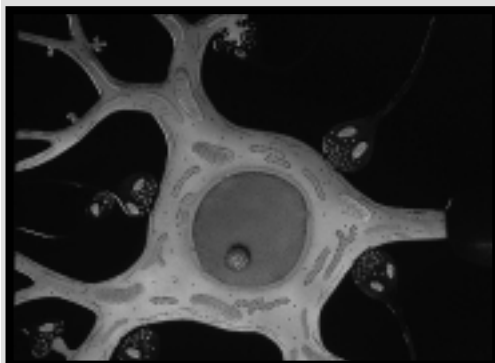


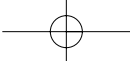
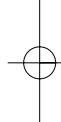
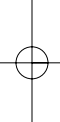
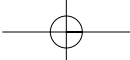
*Supplement bij Neuron 2002; Vol 7 Nr 7*

---



# Sedatie, rijvaardigheid en antipsychotica

M Floris, D Lecompte, A De Nayer, L Mallet, C Mertens,  
F Vandendriessche, J Detraux



## Inleiding

Sedatie is de meest courante nevenwerking van de antipsychotica (1, 2). Ze is het meest uitgesproken in de beginfasen van de behandeling. In geval van continue toediening, ontwikkelen de meeste patiënten een zekere tolerantie voor de sedatieve nevenwerkingen. Hoewel sedatie nuttig kan zijn tijdens de eerste dagen of de eerste week bij geagiteerde patiënten, verstoort ze op lange termijn verschillende functies (1-3).

De sedatie is een frequente nevenwerking van de antipsychotica.

De sedatieve nevenwerkingen van de antipsychotica worden beperkende factoren bij vele patiënten (4). Ze kunnen aanleiding geven tot somnolentie overdag en tot cognitieve en functionele stoornissen waardoor er eventueel een dosisverlaging of een overschakeling op een minder sedatief geneesmiddel vereist is (5). De sedatie kan een invloed hebben op hoe de patiënten zich voelen, op hun bekwaamheid om te werken of te functioneren (6) en op hun deelname aan de psychotherapeutische programma's (7). Bovendien brengt het sedatief effect van antipsychotica praktische problemen mee, zoals de vraag naar de veiligheid van het autorijden bij de inname van deze geneesmiddelen (2, 8). De antipsychotica kunnen, in sommige gevallen, aanleiding geven tot centrale nevenwerkingen (b.v. slaperigheid) die voldoende ernstig kunnen zijn om de rijvaardigheid te beïnvloeden (8). Tenslotte, maar daarom niet minder belangrijk, zijn vooral bejaarden bijzonder gevoelig voor de vele ernstige, niet motorische nevenwerkingen die het gevolg kunnen zijn van het gebruik van antipsychotica, waaronder sedatie (9). Sedatie en de orthostatische hypotensie gaan gepaard met een verhoogd risico op vallen, hetgeen mogelijk fataal is, aangezien valpartijen verantwoordelijk zijn voor ongeveer 20% van de mortaliteit bij bejaarden (10, 11).

Aangezien schizofrenie een ziekte is die gans het leven blijft bestaan, hebben de patiënten nood aan een langdurige profylactische behandeling. Het ontbreken van een belangrijke nevenwerking zoals sedatie

is bijgevolg een belangrijk voordeel, vooral omdat de cognitieve prestaties en de waakzaamheid noodzakelijk zijn om optimaal te kunnen functioneren (12).

## **Contradictie tussen het activerend en het kalmerend effect van de antipsychotica?**

### • Neuroleptica en incisief karakter

De definitie van neuroleptica werd voor het eerst (1961) geïntroduceerd door Delay et Deniker. In deze definitie (13), werd er reeds een onderscheid gemaakt tussen het effect op de psychotische symptomen en de controle van de symptomen van agitatie en excitatie. Lambert et Revol (1966) suggereerden een opsplitsing van de klassieke neuroleptica in twee groepen: de sedatieve neuroleptica en de incisieve neuroleptica. Deze indeling toont aan dat het incisief karakter, of de efficiëntie op de positieve symptomen, geen synoniem is van sedatie. De term "incisief" betekent dat men de positieve psychotische symptomen op drastische wijze uitschakelt (14). De auteurs hebben de indruk dat de term "incisief" in het begin betrekking had op het volledige elimineren van de psychotische symptomen en dat hij later de bijbetekenis kreeg van een krachtig geneesmiddel dat een individu totaal apathisch kan maken.

### • Sedatie en efficiëntie op de positieve symptomen: tijdsverschil

Bijna 50 jaar geleden, wezen Delay, Deniker et Harl (1952) in het eerste rapport dat ooit geschreven werd over de antipsychotica, op het tijdsverschil tussen de sedatie en de efficiëntie. Ze beschreven het begin van de behandeling van 8 patiënten met chloorpromazine als een toestand van somnolentie en slaap met een duidelijke kalmte die een onderliggende agressiviteit maskeerde. De symptomatische verbetering, buiten de somnolentie, trad slechts enkele dagen later op (15).

Er moet dus een onderscheid gemaakt worden tussen sedatie en efficaciteit: de sedatieve effecten kunnen zich immers onmiddellijk na de inname van het geneesmiddel manifesteren, terwijl het antipsychotisch effect pas veel later tot uiting komt. Het antipsychotisch effect van de

antipsychotica wordt over het algemeen bekomen na 2 à 6 weken, waarna de verbetering zich doorzet (16). De sedatieve effecten hangen af van verschillende neurotransmitters, terwijl het antipsychotisch effect vooral afhangt van de blokkering van de dopaminerge receptoren maar met een duidelijke, hoewel nog niet opgehelderde, invloed van de noradrenerge en serotoninerge *pathways* (17).

In het therapeutisch proces van schizofrenie, moet men een klinisch onderscheid maken tussen een vroegtijdig sedatief effect en een later optredend antipsychotisch effect van de antipsychotica.

