig)	Trailmaking A en B	5 min.
	Digit Symbol Substitution Task	5 min.
	Adaptive Tachistoscopic Traffic Perception Task	10 min.
	Reaction Test	10 min.
	Determination Test	10 min.
	Pauze (standaard maaltijd) en adem alcohol testen	15 min.
	Vienna Risk-Taking Test Traffic	18 min.
	Psychomotor Vigilance Task	10 min.
Toediening alcohol bolus of alcohol placebo	Adem alcohol testen	5 min.
Rijsimulator	Swing drive	75 min.
	Intersections	
	Merging	
	Vigilantierit	
	Rijsimulatorziekte vragenlijst	
	Totaal	208 min.

**Tabel 2.** Overzicht van de testdag van de alcoholvalidatiestudie.

### 2.1.2 Deel 2: patiëntenstudie

Er werd naar gestreefd om voor elk van de drie geneesmiddelengroepen (hypnotica, anxiolytica, en antidepressiva) 40 patiënten te includeren. De patiënten binnen elke geneesmiddelengroep werden op leeftijd, geslacht en rijervaring gematched met gezonde controles. Per medicijnklasse werden twee gebruiksduren onderscheiden, namelijk (1) meer dan een half jaar maar minder dan drie jaar, en (2) meer dan drie jaar. Een overzicht van de onderzochte ICADTS Categorie III geneesmiddelen is weergegeven in Appendix A. Het onderzoek bestond voor elke deelnemer uit een trainingsdag en een testdag (zie tabel 3 voor een overzicht van de testdag).

Activiteit		Duur
Ontvangst/checks	Cafeïne, drugs, alcohol, slaapkwiteit (d.m.v. Groningen Slaapkwiteit schaal)	15 min.
Neuropsychologische testen inclusief pauze	Trailmaking A en B	5 min.
	Digit Symbol Substitution Task	5 min.
	Adaptive Tachistoscopic Traffic Perception Task	10 min.
	Reaction Test	10 min.
	Determination Test	10 min.
	Pauze	15 min.
	Vienna Risk-Taking Test Traffic	18 min.
	Psychomotor Vigilance Task	10 min.
Snelwegrit inclusief pauze	Transport naar snelweg	30 min.
	Snelwegrit	60 min.
	Transport naar testcentrum	30 min.
	Pauze (standaard maaltijd)	15 min.
Rijsimulator	Swing drive	75 min.
	Intersections	
	Merging	
	Pauze	
	Vigilantierit	
	Rijsimulatorziekte vragenlijst	
	Totaal	343 min.

**Tabel 3.** Overzicht van de testdag van de patiëntenstudie.

## 2.2 Ethische toestemming

Toestemming voor uitvoering van beide studies werd verkregen van de onafhankelijke medisch-ethische toetsingscommissie van het Academisch ziekenhuis Maastricht en de Universiteit Maastricht (METC azM/UM). De studies zijn uitgevoerd volgens de principes vastgelegd in de Declaratie van Helsinki (vastgesteld door de 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, Juni 1964; geamendeerd door de 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, Oktober 2013) en in overeenstemming met de Medical Research Involving Human Subjects Act zoals vastgelegd in de Nederlandse wet (WMO).

## 2.3 Werving van deelnemers

Gezonde controle proefpersonen en proefpersonen voor de alcoholvalidatiestudie werden geworven door middel van flyers (bij artsen en apothekers), advertenties in landelijke en regionale dagbladen en de speciaal voor dit onderzoek gemaakte website "Onderzoek rijgeschiktheid".

## 2.4 In -en exclusiecriteria

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek moesten proefpersonen aan de volgende criteria voldoen:

- Leeftijd van 21 tot en met 75 jaar.
- Een lichaamsgewicht in de gezonde normale range (= BMI tussen 17 en 35 m<sup>2</sup>/kg);
- Minimaal 3 jaar in het bezit van een geldig rijbewijs
- Regelmatig rijden
- Voldoende gezichtsscherpte (gedefinieerd als een score van minimaal 0,5 op de Snellenkaart)

Proefpersonen werden van deelname uitgesloten bij:

- Aanwezigheid van een neurologische aandoening (bijvoorbeeld: Ziekte van Alzheimer, Ziekte van Parkinson, slaapstoornissen anders dan insomnie)
- Gebruik van ICATDS-categorie II geneesmiddelen die de rijvaardigheid beïnvloeden. (Categorie 0 en I-geneesmiddelen zijn toegestaan)
- Drugsgebruik
- Overmatig alcoholgebruik (gedefinieerd als > 21 glazen alcohol/week)
- Roken van gemiddeld > 10 sigaretten/dag bij controle proefpersonen in de medicijnstudie en proefpersonen in de alcoholvalidatiestudie
- Roken van > 20 sigaretten per dag voor patiënten in de medicijnstudie.

## 2.5 Trainingsdag

Tijdens de trainingsdag werd een check uitgevoerd van de in- en exclusiecriteria, en enkele vragenlijsten werden ingevuld (de Beck Depression Inventory, the Pittsburgh Sleep Quality Index, RT-18 en de State-Trait Anxiety Inventory). Daarna werden de proefpersonen vertrouwd gemaakt met alle neuropsychologische testen, de testen in de rij simulator en de snelwegrit. Deze trainingsdag had dezelfde opzet als de testdagen en duurde net als de testdagen ongeveer 5 uur.

## **2.6 Testdag**

Voor de testdag kwamen deelnemers op eigen gelegenheid naar het testcentrum in Groningen, Utrecht, of Maastricht. Om ervoor te zorgen dat alle deelnemers onder zoveel mogelijk identieke omstandigheden getest werden, dienden ze zich te houden aan de volgende leefregels:

- Op een testdag mochten de deelnemers geen cafeïne houdende dranken gebruiken vanaf opstaan tot aan het einde van de testdag (dit werd voor het begin van een testdag nagevraagd).
- Vanaf 24 uur voorafgaand aan de testdag mocht er geen alcohol gebruikt worden (voor het begin van de testdag werd dit gecontroleerd d.m.v. een ademanalyseapparaat).
- In de week voorafgaand aan de testdag dienden de deelnemers te zorgen voor een normaal slaappatroon. Hoe men de nacht voorafgaand aan de testdag geslapen had werd geregistreerd d.m.v. de Groninger Slaapkwaliteitsschaal.
- Deelnemers mochten geen illegale drugs gebruiken gedurende hun deelname aan het onderzoek. Drugsgebruik werd aan het begin van de testdag gecontroleerd m.b.v. een urine drugstest.
- Voorafgaand aan en gedurende de testdag mocht er door gezonde vrijwilligers (deel 1) en gezonde controles (deel 2) niet gerookt worden. Patiënten mochten op gezette tijden een sigaret roken.

## **2.7 Afgenomen testen**

Rijvaardigheid werd getest door middel van een rijtest op de openbare weg, rijsimulator testen en neuropsychologische testen. De rijtest op de weg leverde de primaire onderzoeksvariabele voor dit onderzoek. Alle andere testen leverden aanvullende, secundaire onderzoeksvariabelen.

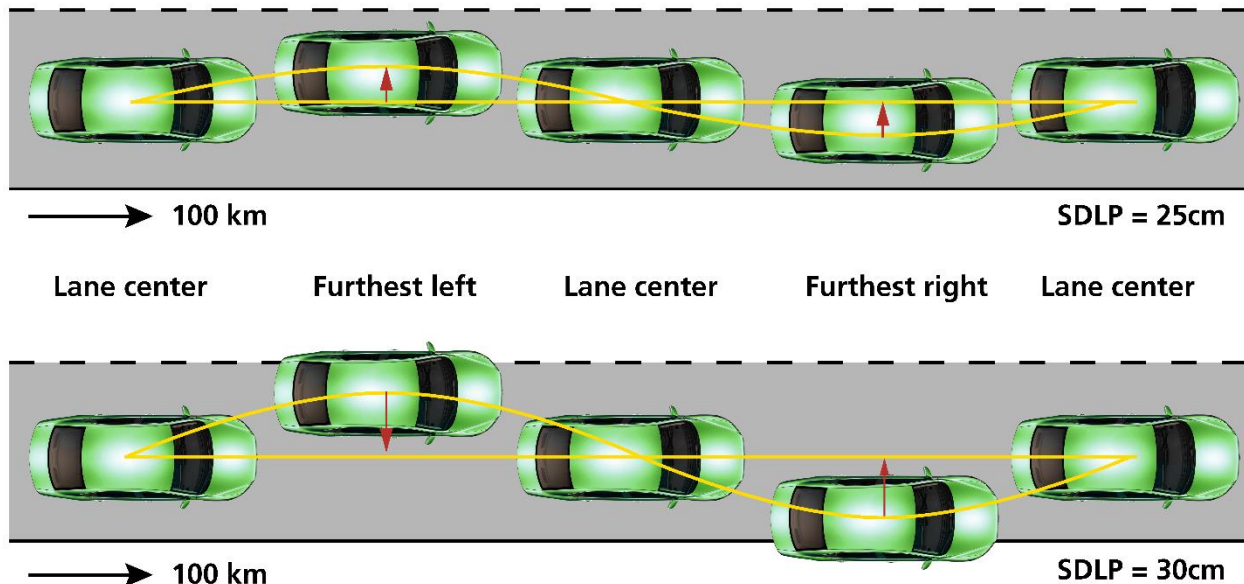
### *2.7.1 Snelwegrit*

De snelwegrit is een gestandaardiseerde 100 km rijtest op de snelweg, zoals beschreven door O'Hanlon (1984) en Verster en Roth (2011). Tijdens een rit van 2 x 50 km op een autosnelweg in het normale verkeer wordt de bestuurder geïnstrueerd om met een constante snelheid en rechte koers op de rechter weghelft te blijven rijden met een



snelheid van 95 km/u. De snelwegritten van de Universiteit Maastricht zijn verreden op de A2. Het start- en eindpunt is bij hectometerpaal 253.6. Het keerpunt is bij de afslag “Kelpen-Oler” (hectometerpaal 206.6). De snelwegritten van de Universiteit Utrecht hebben plaats gevonden op A12 (tussen Utrecht en Arnhem). Het start- en eindpunt is bij hectometerpaal 65. Het keerpunt is bij afrit 26 (Noord Arnhem). Tenslotte vonden de snelwegritten van de Rijsuniversiteit Groningen plaats op de A7 (tussen Groningen en Bad Nieuweschans). Start- en eindpunt is de oprit “Stadspark / Laan Corpus den Hoorn). Keerpunt is Bad Nieuweschans. Tijdens de rit mag ingehaald worden als er een langzamer rijdende voorligger is maar daarna moet direct teruggekeerd worden naar de rechterbaan. Een camera die aan de achterkant op het dak van auto is gemonteerd meet continu de afstand tussen de auto en de middenlijn van de weg. Dit signaal wordt opgeslagen in een computerfile voor latere bewerking en analyse. Het offline editten van de data omvat het markeren van alle datapunten die niet in de latere berekening van de uitkomstmaten mee genomen dienen te worden. Het gaat hierbij o.a. om verstoringen van het signaal, inhaalmanoeuvres en keerpunten. De overgebleven datapunten worden gebruikt voor het berekenen van gemiddeldes en varianties voor laterale positie en snelheid. Standard Deviatie van Laterale Positie (SDLP in centimeters) is de primaire uitkomstmaat van deze test (zie figuur 1). De Standaard Deviatie van Snelheid (SDS) is de secundaire uitkomstmaat. Er wordt gebruik gemaakt van een auto met dubbele bediening en de bestuurder wordt vergezeld door een rijinstructeur die kan ingrijpen als het naar zijn mening niet meer verantwoord is dat de bestuurder doorrijdt. Deze test duurt ongeveer 1 uur.

## Standard Deviation of Lateral Position (SDLP)



**Figuur 1. Illustratie van de meting van de Standaard Deviatie van de Laterale Positie (SDLP) in twee verschillende situaties.**

### 2.7.2 Rijsimulator testen

Er wordt gebruik gemaakt van een rijsimulatoropstelling van STsoftware (<http://www.stsoftware.nl/>), type Jentig50. Gedurende ongeveer een uur worden vier simulatortesten uitgevoerd.

Swingdrive – In deze rit moet de auto over een bochtige weg gestuurd worden waarbij de opdracht is zo goed mogelijk in het midden van de eigen rechter wegheft te blijven. Bij deze rit kiest de persoon zelf de snelheid onder twee instructies; een normaal tempo en een tempo bij haast. Afhankelijke variabelen hierbij zijn de gemiddelde laterale positie (LP), de standaarddeviatie van de laterale positie (SDLP) de zelf gekozen snelheid in de haast conditie, de standaarddeviatie van de snelheid (SDS) en het aantal overschrijdingen van de middenlijn.

Intersections – In deze rit gaat het om het toepassen van de voorrangregels op verschillende soorten kruisingen. Daarnaast bestaan er een tweetal situaties waarin

plotseling geremd moet worden; een verkeerslicht dat op rood springt en een auto die opeens wegrijdt van een parkeerplaats. De afhankelijke variabelen zijn hier de remreactietijd (in seconden) bij beide onverwachte situaties.

Merging – Deze rit begint met het invoegen op een snelweg met twee rijstroken, waar op dat moment redelijk veel ander verkeer rijdt. Daarna krijgt men de instructie om in te gaan halen. Even voor de eerste afrit krijgt men de instructie om de snelweg te verlaten en de auto te stoppen. In deze rit ligt de nadruk op gap-acceptance en het aanpassen van de snelheid aan de situatie. De afhankelijke variabele is hier gebaseerd op het mogelijke verkeersconflicten en ongevallen, doordat iemand te dicht op een voorligger of achterligger komt. De time to collision is de afhankelijke variabele.

Vigilantie – Gedurende 25 minuten rijdt de deelnemer op een rechte tweebaans autoweg met een aangegeven snelheid van 100 km/uur. Standaard Deviatie van de Laterale Positie (SDLP) gemeten in cm is de belangrijkste uitkomstmaat. Daarnaast wordt snelheid en de Standaard Deviatie van de Snelheid (SDS) gemeten.

### *2.7.3 Neuropsychologische testen*

Trailmaking A en B (TMT) – De TMT is een pen-en-papier test waarmee selectieve - en verdeelde aandacht en executieve functies worden gemeten (Reitan & Wolfson 1985). De test bestaat uit 2 onderdelen. Bij deel A is het de bedoeling dat zo snel mogelijk 25 cirkels met daarin de cijfers 1 t/m 25 in oplopende volgorde met elkaar worden verbonden d.m.v. het trekken van een lijn tussen deze cirkels. Bij deel B moet op dezelfde manier een lijn getrokken worden tussen 25 cirkels. Alleen staan er nu zowel cijfers als letters in de cirkels die op de volgende manier verbonden dienen te worden: 1-A-2-B-3-C enz.

De uitkomstmaat van zowel deel A als B is het aantal seconden dat de proefpersoon erover doet om de test te voltooien en het aantal fouten dat gemaakt wordt.

Digit Symbol Substitution Taak (DSST) – De DSST meet executieve aandacht en verwerkingssnelheid (McLeod et al. 1982). Het is een pen-en-papier test waarbij de proefpersoon een papier krijgt waarop bovenaan de cijfers 1 t/m 9 met een bijbehorend

symbool staan vermeld. Daaronder staan rijen met vakjes met daarin de cijfers 1 t/m 9 in willekeurige volgorde. Het is de taak van de vrijwilliger om binnen 90 sec. zoveel mogelijk juiste symbolen bij de cijfers in te vullen. De uitkomstmaat is het aantal juist ingevulde symbolen.

*Adaptive Tachistoscopic Traffic Perception Test (ATAVT)* – De ATAVT (Schuhfried, 2009) is een computertest bedoeld om visuele vaardigheden en het verkrijgen van overzicht te testen. De ATAVT test daarbij ook de oriëntatie van de proefpersoon en de snelheid van waarneming. De ATAVT bestaat uit het presenteren van een aantal foto's van verkeerssituaties voor een zeer korte tijd. Daarna dient de proefpersoon aan te geven wat hij op de foto gezien heeft: auto's, fietsers, voetgangers, verkeersborden en/of verkeerslichten. De test is adaptief, dit wil zeggen dat de moeilijkheid van de items wordt aangepast aan de vaardigheden van de proefpersoon. De belangrijkste variabele van deze test is de vaardigheid: het aantal correcte antwoorden. Daarnaast kan de totale werktijd worden gebruikt.

*Determination Test (DT/S1)* – De DT (Neuwirth & Benesch, 2007) is ontwikkeld om het reactievermogen onder stress te testen. De test meet een combinatie van stresstolerantie, verdeelde aandacht, mentale flexibiliteit en reactietijd. Dit wordt gedaan door het aanbieden van een aantal stimuli waarop op verschillende manieren gereageerd dient te worden:

- gekleurde stip (wit, geel, rood, groen, blauw): de reactie bestaat uit het drukken op een knop in de overeenkomstige kleur.
- auditief signaal (hoog of laag): de reactie bestaat uit het drukken op een zwarte of grijze knop die hoog of laag in het toetsenbord gepositioneerd is.
- voetsignaal (rechts en links een wit rechthoekig vlak): de reactie bestaat uit het met de rechter- of linkervoet op het overeenkomstige pedaal trappen.

De test is adaptief. D.w.z. dat de snelheid waarmee de stimuli worden gepresenteerd, wordt aangepast aan de reactiesnelheid van de proefpersoon. Stress wordt veroorzaakt door de stimuli in een snelheid aan te bieden waarop de proefpersoon net geen optimale respons kan geven.

Reaction Test (RT/ S1, S2, S3) – Bij deze test worden gekleurde cirkels en/of geluiden aangeboden aan de proefpersoon (Prieler 2008). Tijdens de afname van de test houdt de proefpersoon een vinger op een rest button. Om te reageren zal hij/zij met deze vinger een andere knop moeten indrukken. Hierdoor kan een onderscheid gemaakt worden tussen reactietijd (de tijd tussen het aanbieden van de stimulus en het moment dat de vinger van de rest button wordt gehaald) en de motortijd (de tijd tussen het loslaten van de rest button en het indrukken van de andere knop).

- S1 - De vrijwilliger moet reageren zodra er een gele cirkel op het scherm verschijnt.
- S2 - De vrijwilliger moet reageren zodra hij een geluid hoort.
- S3 – De vrijwilliger moet enkel reageren zodra er een gele cirkel op het scherm verschijnt en er tegelijk een geluid gehoord wordt. Alle andere stimuli in welke combinatie dan ook moeten genegeerd worden.

Uitkomstmaten bij zijn reactietijd, motortijd en het aantal juiste reacties.

Risk-Taking Test Traffic (WRBTV) – Deze test beoordeelt risicovol gedrag in potentieel gevaarlijke rij situaties (Hergovich et al. 2005). Proefpersonen krijgen volledige instructies over hoe de test uit te voeren. Hen wordt uitgelegd dat zij 24 rij situaties te zien krijgen, die eerst worden omschreven in woorden voordat ze worden weergegeven op het scherm. Elke rij situatie wordt tweemaal weergegeven. Bij de eerste vertoning dient de proefpersoon de situatie alleen te observeren. Bij de tweede gelegenheid dient de proefpersoon op een toets te drukken op het moment dat de situatie kritiek of gevaarlijk wordt – dat wil zeggen het punt waarop de proefpersoon de manoeuvre niet langer zou uitvoeren. De eerste van de 24 rij situaties dient als een oefenitem. De tijd die nodig is om de test uit te voeren is ongeveer 15 minuten. De variabele "Bereidheid om risico's te nemen in verkeerssituaties" meet gedrag in potentieel gevaarlijke rij situaties. De afstand vanaf het moment van gevaar, gemeten in honderdsten van een seconde, wordt beschouwd als een maat van de bereidheid om risico's te nemen of, met andere woorden, van het subjectief aanvaarde risiconiveau.

Psychomotor Vigilance Taak (PVT) – Deze taak beoordeelt de reactietijd in respons op een visuele stimulus. De visuele stimulus is een teller in het midden van een computerscherm die begint te lopen met willekeurige intervallen tussen 2 en 10 s. De proefpersoon dient zo snel mogelijk op het lopen van de teller te reageren door een knop in te drukken. Duur van de taak ligt op 10 minuten. Deze taak is vaak gebruikt om het effect van slaapttekort op prestaties te meten (Loh, Lamond, Dorrian, Roach, & Dawson, 2004). Uitkomstmaten zijn reactietijd en het aantal lapses (= RT  $\geq$  500 msec.).

#### 2.7.4 Visuele vermogens

Ter controle worden bij de trainingsdag gezichtsscherpte (d.m.v. Snellenkaart) en contrastgevoeligheid (d.m.v. Hamilton – Veale's kaart) gescreend tegen de achtergrond van de Nederlandse en internationale rijgeschiktheidseisen.

#### 2.7.5 Vragenlijsten

Beck Depression Inventory (BDI) – De BDI is een vragenlijst bestaande uit 21 vragen, waarmee de ernst van een depressie vastgesteld kan worden (Beck et al. 1961). Elke vraag levert een score op van 0 tot 3. Bij elkaar opgeteld geeft de totaalscore een indicatie over de ernst van een depressie (hoe hoger hoe ernstiger).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) – De PSQI is een uit 19 vragen bestaande vragenlijst waarmee de subjectieve slaapkwaliteit over de afgelopen maand wordt geëvalueerd (Buysse et al. 1989). De 19 vragen worden gecombineerd tot 7 klinisch-afgeleide component scores, met elk een waarde tussen 0 en 3. De 7 afzonderlijke component scores worden opgeteld voor een totale score die varieert tussen 0 en 21. Hogere scores duiden op een slechtere slaapkwaliteit.

State-Trait Anxiety Inventory (STAI-trait) – De STAI-trait is een vragenlijst waarmee angst levels gemeten wordt (Spielberger et al. 1970). Hij bestaat uit 40 vragen, die elk een score opleveren tussen 0 en 4.

Groningen Slaapkwaliteit schaal – Deze vragenlijst wordt ingevuld aan het begin van de testdag om de kwaliteit en duur van de slaap vast te stellen gedurende de voorafgaande nacht (Van der Meulen et al. 1980). De uitkomstmaat van de vragenlijst is het aantal slaapklachten, dit kan variëren tussen 0 (goed geslapen) en 14 (slecht geslapen).

RT-18 – Dit is een vragenlijst, bestaande uit 18 vragen, die allemaal met ja of nee beantwoord dienen te worden (De Haan et al. 2011). Met de antwoorden kan bepaald worden in hoeverre iemand geneigd is risico's te nemen en de mate waarin men situaties als risicovol inschat.

## **2.8 Statistische analyse**

### *2.8.1 Deel 1: alcoholvalidatiestudie*

Afhankelijke variabelen werden binnen proefpersonen vergeleken (alcohol vs. placebo) in een GLM herhaalde metingen analyse. Bij variabelen waarbij de assumpties voor parametrisch toetsen geschonden werden is een vergelijkbare non-parametrische toets ingezet (Wilcoxon sign rank test). Voor testparameters waarbij het verschil tussen de alcohol- en placebo testdag significant was ( $P < 0.05$ , tweezijdig getoetst) werd een verschillscore berekend. Deze score diende als grenswaarde voor het tweede deel van de studie.

### *2.8.2 Deel 2: patiëntenstudie*

De controles binnen dit onderzoek werden gematcht met patiënten op basis van geslacht, rijervaring (km/jaar) en leeftijd. De eerste stap in de analyse was het bepalen van de invloed van deze drie factoren op elke afhankelijke variabele. Voor geslacht werd dit gedaan middels een ANOVA, voor rijervaring en leeftijd werd dit gedaan middels een regressie analyse (Appendix B). Als één of meerdere van deze drie factoren significant invloed bleek te hebben op de afhankelijke variabele, dan werden de patiëntengroepen voor deze variabele vergeleken met de bijbehorende gematchte controlegroep. Als de drie factoren geen significant invloed bleken te hebben op de afhankelijke variabele, dan werden de patiëntengroepen vergeleken met alle controles.

Afhankelijke variabelen werden per medicatieklasse (hypnotica, anxiolytica en antidepressiva) afzonderlijk geanalyseerd volgens een multivariate analyse waarbij in totaal 8 vergelijkingen plaatsvonden:

- 1) Anxiolytica – gehele groep versus controlegroep
- 2) Antidepressiva – gehele groep versus controlegroep
- 3) Antidepressiva – langdurig gebruik versus controlegroep
- 4) Antidepressiva – kortdurig gebruik versus controlegroep
- 5) Hypnotica – gehele groep versus controlegroep
- 6) Hypnotica – langdurig gebruik versus controlegroep
- 7) Hypnotica – kortdurig gebruik versus controlegroep
- 8) Multimedatiegebruikers versus controlegroep

Toetsen werden tweezijdig uitgevoerd, en significantie werd vastgesteld als  $p < 0.05$ .

## **2.9 Bepaling klinische relevantie van effecten voor de verkeersveiligheid**

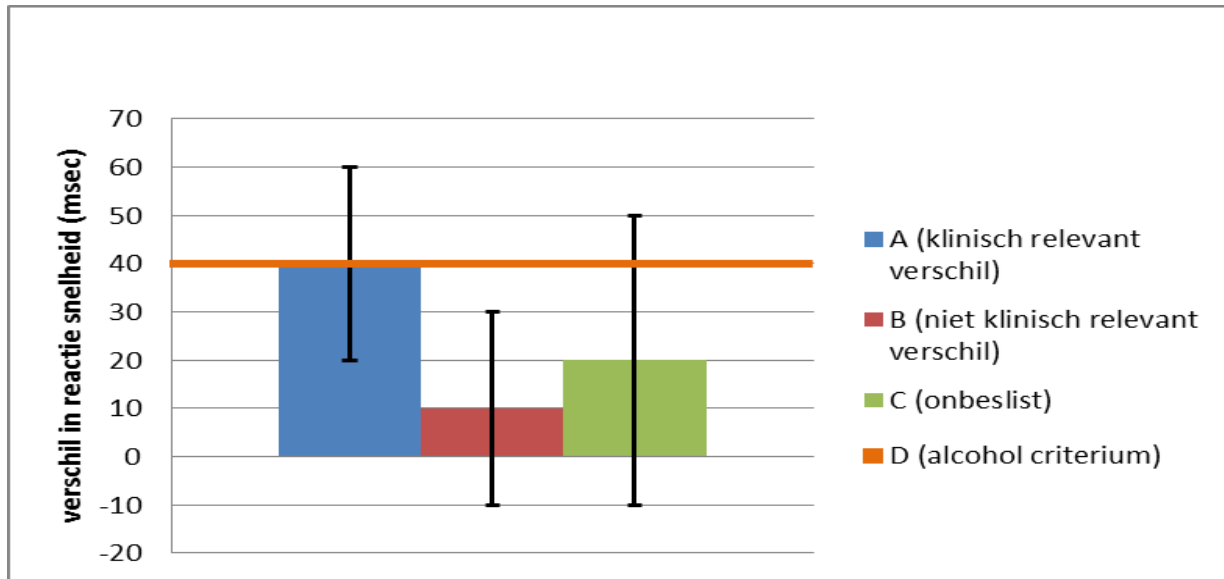
Voor elke testparameter waarbij in de patiëntenstudie een significant verschil tussen de patiënt en de controlegroep gevonden werd, is het 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) berekend.

Bij de beoordeling van klinische relevantie wordt eerst vastgesteld of de gevonden (gemiddelde) waarde onder of boven de in de alcoholvalidatiestudie vastgestelde kritieke grenswaarden ligt. Indien hij er onder ligt, dan wordt de spreiding rond dat gemiddelde, door het 95% betrouwbaarheidsinterval, bij de bepaling van klinische relevantie betrokken. Dit wordt geïllustreerd met het onderstaande voorbeeld.

Indien de grenswaarde binnen het betrouwbaarheidsinterval valt van de verschillscore in patiënten versus controlegroep (en het totale betrouwbaarheidsinterval boven nul) ligt (Situatie A in Figuur 2) dan is de prestatie slechter dan die waargenomen met alcohol (conclusie: het verschil is klinisch relevant). In dit geval rijdt een gedeelte van de patiëntengroep slechter dan de grenswaarde. Indien de grenswaarde boven het betrouwbaarheidsinterval valt (Situatie B in Figuur 2) dan is de prestatie beter dan die waargenomen met alcohol (conclusie: het eventuele verschil is niet klinisch relevant). In dit geval rijdt 95% van de patiënten beter dan de grenswaarde. Indien de grenswaarde



binnen het betrouwbaarheidsinterval valt en ook de nulwaarde binnen het betrouwbaarheidsinterval ligt (Situatie C in Figuur 2) dan is het niet mogelijk een algemeen eenduidige uitspraak te doen over de verkeersveiligheid voor de betreffende patiëntengroep. De spreiding binnen de groep is dan te groot: een gedeelte van de patiënten rijdt slechter dan de grenswaarde, en een ander gedeelte rijdt beter dan de grenswaarde.



**Figuur 2: Hypothetisch voorbeeld van de beoordeling van prestatieverschillen tussen controles and patiënten t.o.v. van het alcohol criterium voor klinische relevantie.**

De oranje lijn geeft de toename in reactietijd weer na het drinken van alcohol (t.o.v. placebo). Naast de verschilscore in reactietijd die gevonden wordt tussen patiënten en controles speelt ook het 95% betrouwbaarheidsinterval een rol in het bepalen van de klinische relevantie van gemiddelde effecten van lcadts III medicatie op de rijvaardigheid.

### 3. RESULTATEN

#### 3.1 Deel 1: alcoholvalidatiestudie

##### 3.1.1 Deelnemers

De alcoholvalidatie studie is afgerond door 30 gezonde vrijwilligers. Één van de deelnemers vertoonde sterk afwijkende prestaties op alle neuropsychologische testen. De resultaten van deze deelnemer zijn daarom voor de statistische analyses buiten beschouwing gelaten. De demografische gegevens van de 29 deelnemers die geïnccludeerd zijn (10 vrouwen en 19 mannen), zijn weergegeven in Tabel 4.

	Gemiddelde (SD)
Leeftijd	45.4 (18.4)
Km/jaar	14.920 (18.258)
Aantal jaar rijbewijs	26.9 (18.9)
BDI	2.6 (2.6)
STAI	29.2 (5.2)
PSQI	3.0 (2.1)
RT-18	5.7 (3.8)

#### Tabel 4. Demografische gegevens

Afkortingen: BDI = Beck Depression Inventory, STAI = State Trait Anxiety Index, PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index, RT-18 = Risk Taking questionnaire.

##### 3.1.2 Alcoholtoediening

Voor de neuropsychologische testen werd gemiddeld 47.2 ml alcohol toegediend (spreiding 22 – 99 ml), afhankelijk van het geslacht en gewicht van de deelnemer. De BAC-waarden aan het begin en eind van de neuropsychologische testen waren gemiddeld 0.049% (SD= 0.004) en 0.037% (SD= 0.008). Na de neuropsychologische testen werd een extra bolus alcohol toegediend (gemiddeld 16.1 ml, spreiding 0 - 49 ml), teneinde de BAC-waarde weer op 0.05% te krijgen voor de start van de rijsimulatortesten. De BAC-waarden aan het begin en het einde van de simulatortesten waren gemiddeld 0.049% (SD= 0.003) en 0.035% (SD= 0.007).

##### 3.1.5 Snelwegrit

De snelwegrit is niet afgenomen in de alcoholvalidatiestudie. Er zijn reeds heel veel data verzameld voor deze test in voorgaande onderzoeken. Uit een recente meta-analyse

waarin de data van een aantal van deze studies werd gecombineerd bleek dat rijden met een BAC van 0.05% een significante toename in SDLP oplevert van +2.5 cm (Jongen et al., submitted). Deze grenswaarde van +2.5 cm wordt gehanteerd in het patiënten onderzoek.

### 3.1.4 Rijsimulatortesten

De resultaten van de rijsimulator testen (zie Tabel 5) laten een significante toename in SDLP zien in zowel de vigilantie- als de swingdrive test. Daarnaast werd in de swingdrivetest een significante toename in de gemiddelde snelheid en een significante verandering in de laterale positie waargenomen. Tenslotte werd er bij de intersectierit op één van de reactietijdvariabelen een significant verschil gevonden (remmen voor stoplicht), maar niet voor andere remreactietijd (remmen voor weggrijdende auto).

**Tabel 5. Resultaten van de simulatortesten.**

Gemiddelden en standard deviatie (SD) zijn weergegeven. P-waarden (2-zijdig) zijn significant als  $p < 0.05$ .

\* = Wilcoxon signed ranks test. Afkortingen: TTC = Time to lane crossing, THW = Time Head Way, SDLP = Standaard Deviatie van de Laterale Positie, LP = Laterale Positie, SDS = Standaard Deviatie van de Snelheid.