Sommige klinici maken therapeutisch gebruik van de vroegtijdige sedatieve effecten om acute, geagiteerde, psychotische patiënten te kalmeren door de dosissen te verdelen over de ganse dag. Droperidol bijvoorbeeld, een molecule die de D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> en cholinerge muscarine receptoren antagoniseert, lijkt bijzonder efficiënt te zijn voor de behandeling van acute geagiteerde en agressieve patiënten (18-21). Andere klinici geven er de voorkeur aan om een sedativum (zoals een benzodiazepine of chloralhydraat) toe te voegen aan relatief niet sedatieve antipsychotica zoals risperidone of haloperidol omwille van de voordelen op lange termijn voor de patiënten (5).

Men kan dus een gestoorde patiënt kalmeren vooraleer het antipsychotisch effect uitgesproken aanwezig is (22). Anders gezegd, sedatie kan de efficiëntie op de psychotische symptomen maskeren. De *contradictio in terminis* valt weg als men de notie van "incisief karakter" introduceert. Het sedatief effect is de tegenhanger van het activerend effect van de antipsychotica maar de efficiëntie op de positieve symptomen is nog een andere zaak.

In deze optiek, bestaat er ook een verschil tussen specifieke en niet specifieke sedatie. Niet specifieke sedatie verwijst naar de versuffing en de slaperigheid, terwijl specifieke sedatie verwijst naar de psychomotorische inhibitie bij patiënten met agitatie, excitatie en agressiviteit. Levopromazine, chloorpromazine en thioridazine induceren een specifieke en niet

specifieke sedatie, maar flufenazine, perfenazine en haloperidol induceren vooral een specifieke sedatie. De niet specifieke sedatie van de neuroleptica wordt meestal toegeschreven aan de centrale antihistaminerge, anti- $\alpha$ -adrenerge en anticholinerge (antimuscarine) effecten van sommige klassieke neuroleptica (7, 23-26). Er bestaat een aannemelijke hypothese volgens dewelke de specifieke sedatieve effecten van de klassieke neuroleptica zouden optreden via het antagonisme van de centrale D<sub>2</sub> dopaminerge receptoren. Men heeft echter nog niet opgehelderd hoe de atypische antipsychotica hun antipsychotisch effect bewaren, terwijl de specifieke sedatie verminderd is als deze effecten gebeuren via een blokkering van de D<sub>2</sub> dopaminerge receptoren. De regionale of cellulair selectiviteit voor de D<sub>2</sub> receptoren in het centraal zenuwstelsel (CZS) kan hiervoor een verklaring bieden. Andere mogelijke hypothesen zijn de affiniteit voor andere subtypes van dopaminerge receptoren, zoals de D<sub>3</sub> of D<sub>4</sub> receptoren, of een selectiviteit voor andere subpopulaties van functioneel gekoppelde D<sub>2</sub> receptoren (volgens 23).

## Evaluatie

### • Algemene opmerkingen

Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen de sedatie geïnduceerd door het antipsychoticum op klinisch vlak en de mentale retardatie die waargenomen wordt bij sommige patiënten die lijden aan cognitieve stoornissen (6) of hypersomnie als regressieve toestand.

Hierna volgen enkele opmerkingen in verband met de evaluatie van de sedatieve eigenschappen van de antipsychotica:

- sedatie kan op verschillende wijzen geëvalueerd worden door metingen van overdreven slaap, moeilijkheden om wakker te worden, slaap overdag of sufheid overdag. Door zich op deze criteria te baseren, lijkt de sedatie geïnduceerd door sommige atypische geneesmiddelen vergelijkbaar te zijn met deze geïnduceerd door de zwakke antipsychotica zoals chloorpromazine (27);

- het niet specifiek sedatief effect van de neuroleptica moet gedifferentieerd worden van sommige atypische antipsychotische, anxiolytische en 'tranquillizer' effecten (5);
- de meeste publicaties geven geen precieze definitie van de term sedatie, noch van de methodologieën om ze te benaderen (bijvoorbeeld klachten die spontaan geuit worden of waarnaar actief gevraagd wordt aan de hand van de UKU schaal van nevenwerkingen (*Udvalg Kliniske Undersogelser*));
- volgens Stahl (2000) zijn somnolentie en een gevoel van vertigo opgenomen in het begrip 'sedatie' (26).

Tot nu toe, is de enige approximatieve wijze om sedatie te evalueren, gebaseerd op de meting van de slaperigheid, de cognitieve stoornissen en het gevoel van vertigo.

### • Evaluatiemoeilijkheden

Er bestaan vrij weinig literatuurgegevens in verband met de perceptie van patiënten over de nevenwerkingen van antipsychotica en de concordantie van hun evaluaties met deze van psychiaters (27).

Zelfevaluaties tonen aan dat, vanuit het standpunt van de patiënten, 'sedatie' geklasseerd wordt onder de zeer negatieve nevenwerkingen. In een studie van Windgassen (1992), werd sedatie het meest frequent als negatief bestempeld (28). Angermeyer & Matschinger (1999) stelden vast dat, onder de neveneffecten die door de patiënten als bijzonder onaangenaam werden geklasseerd, sedatie op de eerste plaats kwam, vóór gewichtsverlies en EPS (29). In een latere studie door Angermeyer & Matschinger (2000), klasseerden de patiënten, onder de negatieve effecten die volgens hen hun levenskwaliteit verminderden, sedatie op de tweede plaats (na EPS) (30). Tenslotte, stelden Weiden & Mackell (1999), die de zelfgerapporteerde effecten en het lijden veroorzaakt door oude en nieuwe antipsychotica onderling vergeleken, vast dat een significant groter aantal patiënten die behandeld werden met de nieuwe antipsychotica, klaagden van frequente sedatie ( $p = 0,001$ ) en gewichtstoename ( $p = 0,02$ ) in vergelijking met de patiënten die de klas-

sieke middelen innamen. Deze gegevens tonen aan dat de geneesheren zich bewust moeten zijn van de verandering in het nevenwerkingsprofiel naarmate een steeds groter aantal patiënten behandeld worden met de nieuwere middelen en dat de sedatie zeer vaak een bron is van ontredering (31).

Nog zeldzamer zijn de gegevens omtrent de vraag of er een discrepantie bestaat tussen de evaluaties van nevenwerkingen van patiënten enerzijds en deze van geneesheren anderzijds. In een studie door Finn et al (1990), evalueerden 41 patiënten en 34 psychiaters de last geïnduceerd door de nevenwerkingen van neuroleptica. Over het algemeen waren de voorspellingen van de psychiaters in verband met de evaluaties van de patiënten matig goed. Voor 24% van de neveneffecten echter oordeelden de psychiaters bijzonder slecht betreffende de graad van ongemak van deze effecten voor de patiënt. De gemiddelde evaluaties van de patiënten in verband met de nevenwerkingen "hypersedatie: vermoeidheid" en "hypersedatie: slaap" waren niet significant verschillend van deze van de psychiaters (32). Gerlach & Larsen (1999) noteerden echter, in een studie bij 53 ambulante chronische schizofrenen, een aanzienlijk verschil tussen de evaluatie van de nevenwerkingen door de patiënten en deze door de behandelende geneesheren. In deze studie werden echter geen data vermeld in verband met sedatie (33).

Het verband tussen de reële nevenwerkingen en de klachten die spontaan gerapporteerd worden, lijkt dus nog steeds een onbekende te zijn (31).

## Sedatie en antipsychotica

### • Sedatie en de klassieke neuroleptica

De traditionele antipsychotica hebben een verschillende geneigdheid om sedatie te induceren; de geneesmiddelen met geringe potentie lijken het slechtst te zijn (5, 6, 34-36). Chloorpromazine en thioridazine zijn sterk sedatieve geneesmiddelen (4, 5) (Tabel 1). Blijkbaar induceren de meeste fenothiazines een diepere sedatie. Deze uit

**Tabel 1: sedatieve eigenschappen van de klassieke neuroleptica (38).**

Haloperidol	++
Flufenazine	++
Thiothixeen	++
Trifluoperazine	++
Perfenazine	++
Loxapine	+++
Chloorpromazine	+++++
Thioridazine	+++++

+ = lage incidentie tot +++++ = hoge incidentie

zich door een hoge prevalentie van concentratiemoeilijkheden, vermoeidheid en somnolentie overdag bij de gebruikers.

De histaminerge blok is duidelijk sedatief. De  $\alpha$ -1-adrenerge neuroblokkering draagt bovendien bij tot het sedatief vermogen op basis van een psycholeptisch effect (37).

#### Amisulpride

Op basis van post-marketing controle, lijkt somnolentie een minder frequente nevenwerking te zijn. De incidentie varieert van 0,1 tot 5% (60).

#### • Sedatie en de nieuwe antipsychotica

Zolang men niet beschikt over vergelijkende studies die meer gedetailleerde en meer verfijnde evaluaties van subjectieve elementen bevatten, kan men geen duidelijke conclusies trekken over de relatieve invloed van de sedatie en de vermoeidheid geïnduceerd door de atypische geneesmiddelen (27).

#### Clozapine

De dosisgebonden sedatie geïnduceerd door clozapine is uiterst courant; ze komt voor bij de meeste patiënten, vooral in de beginfase van de behandeling (1, 39). In de literatuur vindt men verschillende percentages voor de sedatie geïnduceerd door clozapine, maar men vindt er geen duidelijke definitie van de term 'sedatie', noch een klaar en duidelijke methodologie om ze te meten. Volgens Wagstaff & Bryson (1995), lijkt de incidentie van de sedatie geïnduceerd door clozapine te liggen tussen 16% en 39% (40). Buchanan (1995) citeert voor clozapine percentages sedatie van 20 tot 50% (41). Buckley & Schultz

(1996) stellen echter dat de incidentie van sedatie met clozapine hoger ligt dan 50% (42). Bij bejaarden zijn er, tijdens de behandeling met clozapine, zelfs in lage dosissen hinderlijke nevenwerkingen, waaronder sedatie (10). De sedatieve eigenschappen van clozapine neigen dus problematischer te zijn bij bejaarden dan bij jongeren (4).

De sedatie geïnduceerd door clozapine treedt vroegtijdig in de behandeling op en de patiënten ontwikkelen geleidelijk een zekere tolerantie, meestal na 4 à 6 weken behandeling (43). Vander Zwaag et al (1996) rapporteerden dat de serumconcentraties van clozapine significant gecorreleerd waren met somnolentie in week 6; in week 12 was de relatie niet meer significant, wat bijgevolg wijst op de ontwikkeling van een tolerantie (44). Andere sedatieve geneesmiddelen kunnen de sedatieve eigenschappen van clozapine versterken (45).

Om de sedatie als gevolg van clozapine te minimaliseren, kan men bepaalde voorzorgen nemen, met name de minimaal efficiënte dosis van het geneesmiddel gebruiken, de hoogste dosis toedienen bij het slapengaan en andere depressoren van het CZS (b.v. benzodiazepines) vermijden (39, 46, 47).

De sedatieve effecten van clozapine kunnen toegeschreven worden aan zijn krachtig effect op de  $\alpha$ -adrenerge receptoren en vooral op de histaminerge receptoren (46-48). Volgens Stahl (2000), kunnen de sedatieve eigenschappen van clozapine ook verband houden met zijn anticholinerge effecten (26) (zie ook tabel 4).