	Placebo	Alcohol	Cutoff value	P-value (2-sided)
<b>VIGILANTIERIT</b>				
Snelheid (km/u)	99.57 (2.08)	99.74(2.31)		P= 0.65 (NS)
SDS (km/u)	1.55 (0.94)	1.87 (1.13)		P=0.071
<b>SDLP (CM) *</b>	<b>31.23 (6.89)</b>	<b>36.63 (11.92)</b>	<b>+5.40</b>	<b>P=0.006</b>
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze				
<b>Snelheid (haast conditie, km/u)</b>	<b>97.82 (14.80)</b>	<b>102.92 (11.14)</b>	<b>+5.10</b>	<b>P=0.027</b>
SDS (normale conditie, km/u) *	0.51 (0.38)	0.64 (0.47)		P=0.18 (NS)
<b>LP (normale conditie)</b>	<b>-2.79 (11.27)</b>	<b>-6.81 (11.37)</b>	<b>-4.02</b>	<b>P=0.013</b>
LP (haast conditie)	-5.78 (12.07)	-6.63 (14.22)		P=0.63 (NS)
<b>SDLP (normale conditie, cm)</b>	<b>23.73 (5.81)</b>	<b>26.77 (6.02)</b>	<b>+3.04</b>	<b>P=0.006</b>
<b>SDLP (haast conditie, cm)</b>	<b>25.70 (5.93)</b>	<b>28.18 (6.48)</b>	<b>+2.48</b>	<b>P=0.028</b>
Overschrijdingen middenlijn (normale conditie; #)	0	2	-	n.v.t.
<b>INTERSECTIERIT</b>				
Overschrijdingen middenlijn (#)	16	20	-	n.v.t.
Remreactietijd weggrijden auto (s)*	1.53 (0.24)	1.62 (0.41)		P= 0.23 (NS)
TTC met weggrijdende auto (s)	1.37 (0.23)	1.30 (0.27)		P=0.34 (NS)
<b>Remreactietijd verkeerslicht (s)</b>	<b>1.64 (0.50)</b>	<b>1.93 (0.58)</b>	<b>+0.29</b>	<b>P=0.044</b>
<b>INVOEGEN</b>				
THW t.o.v. bestuurder achter pp	0.91 (0.18)	0.97 (0.27)		P=0.39 (NS)
THW bestuurder bij inhalen	1.00 (0.13)	0.94 (0.21)		P=0.20 (NS)

### 3.1.3 Neuropsychologische testen

Van de afgenomen neuropsychologische testen bleken de volgende taken (of componenten van taken) gevoelig te zijn voor de effecten van alcohol, dit zijn de: TMT-A, ATAVT totale verwerkingstijd, RT1 reactietijd, RT3 reactietijd, DT-reactietijd, PVT reactietijd en PVT lapses. Een overzicht van alle neuropsychologische testen en de vershilscores tussen alcohol en placebo is weergegeven in Tabel 6. Alleen de neuropsychologische testen die gevoelig zijn voor alcohol zullen worden meegenomen in de afweging of patiënten al dan niet rijgeschikt zijn.

**Tabel 6. Resultaten van de neuropsychologische testen.**

Gemiddelden en standard deviatie (SD) zijn weergegeven. P-waarden 2-zijdig zijn significant (**vet**) als  $p < 0.05$ . Afkorting: DSST = Digit Symbol Substitutie Test.

	Placebo	Alcohol	verschil met 95% C.I.	p-waarde
<b>TMT-A (sec)</b>	<b>26.83 (1.71)</b>	<b>29.55 (1.58)</b>	<b>+2.72 [+0.046; +5.38]</b>	<b>0.046</b>
TMT-B (sec)	53.05 (3.17)	54.75 (3.14)	+1.70 [-2.008; +5.04]	0.356
DSST (aantal goed)	60.83 (2.50)	59.45 (2.30)	-1.38 [-2.96; +0.20]	0.084
ATAVT – aantal goed	95.38 (2.09)	94.14 (1.20)	-1.24 [-8.08; +5.59]	0.713
<b>ATAVT – totale tijd</b>	<b>159.52 (14.08)</b>	<b>138.14 (11.82)</b>	<b>-21.38 [-31.61; -11.15]</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>RT1 – reactietijd (msec)</b>	<b>266.35 (7.90)</b>	<b>276.69 (6.54)</b>	<b>+10.35 [-18.22; -2.47]</b>	<b>0.012</b>
RT1 – motortijd (msec)	144.38 (7.63)	143.86 (10.43)	-0.41 [-10.46; +9.63]	0.933
RT1 – aantal goed	28.00 (0.00)	28.00 (0.00)	-	-
RT2 – reactietijd (msec)	228.07 (8.05)	235.90 (6.21)	+7.83 [-1.44; +17.10]	0.095
RT2 – motortijd (msec)	141.31 (7.53)	137.28 (8.75)	-4.03 [-11.55; +3.49]	0.281
RT2 – aantal goed	28 (0.00)	28 (0.00)	-	-
<b>RT3 – reactietijd (msec)</b>	<b>401.10 (13.47)</b>	<b>424.93 (15.88)</b>	<b>23.82 [9.86; 37.80]</b>	<b>0.002</b>
RT3 – motortijd (msec)	155.28 (6.70)	150.52 (8.82)	-4.76 [-13.98; +4.47]	0.300
RT3 – aantal goed (sec)	16.00 (0.00)	16.00 (0.00)	-	-
<b>DT – reactietijd (msec)</b>	<b>255.07 (8.80)</b>	<b>245.93 (8.49)</b>	<b>-9.14 [-15.26; -3.02]</b>	<b>0.005</b>
RTTT – risicoscore	8.89 (0.01)	9.14 (0.31)	+0.25 [-0.09; +0.59]	0.144
<b>PVT – reactietijd (ms) *</b>	<b>284.76 (6.22)</b>	<b>304.13 (8.47)</b>	<b>+19.36 [+7.95; 10.78]</b>	<b>0.002</b>
<b>PVT – lapses (aantal)*</b>	<b>0.89 (0.21)</b>	<b>2.61 (0.56)</b>	<b>+1.71 [+0.65; 2.78]</b>	<b>0.003</b>

## 3.2 Deel 2: patiëntenstudie

### 3.2.1 Deelnemers

Aan de patiëntenstudie deden in totaal 190 deelnemers mee (16 anxiolyticagebruikers, 38 antidepressivagebruikers, 36 hypnoticagebruikers, 20 meervoudige middelengebruikers, 80 controle deelnemers). Van de 190 deelnemers, vallen er als gevolg van verschillende oorzaken 26 deelnemers af voor de statistische analyses. Redenen om deelnemers uit te sluiten van de analyses waren: omdat er geen medicatie werd ingenomen voor of op de testdag, men niet kwam opdagen op de testdag, men afzag van deelname na de trainingsdag, men positief testte voor cannabis op de testdag, er medicatie aanpassing waren tussen de oefen- en de testdag, of er geen passende match kon worden gevormd tussen een gezonde controle deelnemer en een patiënt. In totaal zijn 164 deelnemers meegenomen in de statistische analyses. De demografische kenmerken van deze groep zijn weergegeven in tabel 7.

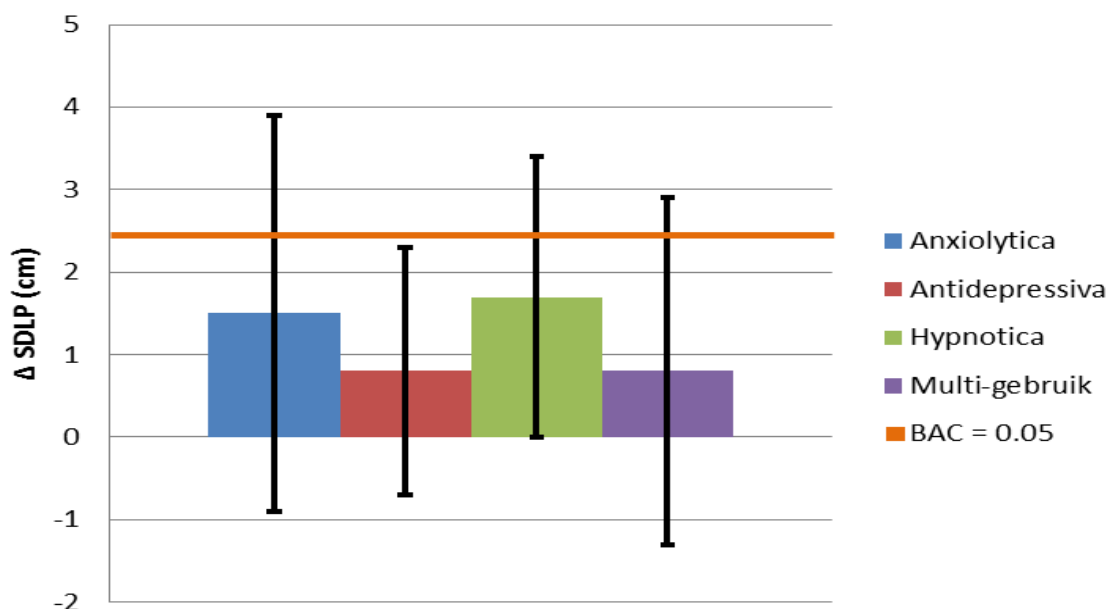
**Tabel 7. Demografische gegevens patiëntengroepen**

Afkortingen: BDI = Beck Depression Inventory, STAI = State Trait Anxiety Index, PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index

Demografische variabele (gemiddelde $\pm$ 1 st. dev.) van de 5 groepen					
	Groepen				
	Anxiolytica	Antidepressiva	Hypnotica	Multi-gebruik	Controles
Aantal deelnemers	12	38	32	17	65
Geslacht (Man/Vrouw)	6 / 6	23 / 15	12 / 20	10 / 7	37 / 28
Leeftijd	55.2 $\pm$ 9.6	54.0 $\pm$ 12.7	55.6 $\pm$ 12.3	52.3 $\pm$ 12.1	57.9 $\pm$ 10.5
Km per jaar	11450 $\pm$ 9050	11605 $\pm$ 7689	11777 $\pm$ 9039	18299 $\pm$ 24927	13659 $\pm$ 9477
BDI	15.4 $\pm$ 12.5	9.4 $\pm$ 7.7	9.2 $\pm$ 7.6	10.8 $\pm$ 7.0	2.5 $\pm$ 2.8
PSQI	6.6 $\pm$ 3.4	5.6 $\pm$ 3.3	10.0 $\pm$ 5.4	8.1 $\pm$ 3.7	2.8 $\pm$ 2.4
STAI	48.1 $\pm$ 11.6	38.6 $\pm$ 12.7	40.4 $\pm$ 11.8	43.5 $\pm$ 11.6	27.1 $\pm$ 5.2
Duur van gebruik (6 maanden – 3 jaar / > 3 jaar)	3 / 9	20 / 18	9 / 23	NVT	NVT

### 3.2.2. Rijtest op de weg

De resultaten van de rijtest bij de verschillende patiëntengroepen (zie figuur 3), laat de gemiddelde SDLP-verandering ten opzichte van controles zien voor patiënten van beide gebruiksduren samen, evenals het 95% betrouwbaarheidsinterval van deze verandering. Voor antidepressiva gebruikers wordt een niet significante verschilscore gevonden, waarbij het betrouwbaarheidsinterval tussen -0.8 cm en +2.3 cm ligt. Dit interval ligt geheel onder de vastgestelde grenswaarde van +2.5 cm. Voor de hypnoticagroep wordt een significante verschilscore gevonden met een betrouwbaarheidsinterval tussen +0.1 cm en +3.4 cm. Voor de anxiolytica- en Multi-gebruikers-groep wordt een niet significante verschilscore gevonden met een grote spreiding in het betrouwbaarheidsinterval, die zowel nul als als het alcoholcriterium omvat. Voor beide groepen blijkt de spreiding in testprestaties tussen de patiënten te groot om een eenduidige algemene conclusie te trekken omtrent hun rijvaardigheid. Er is veel variantie tussen individuele patiënten binnen deze groepen. Sommigen patiënten ondervinden waarschijnlijk weinig hinder van hun medicatie en anderen meer.



**Figuur 3. Gemiddelde toename in SDLP (95%CI) in de patiëntengroepen tov van de conrolegroep.** De oranje lijn geeft een klinisch relevante toename in SDLP weer bij een BAC van 0.05%.

### **Vergelijking kort- en langdurig medicijngebruik**

De demografische gegevens van kort- en langdurig gebruik van antidepressiva- en hypnotica gebruikers zijn samengevat in Tabel 9. De resultaten van de rijtest staan beschreven in figuur 4.

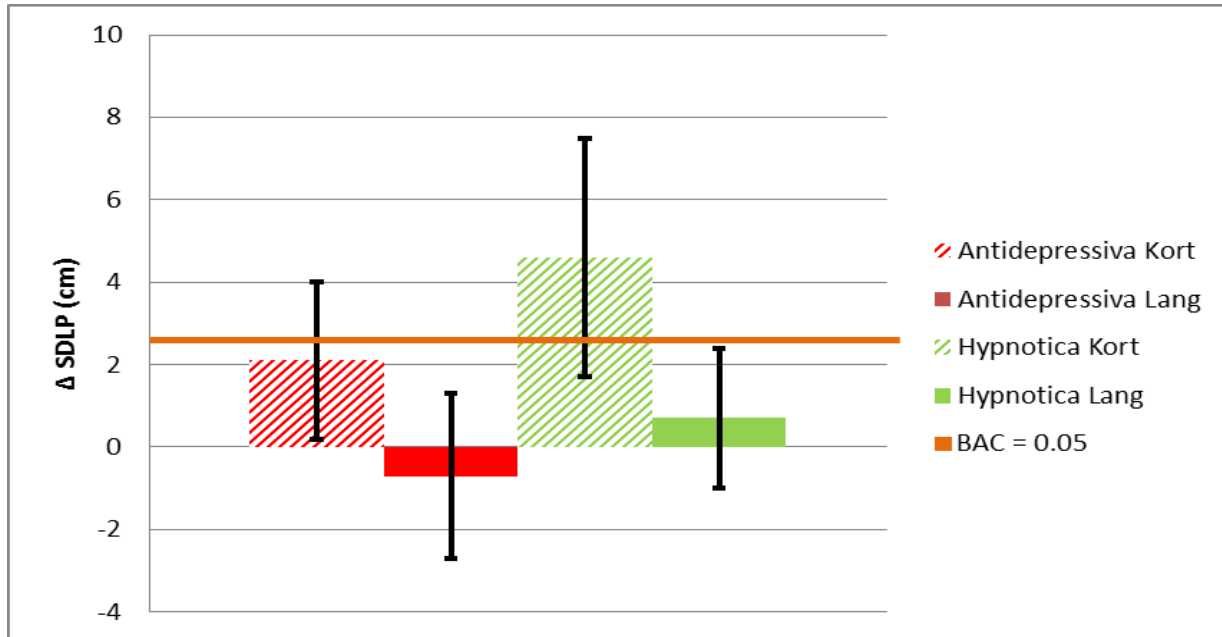
**Tabel 9: demografische gegevens van de subgroepen**

	Antidepressiva		Hypnotica	
	Kortdurig	Langdurig	Kortdurig	Langdurig
Aantal deelnemers	20	18	9	23
Geslacht (Man/Vrouw)	10 / 10	13 / 5	2 / 7	10 / 13
Leeftijd	51.3 ± 12.6	57.1 ± 12.4	47.8 ± 13.5	58.7 ± 10.6
Km per jaar	9740 ± 5162	13678 ± 9499	9594 ± 4931	12630 ± 10177
BDI	11.5 ± 7.6	7.1 ± 7.3	11.8 ± 8.4	8.2 ± 7.2
PSQI	6.7 ± 3.6	4.3 ± 2.6	9.4 ± 6.2	10.2 ± 5.1
STAI	43.6 ± 13.1	33.0 ± 9.8	44.1 ± 14.4	39.0 ± 10.6
Duur van gebruik (6 maanden – 3 jaar / > 3 jaar)	20 / -	- / 18	9 / -	- / 23

Afkortingen: BDI = Beck Depression Inventory, STAI = State Trait Anxiety Index, PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index

Voor de kortdurige antidepressiva groep wordt een significante verschilscore gevonden ten opzichte van controles, waarbij het betrouwbaarheidsinterval tussen de +0.1 cm en +4.0 cm ligt. Voor de kortdurige hypnotica groep wordt een significante verschilscore gevonden met een betrouwbaarheidsinterval tussen +1.6 cm en +7.5 cm. Voor de langdurige antidepressiva groep en langdurige hypnotica groep wordt een niet significante verschilscore gevonden, waarbij het betrouwbaarheidsinterval onder de vastgestelde grenswaarde van +2.5 cm ligt (betrouwbaarheidsinterval langdurig antidepressiva groep: tussen -2.7 cm en +1.3 cm; langdurig hypnotica groep: tussen -1.0 cm en +2.4 cm). Er werd geen significante correlatie gevonden tussen depressieklachten op de BDI en SDLP enerzijds en de PSQI en SDLP anderzijds. Het verschil tussen kort- en langdurig gebruik op de rijvaardigheid is waarschijnlijk niet te wijten aan een afname van depressie-

of slaapklasten over de tijd, maar mogelijk aan andere factoren (bijvoorbeeld tolerantie voor de bijwerkingen van het type geneesmiddel dat patiënten gebruiken).