#### Risperidone

Risperidone induceert lage percentages sedatie (3) en veroorzaakt beduidend minder sedatie dan haloperidol (12). De somnolentie en het gevoel van vertigo (met uitzondering van orthostatische vertigo) lijken bijna niet dosisgebonden te zijn (bijsluiters van risperidone in de VS). Risperidone is enkel sedatief bij een snelle dosisaanpassing (49). De sedatie geïnduceerd door risperidone is voorbijgaand en slechts 3% van de patiënten rapporteerde somnolentie bij de optimale dosis van 6mg/dag in een grootschalige klinische studie (35, 50). In een dubbelblinde vergelijking tussen risperidone en haloperidol, ondervroegen Csernansky & Okamoto (1999) de patiënten over de potentiële nevenwerkingen op bepaalde gestandaardiseerde momenten en stelden vast dat 13,6% van de patiënten uit de risperidone groep (de gemiddelde modale dosis was  $4,88 \pm 1,89$ mg/dag) somnolentie rapporteerde tijdens de long term follow-up. In de haloperidolgroep daarentegen, bedroeg het percentage patiënten die somnolentie rapporteerden, 25% (de gemiddelde dosis was  $11,72$ mg  $\pm 4,96$ mg/dag) (51). Risperidone bezit de unieke farmacologische eigenschap om *in vitro* een 10 maal lagere affiniteit te vertonen voor de gekloonde humane  $H_1$  receptoren dan voor de  $H_1$  receptoren afkomstig van dierlijke cellen (Tabellen 2, 3) (52). Daarom neigen de meeste farmacologische publicaties de sedatieve eigenschappen van risperidone te overschatten, aangezien ze zich vooral baseren op de gegevens bekomen bij dieren.

#### Olanzapine

De meest courante nevenwerkingen van olanzapine zijn sedatie en een daling van de systolische bloeddruk in rechtstaande houding (1). Desondanks induceert olanzapine matige percentages sedatie die vergelijkbaar of lager zijn dan deze die waargenomen worden met andere moleculen met hoge potentie zoals flufenazine of haloperidol (3). In de Noord-Amerikaanse studie in verband met olanzapine, werd er somnolentie gerapporteerd bij 39,1% en een gevoel van vertigo bij 17,4% van de 69 patiënten die  $15 \pm 2,5$ mg/dag olanzapine innamen (54). In de studie van Conley et al (1998), rapporteerde

**Tabel 2: Ki waarden – in vitro – dierlijke H1 en Alfa 1 receptoren (53).**

	H1	Alfa 1
Chloorpromazine	7,2	0,67
Clozapine	2,1	23
Olanzapine	3,5	60
Promazine	4,0	3,0
Thioridazine	41,6	
Amisulpride	-	
Sulpiride	9.920	992
Haloperidol	730	19
Risperidone	2,6	2,3
Sertindole	570	1,8
Ziprasidone	5,3	12

35,7% van de patiënten slaperigheid/lethargie na behandeling met olanzapine (25mg/dag) (55). De somnolentie geïnduceerd door olanzapine is duidelijk dosisafhankelijk (bijsluiter olanzapine in de VS).

#### Sertindole

Sertindole veroorzaakt weinig of geen sedatie (1). In een studie van Kammen et al (1996) werd er voor het gevoel van vertigo en somnolentie geen statistisch significant verschil waargenomen tussen placebo en sertindole in een dosis van 8, 12 en 20mg (56).

#### Ziprasidone

Het farmacologisch profiel van ziprasidone op het vlak van sedatie benadert sterk dit van risperidone (57). De somnolentie is één van de meest frequent gerapporteerde nevenwerkingen met ziprasidone (bijsluiter ziprasidone

in de VS). In een zeer recente klinische studie, trad somnolentie op bij 32% van de patiënten die behandeld werden met ziprasidone in een dosis van 160mg/dag maar ze was meestal licht en ze verdween in de loop van de studie (58). Net zoals in deze studie, waren de somnolentie en het gevoel van vertigo dosisafhankelijk in een gecontroleerde korte termijn studie met 4 groepen (bijsluiter ziprasidone in de VS).

#### Quetiapine

Somnolentie is één van de meest courante nevenwerkingen van quetiapine (1). Quetiapine veroorzaakt een lichte tot matige sedatie (59), die niet dosisgebonden lijkt te zijn (bijsluiter quetiapine in de VS).

De volgende sedatieve eigenschappen worden vermeld in de literatuur voor de recente antipsychotica (Tabel 4).

**Tabel 3: Ki – in vitro – gekloonde humane receptoren (53).**

	H1
Clozapine	0,23
Olanzapine	0,65
Haloperidol	790
Risperidone	27
Sertindole	130
Ziprasidone	15

Het sedatief effect van de antipsychotica is vooral te wijten aan een centrale antihistaminerge werking, en in mindere mate aan  $\alpha$ -adrenerge en anticholinerge effecten.

**De meeste auteurs zijn het eens over het feit dat sommige stoffen meer sedatief zijn dan andere. Voor het merendeel van de recente antipsychotica is de sedatie dosisgebonden.**

### **Aanpak van de sedatie**

Als de sedatie blijft aanhouden, kan het nuttig blijken te zijn om de dagdosis te verlagen, om over te schakelen op een minder sedatief antipsychoticum of om de dosis anders te verdelen door de hoogste dosis 's avonds toe te dienen, indien dit farmacologisch mogelijk is (1, 36). De patiënt moet verwittigd worden van de mogelijke gevolgen van de sedatieve effecten, van de bijkomende effecten van alcohol, van de risico's bij het autorijden en van de risico's op ongelukken (61) (zie verder).

### **Rijvaardigheid**

Als men het heeft over rijvaardigheid, zijn het neuropsychologisch en psychomotorisch prestatievermogen van bijzonder belang. Het psychomotorisch prestatievermogen weerspiegelt het vermogen om de sensoriele informatie te integreren en een intentionele motorische respons te geven met een goede coördinatie. Dit wordt beïnvloed door psychopathologische stoornissen en door psychotrope medicatie (62). Het is bijgevolg belangrijk om het verband te onderzoeken tussen rijvaardigheid, mentale stoornissen, psycho-actieve geneesmiddelen in het algemeen en antipsychotica in het bijzonder.