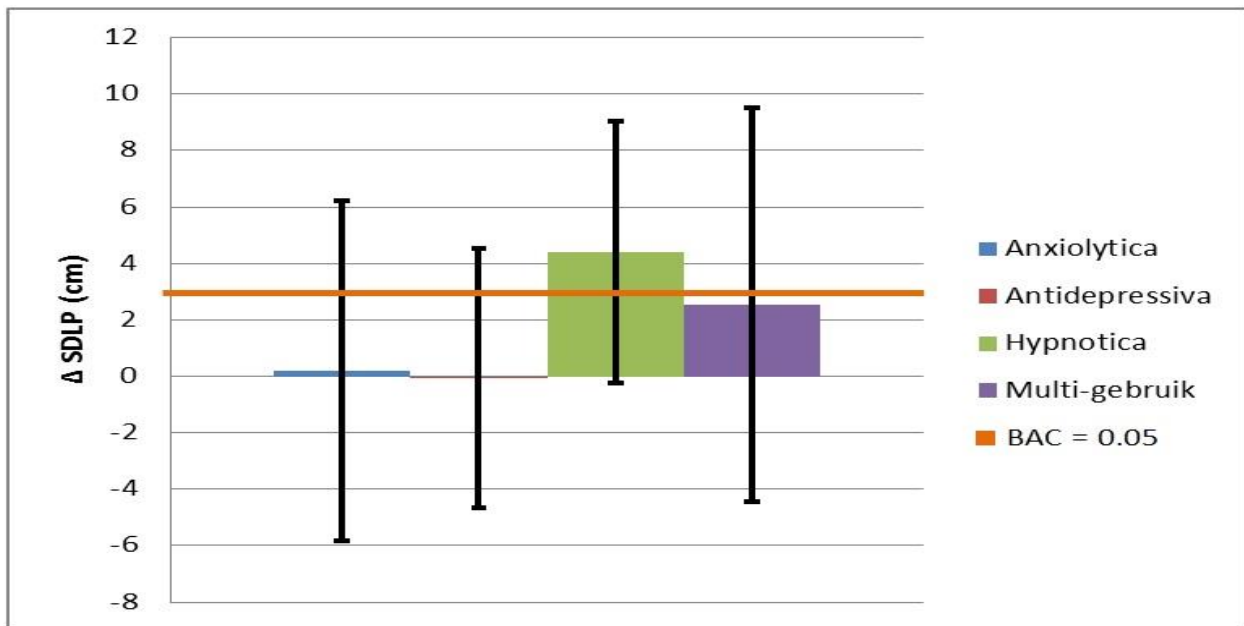
**Figuur 4. Gemiddelde toename in SDLP (95%CI) in de patiëntsubgroepen t.o.v. van de controlegroep.** De oranje lijn geeft een klinisch relevante toename in SDLP weer bij een BAC van 0.05%.

### 3.2.3 Rijsimulatortesten

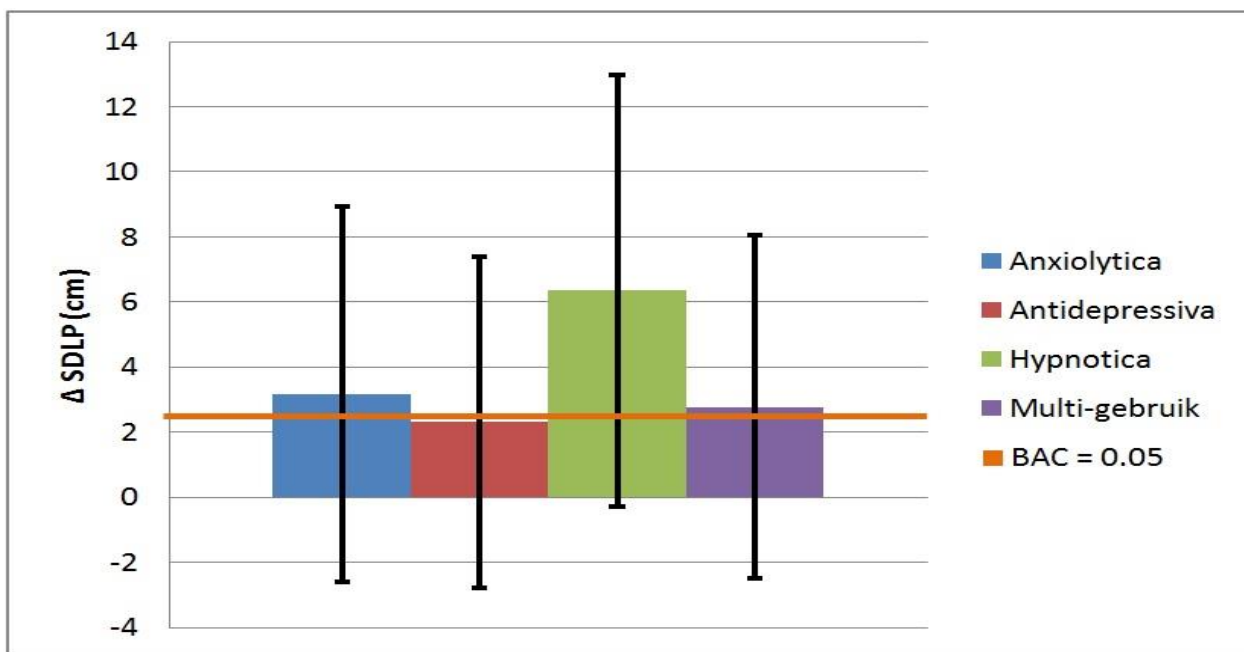
Prestaties in de rijsimulator verschilden niet tussen patiënten en gematchte controles voor de parameters die eerder gevoelig bleken voor alcohol (SDLP, snelheid en laterale positie). Dit was het geval voor alle groepen van medicatie gebruikers (Appendix D): d.w.z. hypnotica, antidepressiva, anxiolytica en gebruikers van meerdere middelen uit de ICADTS categorie III.

Alle rijsimulatorvariabelen lieten wel grote spreiding zien rond de verschillen tussen patiënten en controles. De 95% betrouwbaarheidsintervallen waren zo breed dat die zowel het nul- als het alcoholcriterium bevatten. Met andere woorden, de prestaties van patiënten in de rijsimulator verschilden niet van de controles, maar waren ook niet te onderscheiden van alcohol. Voorbeelden hiervan zijn te zien in Figuur 5 en 6 waarin de gemiddelde toename in SDLP in alle patiëntgroepen is te zien onder normale omstandigheden en tijdens een haast conditie.





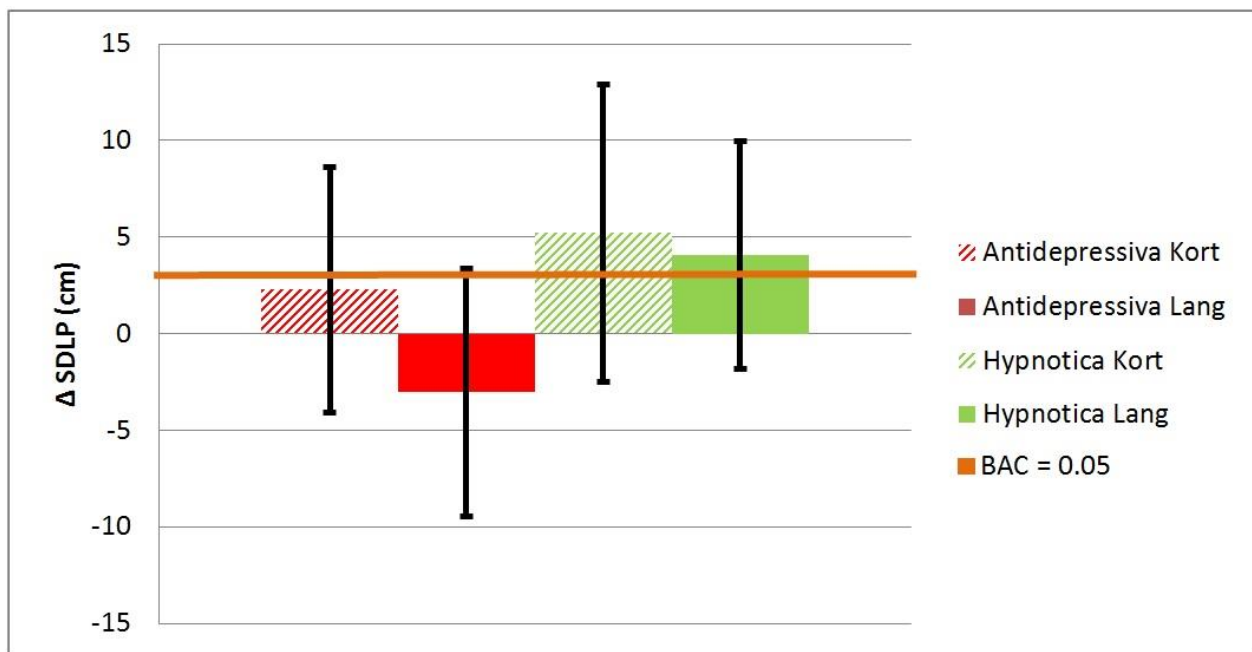
**Figuur 5.** Gemiddelde toename in SDLP (95%CI) in de patiëntengroepen t.o.v. van de conrolegroep wanneer patiënten een normale snelheid kunnen aannemen. De oranje lijn geeft een klinisch relevante toename in SDLP weer bij een BAC van 0.05%.



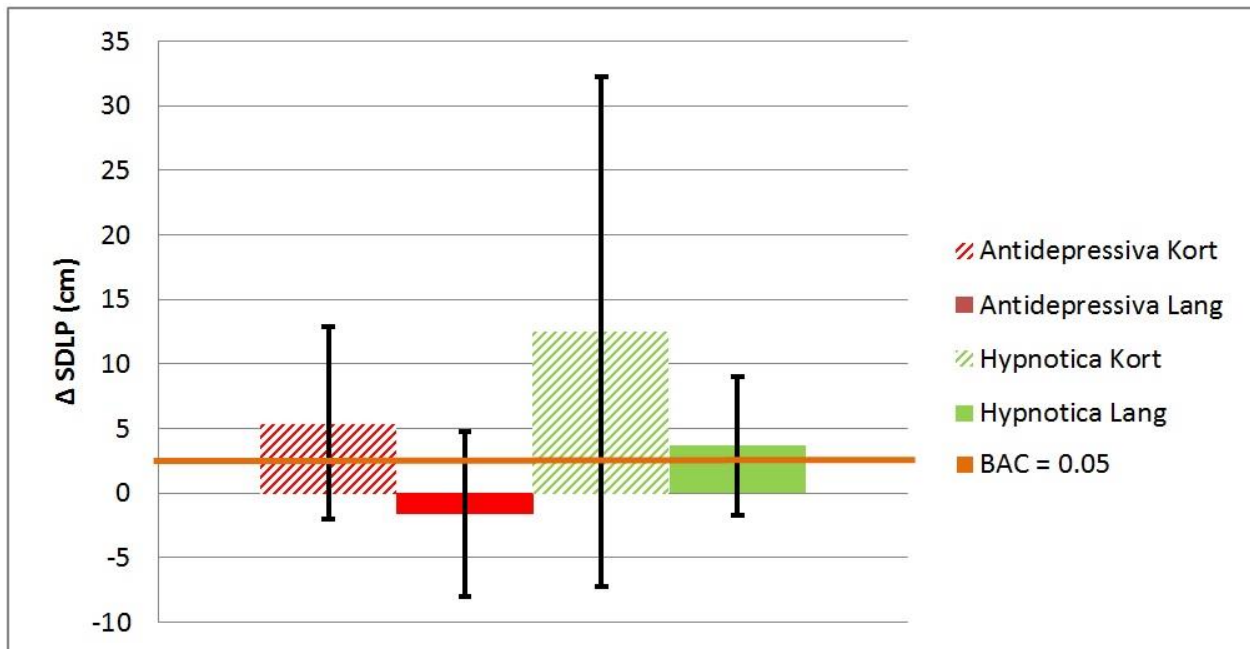
**Figuur 6.** Gemiddelde toename in SDLP (95%CI) in de patiëntengroepen tov van de conrolegroep wanneer patiënten tot haast aangezet werden. De oranje lijn geeft een klinisch relevante toename in SDLP weer bij een BAC van 0.05%.

### Vergelijking kort- en langdurig medicijngebruik

Bovengeschetst beeld verandert niet wanneer we een onderscheid maken tussen kort en langdurig gebruik van hypnotica en antidepressiva. Ook hier zien we gemiddeld geen verschil in rijprestaties in vergelijking met de controles, maar wel een grote spreiding rondom het verschil tussen beide groepen. Met andere woorden, de prestaties van patiënten in de rijimulator verschilden niet van de controles, maar waren ook niet te onderscheiden van alcohol. Voorbeelden hiervan zijn te zien in Figuur 7 en 8 waarin de gemiddelde toename in SDLP in kort en langdurige gebruikers van hypnotica en antidepressiva zijn te zien onder normale omstandigheden en tijdens een haast conditie.



**Figuur 7. Gemiddelde toename in SDLP (95%CI) in de patiëntsubgroepen t.o.v. van de conrolegroep wanneer patiënten een normale snelheid kunnen aannemen. De oranje lijn geeft een klinisch relevante toename in SDLP weer bij een BAC van 0.05%.**



**Figuur 8. Gemiddelde toename in SDLP (95%CI) in de patiëntsubgroepen t.o.v. van de conrolegroep wanneer patiënten tot haast aangezet werden. De oranje lijn geeft een klinisch relevante toename in SDLP weer bij een BAC van 0.05%.**

### 3.2.4 Neuropsychologische testen

De uitkomsten van de neuropsychologische testen (alsmede het 95% betrouwbaarheidsinterval) van de verschillende patiëntengroepen (gehele groep en vergelijking kort- en langdurig medicijngebruik apart) en controles staat beschreven in Appendix C. Alleen de uitkomsten van de neuropsychologische taken die gevoelig zijn voor de effecten van alcohol, worden beschreven in de onderstaande tekst.

Voor de anxiolyticagroep wordt een significant verschil gevonden ten opzichte van controles voor de DT-reactietijd en de PVT-reactietijd. Het betrouwbaarheidsinterval voor de PVT-reactietijd valt tussen de +14.8 ms en +63.5 ms, dit interval bevat de vastgestelde grenswaarde van +19.3 ms. Voor de overige neuropsychologische taken (TMT-A, ATAVT-totale verwerkingstijd, RT1 reactietijd, RT3 reactietijd en PVT-lapses, is de spreiding in het betrouwbaarheidsinterval te groot (bevat zowel 0 als het alcoholcriterium) om een eenduidige uitspraak te doen.

Voor de antidepressivagroep wordt een niet significant verschil gevonden ten opzichte van controles voor de: TMT-A, ATAVT totale verwerkingstijd, RT1 reactietijd, RT3 reactietijd, DT-reactietijd, PVT reactietijd en PVT lapses. Het betrouwbaarheidsinterval van deze taken bevat zowel 0 als het alcoholcriterium. Vanwege de spreiding is het niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen.

Voor de hypnoticagroep wordt een significant verschil gevonden ten opzichte van controles voor de RT1 reactietijd, RT3 reactietijd, DT reactietijd en PVT reactietijd. Voor de neuropsychologische taken bevat het betrouwbaarheidsinterval het alcoholcriterium en ligt het gehele interval boven 0. Voor de TMT-A, de ATAVT totale verwerkingstijd en de PVT lapses is de spreiding te groot (betrouwbaarheids interval bevat 0 en alcoholcriterium) om een eenduidige uitspraak te doen.

Voor de multi-gebruik groep wordt een niet significant verschil gevonden ten opzichte van controles voor de TMT-A, ATAVT totale verwerkingstijd, RT1 reactietijd, RT3 reactietijd, DT reactietijd, PVT reactietijd en PVT lapses. Het betrouwbaarheidsinterval van deze taken bevat zowel 0 als het alcoholcriterium. Vanwege de spreiding is het niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen.

### ***Vergelijking kort- en langdurig medicijngebruik***

Voor de kortdurige antidepressiva groep wordt een significant verschil gevonden voor de ATAVT totale verwerkingstijd. Het betrouwbaarheidsinterval voor de ATAVT totale verwerkingstijd ligt tussen de -31.8 seconden en -4.4 seconden. Het betrouwbaarheidsinterval ligt onder 0 en bevat het alcoholcriterium. Voor de overige taken is het vanwege de spreiding niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen.

Voor de langdurige antidepressiva groep wordt een niet significant verschil gevonden voor de TMT-A, ATAVT totale verwerkingstijd, RT1 reactietijd, RT3 reactietijd, DT reactietijd, PVT reactietijd en PVT lapses. Het betrouwbaarheids interval voor de RT3 reactietijd, PVT reactietijd en PVT lapses ligt onder het vastgestelde alcoholcriterium. Voor de overige taken is het vanwege de spreiding niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen.

Voor de kortdurige hypnotica groep wordt een significant verschil gevonden voor de RT3 reactietijd, DT reactietijd en PVT reactietijd. Het betrouwbaarheidsinterval voor de RT3 reactietijd ligt tussen de +8.2 ms en +224.2 ms en voor de PVT reactietijd tussen de +2.0 ms en +59.8 ms, in beide gevallen ligt het boven 0 en bevat het interval het alcoholcriterium. Voor de overige taken is het vanwege de spreiding niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen.

Voor de langdurige hypnotica groep wordt een significant verschil gevonden voor de DT reactietijd en de PVT reactietijd. Het betrouwbaarheidsinterval voor de PVT reactietijd tussen de +4.0 ms en +34.9 ms, dit ligt boven 0 en bevat het alcoholcriterium. Voor de ATAVT totale verwerkingstijd ligt het betrouwbaarheidsinterval onder het alcoholcriterium. Voor de overige taken is het vanwege de spreiding niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen.