**Sedatie is één van de belangrijkste nevenwerkingen van de antipsychotica die de rijvaardigheid kunnen verstoren.**

#### **• Evaluatie van de geneesmiddelen en van het rijgedrag**

Studies die tot doel hebben om het risico op het besturen van een voertuig in te schatten voor de recent ontwikkelde

geneesmiddelen, zouden moeten uitgevoerd worden in conventionele laboratorium-situaties die het reëel rijgedrag zoveel mogelijk benaderen. Rijden is een "overaangeleerd" gedrag dat vele mentale functies integreert in een milieu dat een continue aanpassing vergt. De prestaties van een rijtest in reële omstandigheden hangen af van de efficiëntie van het perceptief, psychomotorisch, cognitief functioneren en het aandachtsvermogen, net zoals bij het normaal rijden (63). De "Experimental Psychopharmacology Unit" van het "Brain and Behavior Institute" van de universiteit van Maastricht gebruikt drie belangrijke testen voor het onderzoek in verband met geneesmiddelen en rijgedrag. Deze testen worden hieronder beschreven. Ze worden echter niet gebruikt door het Nederlandse CBR (*Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen*) bij de evaluatie van de rijvaardigheid van een persoon of individuele patiënt (Ramaekers, persoonlijke mededeling).

De "Highway Driving Test"

(metingen: rijden op de weg)

De "Highway Driving Test" werd gestandaardiseerd met het oog op de classificatie van geneesmiddelen in 1982 en werd gebruikt in meer dan 50 verschillende studies voor de evaluatie van de medicamenteuze effecten op de rijprestaties.

De "Car Following Test"

(metingen: reactietijd op snelle vertragingen, reactietijd op remmen, snelheid van het

voertuig vooraan, snelheid van het voertuig erna, afstand tussen de voertuigen)

De "Car Following Test" meet niet alleen het vermogen van de bestuurder om de snelheidsvariëaties van het voertuig voor hem waar te nemen en zich hieraan aan te passen maar ook de snelheid van de adaptatieve motorische reacties op bepaalde discrete gebeurtenissen, zoals het activeren van de stoplichten, die courant zijn bij het autorijden. De test meet vooral veranderingen in de gecontroleerde informatieverwerking, zoals de selectieve aandacht, de interpretatie van stimuli en het nemen van beslissingen. Dit proces volgt op de prestaties van

het geautomatiseerd rijden op de weg en neemt het bewustzijn van de bestuurder volledig in beslag.

De "City Driving Test"

In de "City Driving Test" wordt een constante route gevolgd (± 15km) binnen de stad Maastricht. Het uitgestippeld traject passeert zowel door industriële zones als door woonzones in straten met twee niet gescheiden rijrichtingen. Een verkorte versie van de rijvaardigheidstest van de Nederlandse Touring Club ANWB (*Algemene Nederlandse Wielrijders Bond*) wordt gebruikt voor de retrospectieve quotatie van de prestaties van de bestuurders. In totaal worden 90 items

In de "Highway Driving Test" besturen de personen gedurende 100 kilometer (hoofdzakelijk snelweg) en bij normale verkeersomstandigheden een voertuig voorzien van speciale instrumenten. De persoon wordt begeleid door een rij-instructeur die beschikt over een dubbele stuurinrichting. De persoon heeft als opdracht om een constante snelheid (95km/u) en laterale positie, tussen de witte lijnen die de rechthoekige strook afgrenzen, aan te houden. De snelheid van het voertuig en de laterale positie ten opzichte van de witte lijn links worden continu geregistreerd en gedigitaliseerd. De gegevens worden herleid om de belangrijkste afhankelijke variabele van de test te bekomen: de "Standard Deviation of Lateral Position" (SDLP in cm).

De *Standard Deviation Lateral Position* (SDLP in cm) is een foutindex voor het rijden op de weg of "oscillatie-index" die toeneemt als het vermogen van de bestuurder om de laterale positie van het voertuig te controleren, afneemt. Dit is een zeer betrouwbaar kenmerk van het individueel rijvermogen. De SDLP bleek gevoelig te zijn voor vele sedatieve middelen waaronder alcohol, zelfs bij zeer lage bloedspiegels van 0,35mg/ml. De klinische relevantie van de veranderingen van het rijgedrag geïnduceerd door geneesmiddelen, kan bepaald worden door de vergelijking van deze effecten met deze van alcohol, gemeten met behulp van dezelfde methode (Ramaekers, et al. 2000).

**Tabel 4: Sedatie geëvalueerd door verschillende auteurs [volgens Stahl (26) et al. (3, 33, 35, 59)].**

	Sedatie			
	Casey (1996) <sup>a</sup>	Meltzer et al (1998) <sup>a</sup>	Maixner et al (1999) <sup>b</sup>	Gerlach & Larsen (1999)
Klassieke neuroleptica	+ à +++	+ à +++	+ à +++	geen gegevens
Amisulpride	geen gegevens	geen gegevens	geen gegevens	+
Clozapine	+++	+++	+++	+++
Olanzapine	+	+	++	++
Risperidone	+	0	+	+
Quetiapine	geen gegevens	+ à ++	+ à ++	++
Sertindole	0	geen gegevens	geen gegevens	(+)

<sup>a</sup> symbolen: 0 = geen sedatie of sedatie die niet significant verschillend is ten opzichte van placebo; + = licht; ++ = matig; +++ = uitgesproken

<sup>b</sup> gegevens gebaseerd op gegevens van klinische studies en op de klinische ervaring. Symbolen: 0 = afwezig; + = licht; ++ = matig; +++ = ernstig

dichotoom gequoteerd als 'geslaagd' of 'mis-lukt'. De scores worden berekend voor de parameters in **tabel 5**.