#### 4. DISCUSSIE

Het uiteindelijke doel van het onderzoek zoals beschreven in dit rapport was ten behoeve van de wetgever onderbouwd vast te stellen of bij langdurig gebruik van een aantal groepen ICADTS-categorie III geneesmiddelen patiënten al dan niet rijgeschiktheid zijn. Hiertoe is op drie manieren de rijvaardigheid gemeten, te weten met neuropsychologische testen, rijsimulator testen en een rijtest op de weg, teneinde per geneesmiddelengroep te kunnen adviseren of indeling in ICADTS-categorie III al dan niet terecht is.

De klinische relevantie van effecten van chronisch gebruik van ICADTS-categorie III geneesmiddelen op de rijvaardigheid werd vastgesteld door het gemiddelde verschil in prestaties tussen patiënt- en controlegroep te vergelijken met de effecten op de rijprestaties bij proefpersonen die onder invloed verkeerden van 0.05% alcohol -de wettelijk toegestane hoeveelheid alcohol waarmee men de weg nog op mag in Nederland. Dit werd vastgesteld met een alcoholvalidatiestudie waarin neuropsychologische- en rijsimulator testen werden afgenomen bij gezonde proefpersonen die onder invloed werden gebracht van BAC 0.05%. Prestaties op de verschillende testen onder invloed van alcohol werden vergeleken met prestaties van dezelfde proefpersonen wanneer zij nuchter waren.

Uit de alcoholvalidatiestudie kwam naar voren dat een aantal van de neuropsychologische testen voldoende sensitief waren om alcohol effecten te meten. De meest sensitieve testen betroffen rijvaardigheid-gerelateerde prestaties, i.e. reactietijd (DT, RT1 en RT3) en vigilantie (PVT). De andere neuropsychologische testen zijn buiten beschouwing gelaten bij de verdere bepaling van de klinische relevantie van de effecten van de geneesmiddelen in de patiëntengroepen. Bij de simulator testen was er bij een aantal maten een effect op de rijprestaties te zien bij 0.05%. Deelnemers slingerden meer (de SDLP nam significant toe), ze reden gemiddeld iets harder en reageerden wat langzamer op een plotseling op rood springend stoplicht. Naast de prestatie op deze ondersteunende testen, is de bepaling of patiënten al dan niet rijgeschikt zijn primair gebaseerd op de SDLP, gemeten in de rijtest op de weg. Deze test is niet afgenomen in de alcoholvalidatiestudie omdat de negatieve invloed van alcohol op SDLP tijdens de snelwegrit al velen malen is bepaald en aangetoond. Een meta-analyse (Jongen et al., 2016) van deze gegevens laat een gemiddelde toename in SDLP van 2,5 cm zien bij

een BAC van 0.05%. Deze toename in SDLP werd gehanteerd als criterium voor een klinisch relevante verslechtering van de rijvaardigheid. Uit de alcoholvalidatiestudie werden de volgende conclusies getrokken:

- Van de door ons gebruikte neuropsychologische testen bleek een beperkt aantal sensitief voor de effecten van alcohol bij een BAC van 0.05%.
- SDLP is de meest sensitieve maat voor het vaststellen van alcohol op rijvaardigheid, zowel in de simulator als op de weg.
- SDLP op de weg is als primaire maat gekozen om de rijgeschiktheid van patiëntengroepen te beoordelen.

Om vast te stellen of er bij langdurig gebruik van ICADTS-categorie III geneesmiddelen nog meetbare beïnvloeding van de rijvaardigheid is werden twee gebruiksduren onderscheiden; namelijk langer dan een half jaar, maar korter dan drie jaar en langer dan drie jaar (bij constante doseringen). Er werd gestreefd naar een gelijke verdeling van de patiënten over deze twee gebruiksduren. De patiënten binnen elke geneesmiddelengroep werden op leeftijd, geslacht en rijervaring gematched met gezonde controles. In de praktijk bleek het echter helaas niet haalbaar binnen de gestelde tijdsaders voldoende deelnemers te werven voor beide gebruiksduren in de patiëntengroep voor anxiolytica en hypnotica. Met name werving van patiënten die anxiolytica gebruiken bleek erg lastig. Bij de antidepressiva is dit gelukt, bij de hypnotica in beperkte mate. Ook meldde zich een groep gebruikers aan die meerdere categorie III geneesmiddelen gebruikten. Omdat dit interessant zou kunnen zijn voor de praktijk hebben we ook de rijvaardigheid van patiënten die meerder middelen uit de ICADTSIII klasse gebruiken onderzocht.

Uit de patiëntenstudie kwam naar voren dat patiënten die hypnotica gebruiken slechter presteerden op de slingermaat SDLP dan hun controles tijdens de snelwegrit op de openbare weg. Daarnaast bleken hun prestaties vergelijkbaar of slechter dan die worden waargenomen bij een BAC van 0.05%. De invloed van hypnotica was echter alleen meetbaar bij patiënten die langer dan 6 maanden maar korter dan 3 jaar aaneengesloten gebruikten, en niet bij patiënten die langer dan 3 jaar gebruikten.

Bij patiënten die korter dan 3 jaar antidepressiva gebruiken constateerden we een

toename in hun slingergedrag (SDLP) tijdens de snelwegrit, vergelijkbaar met slingergedrag tijdens het rijden met een BAC van 0.05%. Prestaties in de snelwegrit van patiënten die langer dan 3 jaar antidepressiva gebruikten verschilden niet met die van de controles.

De groep patiënten die anxiolytica gebruiken en de groep die meerdere ICADTSIII geneesmiddelen gebruiken vertoonden veel variatie in hun individuele prestaties op de snelwegrit. Deze grote individuele spreiding zorgde voor een breed betrouwbaarheidsinterval rond de gemiddelde toename in SDLP in deze patientgroepen waarin zowel het nul- als het alcoholcriterium zijn opgenomen. Daardoor is het niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen over de rijvaardigheid van deze patiënten als groep. Sommige patiënten laten tekenen van medicatiebeïnvloeding zien, anderen weer niet.

Resultaten van de secundaire variabelen uit de neuropsychologische taken ondersteunden de bevindingen met de primaire maat uit de snelwegrit. Daarnaast lieten een aantal neuropsychologische testen ook een significante toename zien in reactietijd en een significante afname van aandacht in langdurige gebruikers van hypnotica. In de groep langdurig antidepressiva gebruik, lieten de neuropsychologische taken alleen niet significante afnames zien in aandacht en reactietijd. Voor sommige parameters was deze afname echter ook niet significant verschillend van het alcohol criterium.

De rijsimulatorgegevens lieten geen significante verschillen zien tussen patiënten en controles, maar wel veel individuele spreiding. Het betrouwbaarheidsinterval rond de gemiddelde afnames in rijprestaties van patiënten omvatte daardoor zowel het nul- als het alcoholcriterium in alle (sub)groepen waardoor een eenduidige uitspraak over hun rijgeschiktheid niet mogelijk is.

Samengevat kan worden gesteld dat in alle patiëntengroepen beïnvloeding van de rijvaardigheid is vastgesteld die de huidige classificatie van deze medicijngroepen in ICADTS III categorie rechtvaardigd. Echter, de resultaten laten ook zien dat langdurig gebruik (> 3 jaar) van hypnotica of antidepressiva geen invloed meer heeft op rijvaardigheid zoals gemeten op de openbare weg. Bij deze subgroepen van patiënten werd alleen significante verslechtering gevonden op een klein aantal secundaire neuropsychologische taken zoals reactietijd- en aandachtstesten en/of grote individuele



spreiding in de rijsimulator testen. Op basis van deze gegevens adviseren wij om langdurig gebruik van antidepressiva en hypnotica op te nemen in categorie II van het ICADTS classificatiesysteem en niet langer in categorie III.

## **Conclusies**

- Patiënten die kortdurend hypnotica gebruiken (6 maanden tot 3 jaar) vertonen een significante verslechtering van hun rijprestaties die groter is dan effecten die worden waargenomen bij een BAC van 0.05%.
- Patiënten die langdurig hypnotica gebruiken (3 jaar of meer) vertonen geen significante verslechtering van hun rijprestaties op de openbare weg. Het effect is kleiner dan effecten die worden waargenomen bij een BAC van 0.05%. Een klein aantal neuropsychologische testen laten wel een lichte verslechtering in reactietijd en aandacht zien. Rijsimulator data laten gemiddeld geen verslechtering zien maar wel een grote interindividuele spreiding binnen deze groep gebruikers.
- Patiënten die kortdurend antidepressiva gebruiken (6 maanden tot 3 jaar) vertonen een significante verslechtering van hun rijprestaties die groter is dan effecten die worden waargenomen bij een BAC van 0.05%.
- Patiënten die langdurig antidepressiva gebruiken (3 jaar of meer) vertonen geen significante verslechtering van hun rijprestaties op de openbare weg. Het effect is kleiner dan effecten die worden waargenomen bij een BAC van 0.05%. Rijsimulator data en neuropsychologische data laten gemiddeld geen significante verslechtering zien maar wel hoge interindividuele spreiding in deze groep gebruikers.
- Door het kleine aantal axiolyticagebruikers, en de grote spreiding in de data, kan geen eenduidig oordeel worden gegeven over de rijvaardigheid van deze patiëntengroep. Ook kan geen onderscheid worden gemaakt ten aanzien van gebruiksduur.
- Door de grotere spreiding in de data van de groep die meerdere ICADTS III geneesmiddelen tegelijk gebruikt, kan geen eenduidig oordeel worden gegeven over de rijvaardigheid van deze patiëntengroep.

## Aanbevelingen

Op basis van de resultaten van ons onderzoek kunnen de volgende aanbevelingen worden gedaan:

<b>Geneesmiddelengroep</b>	<b>Toename SDLP (snelwegrit)</b>	<b>Aanbeveling</b>
Anxiolytica	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III
Antidepressiva kort	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III
Antidepressiva lang	95% C.I. beneden BAC 0.05%	Categorie II
Hypnotica kort	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III
Hypnotica lang	95% C.I. beneden BAC 0.05%	Categorie II
Multi-gebruik	95% C.I. boven BAC 0.05%	Categorie III

## REFERENTIES

- Beck AT, Ward C, Mendelson M (1961). Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* **4**(6): 561-571.
- Brouwer, W.H. (2002) Attention and driving, a cognitive neuropsychological approach. In P. Zimmermann and M. Leclercq. *Applied Neuropsychology of Attention*. p. 223-248. Hove (UK): Psychology Press.
- Brouwer, W.H. (2006). Rijgeschiktheid van ouderen met neuropsychologische functiebeperkingen. *Tijdschrift voor neuropsychologie*, 2, 2-15.
- Brouwer, W.H. (2006). Rijgeschiktheid in de marges van ruimte en tijd. *De Psycholoog*, 41, 118-124.
- Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* **28**(2): 193-213.
- De Haan L, Kuerten Y, Kuipers E, van Laar MW, Olivier B, Verster JC. The RT-18: a new screening tool to assess young adult risk taking behavior. *International Journal of General Medicine* 2011,4:575-584.
- Gieteling EW, Bakker MS, Hoekema A, Maurits NM, Brouwer WH, van der Hoeven JH (2012) Impaired driving simulation in patients with Periodic Limb Movement Disorder and patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Med*. 2012 May;13 (5) p. 517-523.
- Gilbertson, R., Ceballos, N.A., Prather, R. and Nixon, S.J. (2009) Effects of Acute Alcohol Consumption in Older and Younger Adults: Perceived Impairment Versus Psychomotor Performance. *Stud Alcohol Drugs*. 2009 March; 70(2) p. 242–252.
- Hall GC, Morant SV, Carroll D, Gabriel ZL, McQuay HJ. (2013) An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Fam Pract*. doi: 10.1186/1471-2296-14-28.
- Hergovich A, Bognar B, Arendasy M, Sommer M (2005). *Manual Vienna Risk-taking Test Traffic (WRBTV)*. Mödling: SCHUHFRIED GmbH.
- ICADTS Working Group (2009) Guidelines on experimental studies undertaken to determine a medicinal drug`s effect on driving or skills related to driving.

Technical report. [http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-](http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/Arbeitsgruppen/AG_Verkehr_icadts.htm)

[Dateien/Arbeitsgruppen/AG\\_Verkehr\\_icadts.htm](http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/Arbeitsgruppen/AG_Verkehr_icadts.htm)

- Jongen S., Vermeeren A., van der Sluiszen N. N. J. J. M., Schumacher M. B., Theunissen, E. L, Kuypers K. P. C., Vuurman E. F. P. M., & Ramaekers J. G. (2016) A pooled analysis of highway driving studies in actual traffic measuring standard deviation of lateral position (i.e. “weaving”) while driving at a blood alcohol concentration of 0.5 g/L . *Psychopharmacology*, accepted.
- Karner, T. & Neuwirth, W. (2000) Validation of traffic psychology tests by comparing with actual driving. International Conference on Traffic and Transport Psychology, 4–7 September, Berne, Switzerland (2000).
- Kay, G. G., & Logan, B. K., (2011). Drugged Driving Expert Panel report: A consensus protocol for assessing the potential of drugs to impair driving. (DOT HS 811 438) Washington DC : NHTSA.
- Keller MB (2007) Long-term treatment strategies in affective disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2002 36 :36-48.
- Lader m (2011) Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 106:2086-109
- Leufkens TRM, Ramaekers JG, de Weerd AW, Riedel WJ, Vermeeren A (2014) On-the-road driving performance and driving-related skills in older untreated insomnia patients and chronic users of hypnotics. *Psychopharmacology DOI* 10.1007.
- McLeod DR, Griffiths RR, Bigelow GE, Yingling J (1982). An automated version of the digit symbol substitution test (DSST). *Behavior Research Methods & Instrumentation* **14**(5): 463-466.
- Nationale Drug Monitor. Trimbos Instituut, 2011.
- Neuwirth, W. & Benesch, M. ( 2007) Manual DT: Determination Test. Version 33.00. Mödling: Schuhfried GMBH.
- O’Hanlon, J.F. (1984) Driving performance under the influence of drugs: rationale for, and application of a new test. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 18, p. 121-132.
- Owens, K. & Ramaekers, J.G. (2009) Drugs, driving, and models to measure driving impairment. In: J.C. Verster, S.R. Pandi-Perumal, J.G. Ramaekers and J.J. de Gier (eds.), *Drugs, Driving and Traffic Safety*, p. 43-58.

- Prieler (2008) Manual RT: Reaction test. Version 31. Mödling: Schuhfried GMBH.
- Ramaekers JG (2003) Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64: 20-29.
- Ramaekers, J.G. (2003) Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *The Journal of clinical psychiatry* 64 (1), 20-29.
- Ramaekers, J.G., Kuypers, K.P.C., Bosker, W.M., Brookhuis, K.A., Veldstra, J.A., Simons, R., Martens, M., Hjalmdahl, M., Forsman, Å, Knoche, A. (2012). Effects of stimulant drugs on actual and simulated driving: perspectives from four experimental studies conducted as part of the DRUID research consortium. *Psychopharmacology*, 222, 413–418.
- Reitan RM, Wolfson D (1985). The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation. *Tucson, AZ: Neuropsychological Press*.
- Risser, R., Chaloupka, CH., Grundler, W., Sommer, M. et al. (2008) Using non-linear methods to investigate the criterion validity of traffic-psychological test batteries. *Accident Analysis and Prevention*, 40, p. 149-157.
- Schmand, B., Houx, P. & De Koning, I. (2003, 2004). Normen voor Stroop kleur-woord tests, Trail Making test en Story Recall van de Rivermead Behavioural Memory Test. Uitgave onder auspiciën van de sectie Neuropsychologie van het Nederlands Instituut van Psychologen Amsterdam. [www. neuropsycholoog.nl](http://www.neuropsycholoog.nl)
- Stichting Farmaceutische Kentallen, 2011.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970). Manual for the state-trait anxiety inventory.
- Tombaugh, T.N.T.N (2004). Trail Making test A and B: Normative Data Stratified by Age and Education. *Archives of Clinical Neuropsychology* 19 (2) p. 203–214.
- Van der Meulen WM-H, Wijnberg J, Hollander J, De Diana I, van den Hoofdakker R (1980). Measurement of subjective sleep quality. In: *Eur Sleep Res Soc Abstr* Vol. 5, p 98.
- Vermeeren A (2004) Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs* 18:297-328.
- Vermeeren A, Leufkens TRM, Verster JC (2009) Effects of anxiolytics on driving. In: *Drugs, driving and traffic safety*, Birkhauser Verlag Switzerland, page 289-313.

- Verster JC, Roth T. Standard Operation Procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the Standard Deviation of Lateral Position (SDLP). *International Journal of General Medicine* 2011, 4: 359-371.
- Verster JC, Roth T (2012) Predicting psychopharmacological drug effects on actual driving performance (SDLP) from psychometric tests measuring driving-related skills. *Psychopharmacology* 220: 293–301.
- Verster JC, Roth T (2013) Vigilance decrement during the on-the-road driving tests: the importance of time-on-task in psychopharmacological research. *Accid Anal Prev* 58:244-8.
- Vlakveld WP Hazard Anticipation of Young Novice Drivers. Groningen, Rijksuniversiteit: Academisch proefschrift 30-11-2011.
- Walsh, J. M., Verstraete, A. G., Huestis, M. A., & Mørland, J. (2008). Guidelines for research on drugged driving. *Addiction*, 103(8), 1258–1268.
- Withaar, F.K., Brouwer, W.H., Zomeren, A.H van, & Deelman, B.G. (2001). Autorijden bij ouderen met cognitieve functiestoornissen: Medische Keuring en rijtest. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 32, 160-164.