Naast deze testen die het rijvermogen in reële omstandigheden testen, omvatten de methodes van het instituut ook farmacologische en nutritionele manipulaties (b.v. de methode van de tryptofaandepletie), de evaluatie van het cerebraal functioneren met behulp van EEG en functionele MRI technieken en cognitieve en psychomotorische evaluaties in laboratoriumcondities (**Tabel 6**). De technieken voor simulatie van het rijgedrag maken geen deel uit van de onderzoekstechnieken van het instituut (Ramaekers, persoonlijke mededeling). Een overzicht van de testen die gebruikt worden bij het onderzoek van geneesmiddelen en autorijden wordt weergegeven in de kader hieronder. De voor- en nadelen van de methodes die gebruikt worden bij het onderzoek over geneesmiddelen en autorijden worden vermeld in **tabel 7**

Een correcte evaluatie van de rijvaardigheid is moeilijk en vereist uitgebreide neurocognitieve en psychomotorische evaluaties.

#### • Rijvaardigheid en neurocognitieve verstoring van schizofrene patiënten

Bij de evaluatie van de rijvaardigheid, dient men niet zozeer de specifieke stoornissen als uitgangspunt te nemen, maar eerder de graad van nefaste invloed op de specifieke neurocognitieve functies die nodig zijn om te kunnen rijden (**zie ook tabel 6**). Het neurocognitief prestatievermogen bij schizofrenie is niet alleen beïnvloed door de psychotrope medicatie maar ook door de symptomen van de ziekte (66). Het is bijgevolg interessant om in eerste instantie na te gaan op welke wijze de neurocognitieve prestaties beïnvloed kunnen zijn door de schizofrene stoornis op zich.

Het verband tussen de schizofrene symptomen en de neurocognitie lijkt zeer complex te zijn (67). In het geval van schizofrenie, lijken de volgende stoornissen bijzonder belangrijk te zijn bij de evaluatie van de rijvaardigheid (66):

- de beperking van de uitvoerende functies, vooral in het beheer van de planning, problem-solving en het gebruik van het werkgeheugen;

In de "City Driving Test" worden de oogbewegingen geregistreerd met behulp van een op het hoofd gemonteerd controlesysteem. De gezichtslijn wordt op een monitor aangeduid als een reeks van dradenkruisen gesuperponeerd op het beeld dat weergegeven wordt door deze camera. De videoregistraties van de gezichtslijn van de persoon tijdens de rijtesten worden gebruikt om hun visueel gedrag te bepalen voor voertuigen die voorrang van rechts hebben op 58 kruispunten. Het aantal keren dat een persoon het verkeer controleert op kruispunten, wordt als afhankelijke variabele genomen. Het herkennen van de weg wordt afgeleid van de respons van de persoon bij het aanbieden van 30 foto's van de rand van een weg. De helft van de foto's tonen plaatsen die gelegen zijn langs het traject van de City Driving Test. De personen moeten aangeven of de foto deel uitmaakt van het circuit

- de verstoring van aandachtsprocessen, wat de prestaties bij auditieve en visuele taken negatief beïnvloedt;
- de prestaties bij motorische taken lijken trager te zijn m.b.t. het op gang komen van bewegingen en tonen een verstoring in het vermogen om over te schakelen van het ene gedrag op het andere;
- toename van de afleidbaarheid, geassocieerd met het onvermogen om zich te concentreren op de relevante informatie;
- de primaire negatieve symptomen (eerder dan de secundaire, die voorbijgaand zijn), alsook de positieve symptomen (zoals wanen en hallucinaties).

lukken tijdens het weekend in België, toonde aan dat de psychotrope drugs, met uitzondering van alcohol, betrokken zijn bij 12,3% van de auto-ongelukken (69). De Belgische studie op het vlak van toxicologie en traumata (BTTS - *Belgian Toxicology and Trauma Study*) toonde ook aan dat een groot aantal van de bestuurders die betrokken zijn bij auto-ongelukken met aanzienlijke traumatische gevolgen, reden onder invloed van stoffen met psychotrope eigenschappen. 17,87% van de gevallen waren positief voor de benzodiazepines, die vooral gecombineerd werden met alcohol (70).

#### • Rijvaardigheid, psycho-actieve stoffen en geneesmiddelen

Het relatief risico op ongelukken onder invloed van psycho-actieve drugs ligt tussen 5 en 17% (68). De eerste systematische screening van drugs en alcohol bij bestuurders die betrokken waren bij verkeersonge-

Epidemiologische gegevens en experimenteel onderzoek hebben duidelijk aangetoond dat naast alcohol en illegale drugs, geneesmiddelen een zware invloed kunnen hebben op de psychomotorische prestaties die verband houden met het autorijden en een aanzienlijke risicofactor kunnen zijn bij verkeersongelukken. Het wijdverbreid gebruik van

De "Car Following Test" impliceert het gebruik van twee voertuigen. Het voertuig dat voorrijdt, wordt bestuurd door een onderzoeker en het voertuig dat volgt, wordt bestuurd door de persoon. De test begint met de twee voertuigen die in tandem rijden aan snelheden van 70km/u op een secundaire rijweg. De persoon probeert een afstand van 15-30cm achter het eerste voertuig aan te houden, ook als het eerste voertuig een aantal vertragingmanoeuvres uitvoert. Tijdens de test, wordt de snelheid van het eerste voertuig automatisch gecontroleerd door een besturingssysteem met gewijzigde kruissnelheid. In het begin wordt deze geregeld om een constante snelheid van 70km/u te behouden en, door een microprocessor te activeren, kan de onderzoeker veranderingen teweegbrengen in de sinusoidale snelheden die een amplitude van -10km/u kunnen bereiken en binnen de 50 sec kunnen terugkeren naar het beginniveau. Het manoeuvre wordt 6 maal per test herhaald. In tussentijd, activeert de onderzoeker in het eerste voertuig per toeval de stoplichten van zijn voertuig door een tweede mode van de microprocessor te activeren. De stoplichten gaan dan gedurende 3 seconden aan terwijl de snelheid van dit voertuig op 70km/u behouden blijft. De personen kregen de opdracht om te reageren op stoplichten door de voet zo snel mogelijk los te laten van het versnellingspedaal. Deze procedure wordt 20 à 30 maal tijdens de test herhaald.

De reactietijd op snelle vertragingen en de reactietijd op remmen zijn de belangrijkste afhankelijke variabelen. De test duurt 25 minuten.



geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden, benadrukt het belang van dit probleem voor de verkeersveiligheid (71). Vele geneesmiddelen lijken de rijvaardigheid te beïnvloeden. Er werd een verhoogd risico op verkeersongelukken waargenomen bij het gebruik van tricyclische antidepressiva, analgetica en anxiolytica (72).

**• Rijvaardigheid en sedatie**

Sedatie kan de neuropsychologische processen verstoren die het gedrag controleren en stelt een patiënt bijgevolg bloot aan een verhoogd risico om betrokken te geraken in een ongeluk met dodelijke afloop of lichamelijke letsels. Als er een dergelijk verband bestaat tussen het gebruik van een geneesmiddel en ongelukken met lichamelijke schade, kan de nevenwerking van het geneesmiddel echt gekwalificeerd worden als 'toxisch' op het vlak van het gedrag (2). Empirische studies hebben de nevenwerkingen van sedatieve geneesmiddelen aangetoond, zowel op het prestatievermogen van gezonde vrijwilligers en patiënten in laboratoriumtesten, die tot doel hadden om de psychomotorische en

cognitieve functies te evalueren, alsook op de prestaties in testen evalueerden. Empirische studies hebben ook aangetoond dat het toxisch effect van verschillende geneesmiddelen op het gedrag aanzienlijk kan variëren in functie van verschillen in dosis, doseringschema, behandelingsduur, farmacokinetiek of werkingsmechanismen (2).

Neutel (1995) berekende voor de meeste volwassen gebruikers uit Saskatchewan van hypnotische en anxiolytische benzodiazepines het relatief risico om betrokken te geraken in een verkeersongeval met lichamelijke schade, dit voor de periode van 1979 tot 1986. Zijn resultaten tonen aan dat het eerste voorschrift van een benzodiazepine in het begin geïmponeerd ging met een aanzienlijk verhoogd risico op een verkeersongeluk. Dit risico nam echter af in de loop van de tijd als gevolg van de ontwikkeling van een tolerantie voor de sedatieve activiteit van het geneesmiddel. De jongste groep gebruikers van benzodiazepines (tussen 20 en 39 jaar) had veel hogere hospitalisatiecijfers voor verkeersongelukken dan een analoge oudere groep (73).

De experimentele gegevens van O'Hanlon & Ramaekers (1995) toonden aan dat de oude 'sedatieve' antihistaminica de rijvaardigheid ernstig kunnen verstoren (74). Ray et al (1992) konden een dergelijk verband niet aantonen (75). Nochtans vermeldden de auteurs van deze studie niet welke antihistaminica gebruikt werden in hun studie. Het is dus waarschijnlijk dat sommige patiënten een antihistaminicum kregen van de zogenaamde 'niet sedatieve' generatie die meer recent werd gelanceerd (2). Dezelfde studie van Ray et al toonde echter aan dat de benzodiazepines en de tricyclische antidepressiva bij bejaarde bestuurders het risico verhogen om betrokken te geraken in verkeersongelukken.

Johansson & Bryding (1997) maten de bloedspiegels van geneesmiddelen die gevaarlijk zijn voor het verkeer (*Traffic Dangerous Drugs* ou TrDD) bij alle bejaarde bestuurders (65+) die overleden als gevolg van een verkeersongeluk en die verwezen werden voor medico-legaal toxicologisch onderzoek tussen 1991 en 1995. De TrDD omvatten de geneesmiddelen waarvoor deze vermelding specifiek aangeduid stond op de verpakking, de tricycli-

**Tabel 5**

**Afhankelijke variabele**

**Operationalisering**

Controles van het voertuig

'Aanpassen van de achteruitkijkspiegels', 'starten van de motor' en 'wegrijden'

Manipulatie van het voertuig

'Baan' en 'aanpassing van de snelheid en stoppen', 'rijden binnen de rijstroken', 'verandering van rijstrook' en 'bochten naar rechts of naar links'

Observatie van het verkeer

'Heldere analyse van het verkeer' en 'perceptie'

Speciale manoeuvres

'Van richting veranderen en achteruit rijden' en 'stilleleggen van het voertuig'

**Tabel 6: Methodes gebruikt door de EPU bij de evaluatie van het vermogen om een voertuig te besturen (Ramaekers, persoonlijke mededeling).**

<b>Psycho-fysiologie</b>	EEG	Zuurstof saturatie	Bloeddruk	Respiratoire analyse (BAC)
<b>Gecomputeriseerde cognitieve testen</b>	Aanleren van woorden	Herkennen van woorden		
	Reactietijd bij keuze	Visuele detectie van signalen		
	CFF	Grootte van de pupil		
	Logisch redeneren	Absurde zinnen		
<b>Niet gecomputeriseerde testen</b>	<i>Tower of London</i>	<i>Stroop</i>	Verwisseling van concepten ( <i>concept shifting</i> )	Exploratie van het geheugen ( <i>memory scanning</i> )
<b>Subjectieve quotaties</b>	POMS	Bond & Lader	Neurovegetatieve klachten	
<b>Toegepaste performantietesten</b>	Oscillatie ( <i>weaving</i> )	Een voertuig volgen	Oogbewegingen	

sche antidepressiva en de neuroleptica met sedatieve effecten. TrDD werden teruggevonden in 27 van de 194 gevallen (72).