## APPENDIX A: ICADTS Categorie III geneesmiddelen

In deze studie worden chronische gebruikers van ICADTS categorie III geneesmiddelen geïnccludeerd. Er worden geneesmiddelen getest uit de meest gebruikte geneesmiddelgroepen, te weten hypnotica (H), anxiolytica (A) en antidepressiva (D) in therapeutische doseringen.

De geneesmiddelen die binnen deze 3 categorieën vallen zijn:

- alprazolam (A)
- amitriptyline (D)
- bromazepam (A)
- brotizolam (H)
- chloordiazepoxide (A)
- diazepam (A/H)\*
- dosulepine (D)
- doxepine (D)
- flunitrazepam (H)
- flurazepam (H)
- loprazolam (H)
- lorazepam (A/H)\*
- lormetazepam (H)
- mianserine (D)
- midazolam (H)
- mirtazapine (D)
- nitrazepam (H)
- oxazepam (A/H)\*
- temazepam (H)
- trazodon (D)
- zolpidem (H)
- zopiclon (H)

\*: Indien de patiënt dit geneesmiddel 's avonds gebruikt zal deze ingedeeld worden in de hypnoticagroep, bij gebruik overdag bij de gebruikers van anxiolytica.

Van alle in deze studie te testen geneesmiddelen zijn productbeschrijvingen beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (<http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/>):

- alprazolam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h14409.pdf>
- amitriptyline - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h06480.pdf>
- bromazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h12991.pdf>
- brotizolam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h10015.pdf>
- chloordiazepoxide - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h55830.pdf>
- diazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11686.pdf>
- dosulepine - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h09997.pdf>
- doxepine - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h05899.pdf>
- flunitrazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h57032.pdf>
- flurazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h06308.pdf>
- loprazolam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h09882.pdf>
- lorazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h10044.pdf>
- lormetazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h08606.pdf>
- mianserine - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h09041.pdf>
- midazolam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h10539.pdf>
- mirtazapine - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16685.pdf>
- nitrazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h12475.pdf>
- oxazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h05181.pdf>
- temazepam - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h08496.pdf>
- trazodon - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h09145.pdf>
- zolpidem - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h13223.pdf>
- zopiclon - <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11063.pdf>



## Appendix B Uitkomsten covariaten analyses

### Covariaten analyse rit op de weg

	Geslacht		Leeftijd		Km per jaar	
	Adjusted R <sup>2</sup>	p-waarde	Bèta	p-waarde	Bèta	p-waarde
SDLP	0.019	0.14	0.027	0.83	0.210	0.10
p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 ( <b>dikgedrukt</b> ).						

### Covariaten analyse simulatortaken

	Geslacht		Leeftijd		Km per jaar	
	Adjusted R <sup>2</sup>	p-waarde	Bèta	p-waarde	Bèta	p-waarde
VIGILANTIERIT						
SDLP (cm)	-0.013	0.55	-0.169	0.24	0.195	0.18
Snelheid (km/u)	0.002	0.30	-0.232	0.12	-0.047	0.75
SD Snelheid (km/u)	-0.021	0.89	0.168	0.26	-0.087	0.55
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze						
Snelheid haastconditie (km/u)	-0.018	0.77	0.107	0.46	0.080	0.58
SD snelheid normale conditie (km/u)	0.009	0.24	0.247	0.08	-0.014	0.92
LP haastconditie (cm)	-0.016	0.65	-0.167	0.24	0.125	0.38
<b>LP normale conditie (cm)</b>	-0.009	0.46	-0.315	<b>0.03</b>	-0.018	0.90
<b>SDLP haastconditie (cm)</b>	-0.012	0.52	-0.139	0.29	0.411	<b>0.00</b>
<b>SDLP normale conditie (cm)</b>	-0.010	0.50	-0.095	0.48	0.379	<b>0.01</b>
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n)	0.011	0.22	-0.177	0.22	0.080	0.57
INTERSECTIERIT						
Overschrijdingen middenlijn (n)	-0.016	0.64	-0.006	0.97	-0.222	0.12
Rem RT wegrijdende auto (s)	-0.020	0.91	0.065	0.66	-0.034	0.81
<b>Rem RT verkeerslicht (s)</b>	-0.013	0.54	-0.419	<b>0.00</b>	-0.199	0.13
Min TTC met wegrijdende auto (s)	-0.015	0.61	0.104	0.48	0.041	0.78

INVOEGRIT						
<b>THW achteropkomende auto (s)</b>	-0.019	0.76	0.331	<b>0.02</b>	-0.066	0.64
THW bestuurder (s)	0.048	0.07	-0.054	0.71	-0.042	0.78
p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 ( <b>dikgedrukt</b> ).						

### Covariaten analyse neuropsychologische taken

	Geslacht		Leeftijd		Km per jaar	
	Adjusted R <sup>2</sup>	p-waarde	Bèta	p-waarde	Bèta	p-waarde
<b>TMT-A (s)</b>	0.017	0.15	0.462	<b>0.00</b>	-0.086	0.45
<b>TMT-B (s)</b>	0.123	<b>0.00</b>	0.496	<b>0.00</b>	-0.020	0.86
<b>DSST- aantal goed</b>	0.217	<b>0.00</b>	-0.613	<b>0.00</b>	-0.027	0.79
ATAVT – aantal goed	-0.010	0.55	-0.033	0.80	0.180	0.16
<b>ATAVT – totale tijd (s)</b>	-0.015	0.82	0.120	0.34	-0.136	0.28
<b>RT1 – reactietijd (ms)</b>	0.126	<b>0.00</b>	0.293	<b>0.02</b>	0.055	0.66
RT1 – motortijd (ms)	-0.014	0.77	0.385	<b>0.00</b>	-0.008	0.95
RT1 – aantal goed	-0.009	0.51	-0.021	0.87	-0.099	0.44
<b>RT2 – reactietijd (ms)</b>	0.092	<b>0.01</b>	0.274	<b>0.03</b>	0.205	0.10
<b>RT2 – motortijd (ms)</b>	-0.014	0.72	0.352	<b>0.01</b>	-0.016	0.90
RT2 – aantal goed	-0.015	0.84	-0.057	0.66	0.038	0.77
<b>RT3 – reactietijd (ms)</b>	0.015	0.17	0.431	<b>0.00</b>	-0.094	0.42
<b>RT3 – motortijd (ms)</b>	-0.016	0.96	0.351	<b>0.00</b>	-0.128	0.28
RT3 – aantal goed	-0.004	0.39	0.021	0.87	0.078	0.54
<b>DT – reactietijd (ms)</b>	0.018	0.14	0.629	<b>0.00</b>	-0.063	0.52
RTTT – risicoscore	-0.008	0.50	-0.230	0.07	0.103	0.41
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)	-0.015	0.87	0.231	0.07	-0.047	0.71
<b>PVT – lapses (n)</b>	-0.009	0.51	0.328	<b>0.01</b>	-0.069	0.57
p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 ( <b>dikgedrukt</b> ).						

## Appendix C Uitkomsten neuropsychologische taken patiënten studie

### Anxiolytica (n=12) & Controles

	Controles	Anxiolytica	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	31.5 (3.5)	34.5 (3.3)	+2.9 [-7.1; +12.9]	0.55
TMT-B (sec)*	61.7 (10.0)	72.7 (9.5)	+13.8 [-17.6; + 39.7]	0.43
DSST (aantal goed)*	57.0 (3.2)	52.3 (3.1)	-4.7 [-13.9; +4.6]	0.31
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	94.1 (3.6)	-3.9 [-11.7; +3.9]	0.33
ATAVT – totale tijd*	191.7 (14.7)	163.8 (14.1)	-27.9 [-70.2; +14.4]	0.19
RT1 – reactietijd (msec)*	273.3 (12.0)	280.0 (11.5)	+6.3 [-28.2; +40.8]	0.71
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (7.6)	170.0 (17.8)	+19.1 [-19.4; +57.6]	0.33
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	28.4 (0.2)	+0.5 [-0.1; +1.0]	0.07
RT2 – reactietijd (msec)*	222.8 (9.9)	217.0 (9.4)	-6.3 [-34.7; +22.1]	0.65
RT2 – motortijd (msec)*	148.0 (12.3)	149.5 (11.8)	+1.5 [-34.0; +37.0]	0.93
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	28.0 (0.1)	+0.0 [-0.1; +0.1]	0.55
RT3 – reactietijd (msec)*	437.3 (21.3)	430.6 (20.4)	-6.7 [-68.0; +54.6]	0.82
RT3 – motortijd (msec)*	178.5 (20.2)	181.4 (19.4)	+2.9 [-55.3; +61.1]	0.92
RT3 – aantal goed **	16.0 (0.1)	16.0 (0.1)	+0.0 [-0.1; +0.1]	0.67
DT – reactietijd (msec)*	836.4 (35.5)	963.3 (33.9)	+127.0 [+24.9; +229.0]	<b>0.02</b>
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	7.9 (0.4)	+0.0 [-1.0; +1.0]	0.99
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (4.8)	328.2 (11.2)	+39.2 [+14.8; +63.5]	<b>&lt;0.01</b>
PVT – lapses (aantal)*	1.4 (0.7)	3.2 (0.7)	+1.8 [-0.3; +3.9]	0.09

Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controls; \*\* = variabele vergeleken met alle controles

### Antidepressiva (n=38) & Controles

	Controles	Antidepressiva	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	26.8 (2.0)	30.2 (1.8)	+3.4 [-2.0; +8.7]	0.21
TMT-B (sec)*	56.3 (4.3)	62.1 (3.8)	+5.8 [-5.7; +17.3]	0.32
DSST (aantal goed)*	57.5 (1.9)	56.6 (1.7)	-0.9 [-6.0; +4.2]	0.72
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	95.1 (1.9)	-2.9 [-7.6; +1.9]	0.24
ATAVT – totale tijd*	178.8 (8.5)	174.0 (7.5)	-4.7 [-27.4; +17.9]	0.68
RT1 – reactietijd (msec)*	272.2 (8.7)	270.3 (7.7)	-1.9 [-25.1; +21.3]	0.87
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (7.4)	162.1 (9.7)	+11.3 [-12.8; +35.5]	0.35
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	27.9 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.98
RT2 – reactietijd (msec)*	234.4 (8.3)	230.4 (7.4)	-4.0 [-26.2; +18.3]	0.72
RT2 – motortijd (msec)*	149.8 (8.3)	150.9 (7.4)	+1.2 [-21.0; +23.3]	0.92
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	27.9 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.58
RT3 – reactietijd (msec)*	440.7 (16.2)	439.5 (14.4)	-1.2 [-44.4; +42.1]	0.96
RT3 – motortijd (msec)*	181.1 (9.5)	175.2 (8.5)	-5.9 [-31.4; +19.5]	0.64
RT3 – aantal goed **	16.0 (0.1)	16.0 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.70
DT – reactietijd (msec)*	872.3 (20.3)	850.3 (18.1)	-22.1 [-76.3; +32.2]	0.42
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	8.0 (0.2)	+0.1 [-0.5; +0.7]	0.81
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (4.8)	294.6 (6.1)	+5.6 [-9.6; +20.8]	0.47
PVT – lapses (aantal)*	2.0 (0.6)	2.8 (0.5)	+0.8 [-0.8; +2.3]	0.32

Gemiddelde (SE) waarden worden getoond. p-waarden (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controles; \*\* = variabele vergeleken met alle controles

### Hypnotica (n=32) & Controles

	Controles	Hypnotica	(S-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	29.9 (2.4)	35.2 (2.1)	+5.3 [-1.2; +11.7]	0.11
TMT-B (sec)*	59.4 (6.3)	77.3 (5.6)	+18.0 [+1.0; +34.9]	<b>0.04</b>
DSST (aantal goed)*	62.0 (2.0)	53.5 (1.8)	-8.6 [-13.9; -3.2]	<b>&lt;0.01</b>
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	96.1 (2.1)	-1.9 [-6.9; +3.1]	0.45
ATAVT – totale tijd*	180.8 (13.1)	193.8 (11.4)	+13.0 [-21.8; +47.8]	0.46
RT1 – reactietijd (msec)*	264.4 (12.0)	302.2 (10.4)	+37.8 [+6.1; +69.5]	<b>0.02</b>
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (8.5)	198.5 (12.1)	+47.7 [+18.5; +76.9]	<b>&lt;0.01</b>
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	27.9 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.2]	0.85
RT2 – reactietijd (msec)*	225.3 (11.6)	256.8 (10.0)	+31.6 [+0.8; +62.3]	<b>0.04</b>
RT2 – motortijd (msec)*	145.5 (13.2)	193.1 (11.4)	+47.6 [+12.6; +82.6]	<b>&lt;0.01</b>
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	28.0 (0.0)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.99
RT3 – reactietijd (msec)*	428.5 (19.1)	490.0 (16.6)	+61.5 [+10.8; +112.1]	<b>0.02</b>
RT3 – motortijd (msec)*	166.8 (14.6)	229.4 (12.7)	+62.7 [+23.9; +101.4]	<b>&lt;0.01</b>
RT3 – aantal goed**	16.0 (0.1)	16.0 (0.0)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.49
DT – reactietijd (msec)*	832.9 (24.6)	942.2 (21.3)	+109.3 [+44.0; +174.5]	<b>&lt;0.01</b>
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	7.1 (0.3)	-7.7 [-1.4; -0.1]	<b>0.02</b>
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (4.8)	311.4 (6.8)	+22.4 [+6.0; +38.8]	<b>&lt;0.01</b>
PVT – lapses (aantal)*	1.8 (0.9)	3.3 (0.8)	+1.4 [-1.1; +3.9]	0.26

Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controles; \*\* = variabele vergeleken met alle controles

### Multi-gebruik (n=17) & Controles

	Controles	Multi-gebruik	(M-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	27.9 (2.8)	29.2 (2.8)	+1.4 [-6.7; +9.4]	0.73
TMT-B (sec)*	55.01 (6.9)	76.2 (6.9)	+21.1 [+1.2; +41.0]	<b>0.04</b>
DSST (aantal goed)*	59.7 (2.3)	52.6 (2.3)	-7.1 [-13.8; -0.4]	<b>0.04</b>
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	95.5 (2.9)	-2.4 [-8.9; +4.1]	0.46
ATAVT – totale tijd*	175.2 (12.3)	162.1 (12.3)	-13.1 [-48.6; +22.4]	0.46
RT1 – reactietijd (msec)*	253.5 (11.7)	280.6 (11.7)	+27.2 [-6.5; +60.9]	0.11
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (7.8)	149.9 (15.2)	-0.9 [-34.8; +33.0]	0.96
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	28.0 (0.1)	+0.1 [-0.1; +0.2]	0.33
RT2 – reactietijd (msec)*	217.9 (11.1)	235.8 (11.1)	+17.9 [-14.2; +50.0]	0.27
RT2 – motortijd (msec)*	125.2 (11.9)	145.0 (11.90)	+19.8 [-14.4; +54.0]	0.25
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	27.9 (0.1)	-0.1 [-0.2; +0.1]	0.14
RT3 – reactietijd (msec)*	425.8 (15.9)	430.3 (15.9)	+4.5 [-41.3; +50.3]	0.84
RT3 – motortijd (msec)*	144.5 (12.8)	168.8 (12.8)	+24.2 [-12.6; +61.1]	0.19
RT3 – aantal goed**	16.0 (0.1)	16.0 (0.1)	+0.0 [-0.1; +0.1]	0.61
DT – reactietijd (msec)*	824.7 (26.1)	864.7 (26.1)	+40.0 [-35.1; +115.1]	0.29
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	7.8 (0.4)	-0.1 [-0.9; +0.7]	0.73
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (3.9)	303.1 (7.7)	+14.1 [-3.0; +31.2]	0.11
PVT – lapses (aantal)*	1.4 (0.6)	2.5 (0.6)	+1.1 [-0.5; +2.7]	0.17

Gemiddelde (SE) waarden worden getoond. p-waarden (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controles; \*\* = variabele vergeleken met alle controles

### Antidepressiva Kortstondig (n=20) & Controles

	Controles	Antidepressiva Kort	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	24.4 (3.0)	31.7 (2.5)	+7.4 [-0.7; +15.4]	0.07
TMT-B (sec)*	50.0 (4.3)	57.5 (3.6)	+7.4 [-4.0; +18.8]	0.19
DSST (aantal goed)*	59.8 (3.0)	57.5 (2.5)	-2.3 [-10.2; +5.6]	0.56
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	94.3 (2.7)	-3.7 [-9.8; +2.4]	0.23
ATAVT – totale tijd*	184.4 (10.3)	152.7 (8.6)	-31.8 [-59.2; -4.4]	<b>0.02</b>
RT1 – reactietijd (msec)*	256.9 (10.6)	271.5 (8.9)	+14.6 [-13.6; +42.9]	0.30
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (8.5)	168.0 (13.9)	+17.2 [-14.5; +48.8]	0.28
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	27.9 (0.1)	0.0 [-0.2; +0.2]	0.80
RT2 – reactietijd (msec)*	216.7 (11.1)	239.3 (9.3)	+22.6 [-6.9; +52.0]	0.13
RT2 – motortijd (msec)*	137.4 (11.1)	159.4 (9.3)	+22.0 [-7.6; +51.6]	0.14
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	28.0 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.43
RT3 – reactietijd (msec)*	408.4 (24.1)	458.2 (20.2)	+49.7 [-14.3; +113.8]	0.12
RT3 – motortijd (msec)*	164.9 (12.0)	177.5 (10.0)	+12.6 [-19.1; +44.4]	0.42
RT3 – aantal goed**	16.0 (0.1)	16.0 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.38
DT – reactietijd (msec)*	836.4 (29.0)	829.0 (24.3)	-7.4 [-84.5; +69.7]	0.85
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	7.8 (0.3)	-0.1 [-0.9; +0.7]	0.84
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (4.4)	306.4 (7.9)	+17.4 [-0.6; +35.4]	0.06
PVT – lapses (aantal)*	1.5 (0.9)	3.8 (0.7)	+2.3 [-0.1; +4.6]	0.06

Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controles; \*\* = variabele vergeleken met alle controles

### Antidepressiva Langdurig (n=18) & Controles

	Controles	Antidepressiva Lang	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	28.9 (2.6)	28.4 (2.5)	-0.5 [-7.9; +6.9]	0.90
TMT-B (sec)*	61.9 (7.2)	67.3 (6.8)	+5.4 [-14.8; +25.6]	0.59
DSST (aantal goed)*	55.6 (2.5)	55.6 (2.3)	+0.1 [-6.9; +7.0]	0.99
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	96.1 (2.9)	-1.9 [-8.5; +4.7]	0.56
ATAVT – totale tijd*	173.8 (12.0)	197.8 (11.3)	+24.0 [-9.7; +57.6]	0.16
RT1 – reactietijd (msec)*	285.6 (13.4)	268.9 (12.6)	-16.7 [-54.2; +20.9]	0.37
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (7.3)	155.7 (13.9)	+4.9 [-26.5; +36.2]	0.76
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	27.9 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.2]	0.79
RT2 – reactietijd (msec)*	249.9 (11.7)	220.6 (11.0)	-29.3 [-62.1; +3.5]	0.08
RT2 – motortijd (msec)*	160.6 (12.0)	141.6 (11.3)	-19.0 [-52.5; +14.5]	0.26
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	27.9 (0.1)	0.0 [-0.2; +0.1]	0.16
RT3 – reactietijd (msec)*	468.9 (20.6)	418.8 (19.4)	-50.1 [-107.6; +7.4]	0.09
RT3 – motortijd (msec)*	195.3 (14.5)	172.6 (13.7)	-22.8 [-63.5; +18.0]	0.26
RT3 – aantal goed**	16.0 (0.1)	16.0 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.60
DT – reactietijd (msec)*	903.8 (27.5)	873.9 (25.9)	-29.9 [-106.8; +47.1]	0.44
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	8.1 (0.4)	+0.2 [-0.6; +1.1]	0.56
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (4.1)	281.4 (7.9)	-7.6 [-25.4; +10.3]	0.40
PVT – lapses (aantal)*	2.5 (0.7)	1.7 (0.7)	-0.8 [-2.7; +1.2]	0.43

Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controles ; \*\* = variabele vergeleken met alle controles



### Hypnotica Kortstondig (n=9) & Controles

	Controles	Hypnotica Kort	(S-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	30.3 (3.2)	29.3 (2.6)	-0.9 [-9.9; +8.0]	0.82
TMT-B (sec)*	51.1 (13.6)	65.0 (11.1)	+13.9 [-23.9; +51.7]	0.44
DSST (aantal goed)*	67.7 (4.1)	53.6 (3.4)	-14.1 [-25.7; -2.6]	<b>0.02</b>
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	96.7 (4.1)	-1.3 [-10.0; +7.4]	0.77
ATAVT – totale tijd*	186.8 (30.6)	177.4 (25.0)	-9.4 [-94.8; +76.1]	0.82
RT1 – reactietijd (msec)*	269.7 (34.1)	331.3 (27.9)	+61.7 [-33.5; +156.8]	0.19
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (7.9)	212.6 (21.3)	+61.8 [+16.6; +107.0]	<b>&lt;0.01</b>
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	28.0 (0.1)	+0.1 [-0.1; +0.3]	0.48
RT2 – reactietijd (msec)*	212.7 (24.9)	284.6 (20.4)	+71.9 [+2.3; +141.4]	<b>0.04</b>
RT2 – motortijd (msec)*	124.0 (29.2)	217.0 (23.8)	+93.0 [+11.6; +174.4]	<b>0.03</b>
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	27.9 (0.1)	-0.1 [-0.2; +0.1]	0.26
RT3 – reactietijd (msec)*	417.5 (38.7)	533.7 (31.6)	+116.2 [+8.2; +224.2]	<b>0.04</b>
RT3 – motortijd (msec)*	141.5 (38.4)	243.0 (31.4)	+101.5 [-5.7; +208.7]	0.06
RT3 – aantal goed**	16.0 (0.1)	16.0 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.71
DT – reactietijd (msec)*	786.7 (50.4)	932.2 (41.2)	+145.6 [+4.9; +286.2]	<b>0.04</b>
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	8.3 (0.5)	+0.4 [-0.7; +1.6]	0.44
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (4.8)	319.9 (13.7)	+30.9 [+2.0; +59.8]	<b>0.04</b>
PVT – lapses (aantal)*	1.0 (3.2)	4.9 (2.8)	+3.9 [-5.3; +13.1]	0.38

Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controles ; \*\* = variabele vergeleken met alle controles

### Hypnotica Langdurig (n=23) & Controles

	Controles	Hypnotica Lang	(S-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
TMT-A (sec)*	29.8 (3.0)	37.5 (2.7)	+7.7 [-0.5; +15.9]	0.07
TMT-B (sec)*	62.1 (7.1)	82.4 (6.4)	+20.3 [+0.9; +39.6]	<b>0.04</b>
DSST (aantal goed)*	60.2 (2.3)	53.4 (2.00)	-6.7 [-12.9; -0.5]	<b>0.03</b>
ATAVT – aantal goed**	98.0 (1.5)	95.8 (2.5)	-2.1 [-8.0; +3.7]	0.47
ATAVT – totale tijd*	178.8 (14.4)	200.2 (12.8)	+21.4 [-17.5; +60.4]	0.27
RT1 – reactietijd (msec)*	262.7 (10.9)	290.8 (9.7)	+28.2 [-1.3; +57.6]	0.06
RT1 – motortijd (msec)**	150.8 (8.4)	193.0 (14.1)	+42.2 [+9.6; +74.9]	<b>0.01</b>
RT1 – aantal goed**	27.9 (0.1)	27.9 (0.1)	-0.1 [-0.3; +0.1]	0.60
RT2 – reactietijd (msec)*	229.4 (12.8)	246.0 (11.3)	+16.6 [-17.9; +51.0]	0.34
RT2 – motortijd (msec)*	152.7 (14.5)	183.7 (12.90)	+31.0 [-8.2; +70.3]	0.12
RT2 – aantal goed**	28.0 (0.1)	28.0 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.40
RT3 – reactietijd (msec)*	432.2 (21.7)	473.0 (19.2)	+40.7 [-17.9; +99.4]	0.17
RT3 – motortijd (msec)*	175.2 (14.8)	224.1 (13.1)	+49.0 [+9.0; +89.0]	<b>0.02</b>
RT3 – aantal goed**	16.0 (0.1)	16.0 (0.1)	0.0 [-0.1; +0.1]	0.56
DT – reactietijd (msec)*	848.3 (28.4)	946.1 (25.1)	+97.8 [+21.0; +174.5]	<b>0.01</b>
RTTT – risicoscore**	7.9 (0.2)	6.6 (0.3)	-1.2 [-1.9; -0.6]	<b>&lt;0.01</b>
PVT – gemiddelde reactietijd (ms)**	289.0 (4.8)	308.5 (6.7)	+19.5 [+4.0; +34.9]	<b>0.01</b>
PVT – lapses (aantal)*	2.1 (0.7)	2.7 (0.6)	+0.6 [-1.3; +2.4]	0.53

Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

\* = variabele vergeleken met matched controles ; \*\* = variabele vergeleken met alle controles

## Appendix D. Uitkomsten rijsimulator testen bij patiëntengroepen

### Anxiolytica

	Controles	Anxiolytica	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
<b>VIGILANTIERIT</b>				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.8)	33.51 (3.9)	+0.9 [-7.8 ; 9.5]	0.84
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.5)	98.42 (1.2)	+0.0 [-2.5 ; 2.6]	0.99
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.1)	2.20 (0.3)	+0.5 [-0.2 ; 1.2]	0.15
<b>SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze</b>				
<b>Snelheid haastconditie (km/u)<sup>2</sup></b>	<b>94.70 (1.6)</b>	<b>102.3 (3.5)</b>	<b>+7.6 [-0.0 ; 15.1]</b>	<b>0.05</b>
<b>SD snelheid normale conditie (km/u)<sup>2</sup></b>	<b>0.48 (0.0)</b>	<b>0.81 (0.1)</b>	<b>+0.3 [0.1 ; 0.6]</b>	<b>0.01</b>
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (2.2)	-1.26 (4.9)	+10.0 [-0.7 ; 20.7]	0.07
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-14.83 (6.6)	-2.98 (6.2)	+11.9 [-7.2 ; 31.0]	0.21
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	26.31 (2.1)	29.49 (2.0)	+3.2 [-2.9 ; 9.2]	0.28
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	26.32 (2.2)	26.51 (2.1)	+0.2 [-6.2 ; 6.5]	0.95
<b>Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n)<sup>2</sup></b>	<b>0.06 (0.1)</b>	<b>0.50 (0.2)</b>	<b>+0.4 [0.1 ; 0.8]</b>	<b>0.01</b>
<b>INTERSECTIERIT</b>				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	1.80 (0.4)	+0.8 [-0.1 ; 1.7]	0.08
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (1.0)	4.38 (2.1)	+0.8 [-3.9 ; 5.4]	0.74
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.69 (0.2)	1.66 (0.2)	-0.0 [-0.6 ; 0.5]	0.92
Min TTC met wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	1.31 (0.1)	1.50 (0.2)	+0.2 [-0.2 ; 0.6]	0.39
<b>INVOEGRIT</b>				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.82 (0.1)	0.79 (0.1)	-0.0 [-0.3 ; 0.2]	0.76
THW bestuurder (s) <sup>2</sup>	0.26 (0.0)	0.24 (0.0)	-0.0 [-0.1 ; 0.1]	0.60
Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 ( <b>dikgedrukt</b> ).				
<sup>1</sup> <i>Vergeleken met gematchte controles</i> <sup>2</sup> <i>Vergeleken met alle controles</i>				

## Antidepressiva

	Controles	Antidepressiva	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
<b>VIGILANTIERIT</b>				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.8)	32.44 (2.4)	-0.2 [-6.2 ; 5.8]	0.95
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.5)	98.90 (0.7)	+0.5 [-1.1 ; 2.1]	0.54
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.1)	1.68 (0.2)	-0.0 [-0.5 ; 0.5]	0.96
<b>SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze</b>				
Snelheid haastconditie (km/u) <sup>2</sup>	94.70 (1.5)	99.22 (2.0)	+4.5 [-0.4 ; 9.5]	0.07
SD snelheid normale conditie (km/u) <sup>2</sup>	0.48 (0.0)	0.51 (0.1)	+0.0 [-0.1 ; 0.2]	0.71
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (1.8)	-9.42 (2.5)	+1.8 [-4.2 ; 7.9]	0.55
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-9.60 (2.6)	-8.02 (2.5)	+1.6 [-5.7 ; 8.8]	0.66
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	25.25 (1.8)	27.57 (1.7)	+2.3 [-2.8 ; 7.4]	0.37
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	23.90 (1.7)	23.83 (1.6)	-0.0 [-4.7 ; 4.5]	0.98
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n) <sup>2</sup>	0.1 (0.0)	0.0 (0.1)	-0.0 [-0.2 ; 0.1]	0.74
<b>INTERSECTIERIT</b>				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	0.54 (0.2)	-0.4 [-1.0 ; 0.1]	0.12
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (0.9)	2.6 (1.2)	-1.0 [-3.9 ; 1.9]	0.49
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.31 (0.1)	1.52 (0.1)	+0.2 [-0.0 ; 0.5]	0.09
Min TTC met wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	1.31 (0.1)	1.28 (0.1)	-0.0 [-0.3 ; 0.2]	0.79
<b>INVOEGRIT</b>				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.72 (0.0)	0.68 (0.0)	-0.0 [-0.2 ; 0.1]	0.55
THW bestuurder (s) <sup>2</sup>	0.26 (0.0)	0.27 (0.0)	+0.0 [-0.1 ; 0.1]	0.77
Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 ( <b>dikgedrukt</b> ).				
<sup>1</sup> Vergeleken met gematchte controles <sup>2</sup> Vergeleken met alle controles				

### Antidepressiva - Kortstondig

	Controles	Antidepressiva - kort	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
VIGILANTIERIT				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.8)	37.72 (3.3)	+5.1 [-2.4 ; 12.6]	0.18
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.5)	99.49 (1.0)	+1.09 [-1.07 ; 3.25]	0.32
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.1)	1.66 (0.3)	-0.0 [-0.6 ; 0.6]	0.92
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze				
Snelheid haastconditie (km/u) <sup>2</sup>	94.7 (1.5)	99.7 (2.8)	+5.0 [-1.3 ; 11.2]	0.12
SD snelheid normale conditie (km/u) <sup>2</sup>	0.48 (0.0)	0.55 (0.1)	+0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.50
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (1.9)	-8.4 (3.5)	+2.9 [-5.1 ; 10.8]	0.48
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-6.19 (3.0)	-7.08 (2.7)	-0.9 [-9.2 ; 7.5]	0.83
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	25.46 (2.8)	30.87 (2.5)	+5.4 [-2.2 ; 13.1]	0.16
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	24.11 (2.4)	26.38 (2.1)	+2.3 [-4.3 ; 8.8]	0.48
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n) <sup>2</sup>	0.1 (0.0)	0.1 (0.1)	+0.0 [-0.2 ; 0.2]	0.91
INTERSECTIERIT				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	0.36 (0.3)	-0.6 [-1.3 ; 0.0]	0.07
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (0.8)	1.71 (1.6)	-1.9 [-5.4 ; 1.6]	0.28
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.43 (0.1)	1.68 (0.1)	+0.2 [-0.1 ; 0.6]	0.18
Min TTC met wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	1.31 (0.1)	1.25 (0.1)	-0.1 [-0.4 ; 0.2]	
INVOEGRIT				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.71 (0.1)	0.69 (0.1)	-0.1 [-0.4 ; 0.2]	0.68
THW bestuurder (s) <sup>2</sup>	0.26 (0.0)	0.29 (0.0)	+0.0 [-0.1 ; 0.1]	0.49

Gemiddelde (SE) waarden worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

<sup>1</sup>Vergeleken met gematchte controles <sup>2</sup>Vergeleken met alle controles

### Antidepressiva - Langdurig

	Controles	Antidepressiva - lang	(A-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
VIGILANTIERIT				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.6)	26.27 (3.3)	-6.4 [-13.7 ; 1.0]	0.09
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.5)	98.21 (1.0)	-0.2 [-2.5 ; 2.1]	0.87
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.1)	1.70 (0.3)	+0.0 [-0.6 ; 0.7]	0.99
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze				
Snelheid haastconditie (km/u) <sup>2</sup>	94.70 (1.5)	98.73 (3.1)	+4.0 [-2.9 ; 10.9]	0.25
SD snelheid normale conditie (km/u) <sup>2</sup>	0.48 (0.0)	0.47 (0.1)	-0.0 [-0.2 ; 0.2]	0.89
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (1.9)	-10.60 (3.7)	+0.7 [-7.7 ; 9.0]	0.88
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-13.02 (4.4)	-9.20 (4.4)	+3.8 [-9.0 ; 16.7]	0.54
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	25.04 (2.3)	23.45 (2.3)	-1.59 [-8.2 ; 5.0]	0.62
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	23.70 (2.3)	20.65 (2.3)	-3.1 [-9.7 ; 3.6]	0.35
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n) <sup>2</sup>	0.1 (0.0)	0.0 (0.1)	-0.1 [-0.2 ; 0.1]	0.51
INTERSECTIERIT				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	0.75 (0.4)	-0.2 [-1.0 ; 0.6]	0.56
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (0.9)	3.63 (1.9)	+0.0 [-4.2 ; 4.3]	0.99
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.19 (0.1)	1.34 (0.1)	+0.1 [-0.2 ; 0.5]	0.36
Min TTC met wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	1.31 (0.2)	1.31 (0.1)	+0.0 [-0.4 ; 0.4]	1.00
INVOEGRIT				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.73 (0.1)	0.68 (0.1)	-0.1 [-0.2 ; 0.1]	0.56
THW bestuurder (s) <sup>2</sup>	0.26 (0.0)	0.25 (0.0)	-0.0 [-0.1 ; 0.1]	0.75

Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

<sup>1</sup> *Vergeleken met gematchte controles* <sup>2</sup> *Vergeleken met alle controles*

## Hypnotica

	Controles	Hypnotica	(H-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
VIGILANTIERIT				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.5)	33.05 (2.6)	+0.4 [-5.6 ; 6.4]	0.89
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.5)	98.70 (0.9)	+0.3 [-1.7 ; 2.3]	0.77
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.1)	1.67 (0.2)	-0.0 [-0.6 ; 0.5]	0.94
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze				
Snelheid haastconditie (km/u) <sup>2</sup>	94.70 (1.7)	92.82 (2.8)	-1.9 [-8.4 ; 4.6]	0.57
SD snelheid normale conditie (km/u) <sup>2</sup>	0.48 (0.1)	0.66 (0.1)	+0.2 [-0.0 ; 0.4]	0.08
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (2.0)	-6.43 (3.3)	+4.8 [-2.8 ; 12.4]	0.21
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-11.53 (3.5)	-10.08 (3.1)	+1.5 [-8.0 ; 10.9]	0.76
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	26.79 (2.5)	33.14 (2.2)	+6.3 [-0.4 ; 13.1]	0.06
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	22.93 (1.7)	27.32 (1.5)	+4.4 [-0.3 ; 9.1]	0.07
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n) <sup>2</sup>	0.06 (0.0)	0.06 (0.1)	-0.0 [-0.1 ; 0.2]	0.95
INTERSECTIERIT				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	1.00 (0.3)	+0.0 [-0.6 ; 0.7]	0.95
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (1.0)	5.55 (1.7)	+1.94 [-2.1 ; 6.0]	0.34
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.50 (0.2)	1.47 (0.1)	-0.0 [-0.5 ; 0.4]	0.89
<b>Min TTC met wegrijdende auto (s)<sup>2</sup></b>	<b>1.31 (0.1)</b>	<b>1.73 (0.1)</b>	<b>+0.4 [0.1 ; 0.7]</b>	<b>0.01</b>
INVOEGRIT				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.74 (0.1)	0.81 (0.1)	+0.1 [-0.2 ; 0.3]	0.54
<b>THW bestuurder (s)<sup>2</sup></b>	<b>0.26 (0.0)</b>	<b>0.52 (0.1)</b>	<b>+0.3 [0.1 ; 0.4]</b>	<b>0.00</b>
Gemiddelde (SE) waarden worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 ( <b>dikgedrukt</b> ).				
<sup>1</sup> Vergeleken met gematchte controles <sup>2</sup> Vergeleken met alle controles				

## Hypnotica – Kortstondig

	Controles	Hypnotica - kort	(H-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
VIGILANTIERIT				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.7)	35.73 (5.2)	+3.1 [-7.9 ; 14.1]	0.57
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.6)	98.68 (1.8)	+0.3 [-3.48 ; 4.06]	0.88
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.1)	2.57 (0.4)	+0.9 [-0.0 ; 1.8]	0.06
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze				
Snelheid haastconditie (km/u) <sup>2</sup>	94.70 (1.6)	100.68 (5.0)	+6.0 [-4.6 ; 16.6]	0.26
<b>SD snelheid normale conditie (km/u)<sup>2</sup></b>	<b>0.48 (0.1)</b>	<b>0.86 (0.2)</b>	<b>+0.4 [0.0 ; 0.7]</b>	<b>0.03</b>
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (1.90)	-11.54 (5.95)	-0.3 [-12.8 ; 12.2]	0.96
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-8.70 (6.9)	-15.44 (5.2)	-6.7 [-26.2 ; 12.7]	0.45
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	24.48 (7.9)	36.99 (5.9)	+12.5 [-9.8 ; 34.8]	0.24
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	22.45 (3.1)	27.66 (2.3)	+5.2 [-3.5 ; 13.9]	0.21
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n) <sup>2</sup>	0.06 (0.0)	0.00 (0.1)	-0.1 [-0.3 ; 0.2]	0.67
INTERSECTIERIT				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	0.40 (0.5)	-0.6 [-1.7 ; 0.5]	0.30
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (1.0)	6.48 (3.1)	+2.9 [-3.7 ; 9.4]	0.38
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.85 (0.5)	1.50 (0.4)	-0.3 [-1.9 ; 1.2]	0.62
<b>Min TTC met wegrijdende auto (s)<sup>2</sup></b>	<b>1.31 (0.1)</b>	<b>1.89 (0.2)</b>	<b>+0.59 [0.1 ; 1.1]</b>	<b>0.03</b>
INVOEGRIT				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.48 (0.1)	0.80 (0.1)	+0.3 [-0.1 ; 0.7]	0.09
THW bestuurder (s) <sup>2</sup>	0.26 (0.0)	0.38 (0.1)	+0.1 [-0.0 ; 0.2]	0.06

Gemiddelde (SE) waarden worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

<sup>1</sup> *Vergeleken met gematchte controles* <sup>2</sup> *Vergeleken met alle controles*



### Hypnotica - Langdurig

	Controles	Hypnotica - lang	(H-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
VIGILANTIERIT				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.6)	32.02 (3.0)	-0.6 [-7.4 ; 6.2]	9.86
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.5)	98.71 (1.0)	+0.3 [-1.9 ; 2.5]	0.78
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.1)	1.32 (0.3)	-0.4 [-0.9 ; 0.2]	0.23
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze				
Snelheid haastconditie (km/u) <sup>2</sup>	94.70 (1.6)	89.79 (3.1)	-4.9 [-12.0 ; 2.2]	0.17
SD snelheid normale conditie (km/u) <sup>2</sup>	0.48 (0.0)	0.58 (0.1)	+0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.38
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (2.0)	-4.46 (3.9)	+6.8 [-2.0 ; 15.6]	0.13
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-12.48 (4.1)	-7.39 (3.8)	+5.1 [-6.4 ; 16.6]	0.37
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	27.57 (2.0)	31.22 (1.8)	+3.7 [-1.9 ; 9.2]	0.18
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	23.08 (2.2)	27.16 (2.0)	+4.1 [-2.0 ; 10.2]	0.18
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n) <sup>2</sup>	0.06 (0.0)	0.08 (0.1)	+0.0 [-0.2 ; 0.2]	0.87
INTERSECTIERIT				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	1.23 (0.3)	+0.3 [-0.5 ; 1.0]	0.51
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (1.0)	5.20 (2.0)	+1.6 [-2.8 ; 6.0]	0.48
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.38 (0.1)	1.45 (0.1)	+0.1 [-0.3 ; 0.4]	0.69
<b>Min TTC met wegrijdende auto (s)<sup>2</sup></b>	<b>1.31 (0.1)</b>	<b>1.66 (0.2)</b>	<b>+0.4 [0.0 ; 0.7]</b>	<b>0.04</b>
INVOEGRIT				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.83 (0.1)	0.81 (0.1)	-0.0 [-0.3 ; 0.3]	0.90
<b>THW bestuurder (s)<sup>2</sup></b>	<b>0.26 (0.0)</b>	<b>0.57 (0.1)</b>	<b>+0.3 [0.1 ; 0.5]</b>	<b>0.00</b>

Gemiddelde (SE) waarden worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 (**dikgedrukt**).

<sup>1</sup> *Vergeleken met gematchte controles* <sup>2</sup> *Vergeleken met alle controles*

### Multi-gebruik

	Controles	Multi-gebruik	(M-C) verschil met 95% C.I.	p-waarde (2-zijdig)
VIGILANTIERIT				
SDLP (cm) <sup>2</sup>	32.63 (1.6)	36.23 (2.9)	+3.6 [-3.1 ; 10.3]	0.29
Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	98.40 (0.5)	99.09 (0.9)	+0.69 [-1.4 ; 2.8]	0.51
SD Snelheid (km/u) <sup>2</sup>	1.69 (0.2)	1.88 (0.3)	+0.19 [-0.4 ; 0.8]	0.56
SWINGDRIVE vrije snelheidskeuze				
Snelheid haastconditie (km/u) <sup>2</sup>	94.70 (1.6)	96.80 (2.9)	+2.1 [-4.5 ; 8.7]	0.53
SD snelheid normale conditie (km/u) <sup>2</sup>	0.48 (0.0)	0.50 (0.1)	+0.0 [-0.2 ; 0.2]	0.85
LP haastconditie (cm) <sup>2</sup>	-11.26 (2.0)	-7.6 (3.6)	+3.6 [-4.5 ; 11.8]	0.37
LP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	-7.10 (3.9)	-8.93 (3.5)	-1.8 [-12.5 ; 8.9]	0.73
SDLP haastconditie (cm) <sup>1</sup>	27.64 (2.0)	30.42 (1.8)	+2.8 [-2.7 ; 8.2]	0.30
SDLP normale conditie (cm) <sup>1</sup>	26.46 (2.6)	29.00 (2.3)	+2.5 [-4.6 ; 9.7]	0.47
Overschrijdingen middenlijn normale conditie (n) <sup>2</sup>	0.06 (0.1)	0.40 (0.2)	+0.34 [-0.1 ; 0.7]	0.10
INTERSECTIERIT				
Overschrijdingen middenlijn (n) <sup>2</sup>	0.98 (0.2)	1.40 (0.3)	+0.4 [-0.3 ; 1.2]	0.28
Rem RT wegrijdende auto (s) <sup>2</sup>	3.62 (0.9)	3.3 (1.7)	-0.4 [-4.2 ; 3.5]	0.85
Rem RT verkeerslicht (s) <sup>1</sup>	1.36 (0.2)	1.88 (0.2)	+0.5 [-0.2 ; 1.2]	0.13
<b>Min TTC met wegrijdende auto (s)<sup>2</sup></b>	<b>1.31 (0.1)</b>	<b>1.83 (0.1)</b>	<b>+0.5 [0.2 ; 0.8]</b>	<b>0.00</b>
INVOEGRIT				
THW achteropkomende auto (s) <sup>1</sup>	0.81 (0.1)	0.77 (0.1)	-0.0 [-0.3 ; 0.2]	0.74
THW bestuurder (s) <sup>2</sup>	0.26 (0.0)	0.25 (0.0)	-0.0 [-0.1 ; 0.1]	0.69
Gemiddelde (SE) waardes worden getoond. p-waardes (2-zijdig) zijn significant indien <0.05 ( <b>dikgedrukt</b> ).				
<sup>1</sup> <i>Vergeleken met gematchte controles</i> <sup>2</sup> <i>Vergeleken met alle controles</i>				

## Appendix E. Dosering van cat. III middelen per onderzochte patiëntengroep

	<b>Subgroep</b> (kortdurig / langdurig)	<b>Middel</b>	<b>Dosering</b> (O = ochtend, M=middag, A=avond, S=voor slapen)	
<b>Anxiolytica</b> (n=12)	Kort	Oxazepam	10 mg	5x daags
	Kort	Oxazepam	15 mg	O, A
	Kort	Lorazepam	1mg	O; M; A
	Lang	Bromazepam	3mg	O
	Lang	Alprazolam	0.5 mg retard	O; A
	Lang	Bromazepam	3mg	M
	Lang	Lorazepam	0.5mg	O; M; A
	Lang	Alprazolam	1mg + 0.5 mg	O (1 mg); A (0.5 mg)
	Lang	Oxazepam	10 mg	5x daags
	Lang	Oxazepam	10 mg	M
	Lang	Oxazepam	10 mg	O
Lang	Oxazepam	7,5mg	O	
<b>Antidepressiva</b> (n=38)	Lang	Mirtazapine	15mg	S
	Kort	Mirtazapine	30mg	A
	Kort	Mirtazapine	30mg	S
	Lang	Mirtazapine	30mg	S
	Kort	Mirtazapine	15mg	S
	Lang	Mirtazapine	15mg	A
	Kort	Amitriptyline	25mg	S
	Kort	Mirtazapine	15mg	A
	Lang	Amitriptyline	10mg	S
	Lang	Amitriptyline	25mg	O; A
	Kort	Mirtazapine	15mg	S
	Lang	Mirtazapine	30mg	S
	Kort	Mirtazapine	30mg	S
	Kort	Mirtazapine	15mg	A
	Lang	Amitriptyline	75mg	A
	Lang	Mirtazapine	15mg	O
	Kort	Amitriptyline	75mg (25mg x 3)	A
	Kort	Mirtazapine	15mg	A
	Kort	Mirtazapine	30mg	S
Lang	Mirtazapine	45mg	A	

	Lang	Amitriptyline	150mg	S
	Kort	Mirtazapine	15mg	A
	Kort	Mirtazapine	15mg	S
	Kort	Mirtazapine	15mg	A
	Kort	Mirtazapine	4ml (=60mg)	S
	Kort	Amitriptyline	10mg	A
	Lang	Amitriptyline	50mg	A
	Lang	Amitriptyline	25mg	A
	Lang	Amitriptyline	150mg	A
	Kort	Mirtazapine	30mg	A
	Lang	Mirtazapine	30mg	A
	Lang	Amitriptyline	20mg	A
	Lang	Amitriptyline	40mg	O
	Lang	Mirtazapine	15mg	A
	Lang	Mirtazapine	45mg	A
	Kort	Amitriptyline	20mg	A
	Kort	Mirtazapine	7.5mg	A
	Kort	Mirtazapine	15mg	A
<b>Hypnotica</b> (n=32)	Lang	Zolpidem	10mg	S
	Lang	Zopiclon	7.5mg	S
	Lang	Brotizolam	0.25mg	S
	Lang	Zolpidem	10mg	S
	Kort	Midazolam	3.75mg	S
	Lang	Temazepam	10mg	S
	Lang	Midazolam	15mg	S
	Kort	Lorazepam	1mg	S
	Lang	Zopiclon	7.5mg	S
	Lang	Temazepam	20mg	S
	Kort	Zolpidem	10mg	S
	Lang	Lorazepam	1.25mg	S
	Kort	Lormetazepam	2mg	S
	Lang	Oxazepam	10 mg	S
	Kort	Lorazepam	1 mg	S
	Lang	Zopiclon	7.5 mg	S
	Lang	Zopiclon	7.5 mg	S
	Kort	Temazepam	10mg	S
	Kort	Temazepam	20mg	S
	Lang	Lorazepam	1mg	S
Lang	Lorazepam	1mg	S	

	Lang	Oxazepam	30mg	S
	Kort	Temazepam	10mg	S
	Lang	Zopiclon	7.5mg	S
	Lang	Nitrazepam	5mg	S
	Lang	Oxazepam	10mg	S
	Lang	Diazepam	5mg	S
	Lang	Lormetazepam	3mg	S
	Lang	Nitrazepam	3.75mg	S
	Lang	Oxazepam	20 mg	S
	Lang	Zolpidem	15 mg	S
	Kort	Temazepam	20 mg	S
<b>Multi-gebruik</b> (n=17)		Oxazepam / Lormetazepam	10mg (oxa) + 2 mg (lor)	M (oxa); A (lor)
		Mirtazapine / Amitriptyline	30 mg (mir) + 75mg	A (mir); A (ami)
		Mirtazapine / Temazepam / Lorazepam	15 mg (mir) + 10 mg (tem) + 1mg (lor)	S (mir); S (tem); S (lor)
		Oxazepam / Zolpidem / Trazodon	10mg (oxa) + 10mg (zol) + 25mg (tra)	1x (oxa); A (zol); A (tra)
		Temazepam / Amitriptyline	20mg (tem) + 62.5mg (ami)	A (tem); A (Ami)
		Diazepam / Oxazepam / Midazolam / Zopiclon / Mirtazapine	20mg (dia) + 10mg (oxa) + 15mg (mid) + 15mg (zop) + 15mg (mir)	1x (dia); 3x de week (oxa); 2x de week (mid); 10x de jaar (zop); A (mir)
		Oxazepam / Flunitrazepam	XXmg (oxa) + XXmg (flu)	3x (oxa); 3x de week S (flu)
		Oxazepam / Amitriptyline	5 mg (oxa) + 10mg (ami)	2x (oxa); S (ami)
		Zolpidem / Oxazepam	10mg (zol) + 10mg (oxa)	S (zol); S (oxa)
		Zopiclon / Mirtazapine	7.5mg (zol) + 15mg (mir)	S (zop); O (mir)
		Zolpidem / Amitriptyline	10mg (zol) + 20mg (ami)	S (zol); A (ami)
		Zolpidem / Lorazepam	10mg (zol) + 2.5mg (lor)	S (zol); S (lor)

	Amitriptyline / Tramadol	50mg (ami) + 2x 50mg (tra)	A (ami); O+A (tra)
	Temazepam / Oxazepam	20mg (tem) + 10mg (oxa)	A (tem); A (oxa)
	Mirtazapine / Oxazepam	30mg (mir) + 10mg (oxa)	S (mir); O (oxa)
	Amitriptyline / Tramadol / Temazepam	25mg (ami) + 200mg (tra) + 10mg (tem)	O + A (ami); O (tra); A (tem)
	Tramadol / Alprazolam	200mg (tra) + 0.25mg (alp)	O (tra); O + A (alp)