#### • Rijvaardigheid en antipsychotica

Er werd praktisch geen enkele specifieke studie uitgevoerd met het doel de psychomotorische effecten van antipsychotica op te sporen (68); de gunstige effecten van de recente antipsychotica op de cognitieve en psychomotorische functies werden herhaaldelijk aangetoond. Of deze waarnemingen extrapolerebaar zijn naar de rijvaardigheid, is een andere vraag

#### Cognitief prestatievermogen, geheugen- en aandachtsvermogen

Aangezien het geheugen, de aandacht en de cognitieve belangrijke onderliggende mechanismen zijn van de rijvaardigheid (Tabel 8), is het interessant een kort overzicht te geven van de bewijzen van superioriteit (op het vlak van de cognitieve functie) van de atypische antipsychotica ten opzichte van de typische neuroleptica. Niettemin, willen we opnieuw benadrukken dat de vraag blijft of dit extrapolerebaar is naar de rijvaardigheid.

#### • Rijvaardigheid en sedatieve eigenschappen van de antipsychotica

##### Fenothiazines

Studies die de effecten van de fenothiazines op de psychomotorische prestaties onderzoeken, zijn zeldzaam maar deze die uitgevoerd werden, bevestigen de verwachte nefaste effecten op de psychomotorische prestaties en de waakzaamheid (2).

##### Amisulpride

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie van Ramaekers et al (1999), werden doses haloperidol (4mg) en amisulpride (50mg en 400mg) gedurende 5 dagen toegediend aan gezonde vrijwilligers. De personen waren geïnstitutionaliseerd tijdens de behandeling en ondergingen een reeks psychomotorische en cognitieve testen 1 uur voor en 3 en 6 uur na de toediening op dagen 1 en 5. De auteurs vergeleken de effecten van haloperidol en amisulpride met de situatie onder placebo, alsook de effecten van de verschillende behandelingen

#### **Testen gebruikt om de effecten van geneesmiddelen te evalueren zoals ze voorgesteld worden in het literatuuroverzicht van het Belgisch Instituut voor Verkeersveiligheid (BIVV) (64)**

##### Laboratoriumtesten

- Meting van de aandacht ("gewone aandacht" en "verdeelde aandacht")
- Studie van de waakzaamheid
- Optimetrische en audiometrische testen (meting van het zicht en het gehoor)
- Onderzoek van de reactietijden (*simple reaction test* en *choice reaction test*)
- Cognitieve testen (informatieverwerking, geheugentest, "*letter cancellation test*" of annulatietest, test van het redeneervermogen, hoofdrekken, "*digit/symbol substitution test*", "*stroop word/color test*", identiteitstest)
- "*Critical flicker fusion test*"
- Testen van de coördinatie en de motoriek ("*tracking test*", "*pursuit rotor test*", "*pegboard test*", "*tapping rate*", "*symbol copying test*")
- Evenwichtstesten
- Fysiologische metingen (EEG, oogbewegingen, cardiovasculaire parameters)
- Subjectieve evaluaties (zelfevaluatie van de prestaties van de personen op verschillende testen, de nevenwerkingen, de effecten op het gedrag, de slaapkwaliteit)

##### Rijtesten op de simulator

##### Rijtesten in "reële omstandigheden"

- Rijtesten op de weg (b.v. "*car following test*")
- Testen op gesloten parcours (b.v. tussen twee kegels door rijden)

onder elkaar. De zeer lage dosis van 50mg amisulpride had geen effect op de objectieve of subjectieve parameters, ongeacht het moment van de studie. De beginndosis van 400mg had evenmin significante effecten op de performantieparameters in de psychomotorische en cognitieve testen. Op dag 5 echter bleken de personen beduidend minder te presteren op verschillende testen. De snelheid en de precisie van hun continu prestatievermogen waren beduidend afgenomen na een behandeling met 400mg amisulpride in vergelijking met placebo zowel voor wat betreft de CTT (*Critical Tracking Task*) als de DAT (*Divided Attention Task*). Hun prestaties op VIG (aangehouden aandacht) toonden een verstoring die gevolgen had in de praktijk: in deze testen, was het gemiddeld detectievermogen van signalen door de personen ongeveer 33% lager onder amisulpride dan onder placebo. Het is interessant te noteren dat alle parameters die gemeten werden tijdens het psychiatrisch gesprek, een grotere deterioratie vertoonden onder haloperidol dan onder amisulpride, behalve voor één parameter (somnolentie) die niet significant was en die kan wijzen op verschillen in de akinesie (80).

Hoewel deze resultaten de uiting zijn van zuivere medicamenteuze effecten, weet men nog niet duidelijk of ze kunnen geëxtrapoleerd worden bij patiënten.

##### Clozapine

Clozapine kan het rijgedrag op twee wijzen beïnvloeden. Ten eerste kan de patiënt zich slaperig voelen en/of een troebel zicht vertonen in het begin van de inname van het geneesmiddel. Ten tweede, kan clozapine zijn reacties of reflexen vertragen (77).

De verbetering van de aandacht en de verbale vlotheid door clozapine werd duidelijk aangetoond in studies. Omtrent de vraag of clozapine bepaalde vormen van uitvoerende functies verbetert, bestaat er weinig bewijsmateriaal. Geen conclusies kunnen er getrokken worden omtrent de mogelijke effecten van clozapine op het werkgeheugen en het secundair verbaal en ruimtelijk geheugen.

Grabe et al (1999) bestudeerden de psychomotorische prestaties van gehospitaliseerde schizofrene patiënten die een antipsychoticum (clozapine vs klassieke neuroleptica),

en eventueel comedatie, kregen. De gegevens werden verzameld d.m.v. een technisch systeem (*Act and React Testsystem*) dat de reactietijd, de waakzaamheid, de visuele perceptie en de tolerantie op stress evalueerde. De auteurs testten de hypothese dat zelfs polymedisch behandelde patiënten uit de clozapinegroep betere prestaties zouden hebben dan de patiënten die klassieke neuroleptica innemen. Ze stelden echter vast dat de verstoring van het rijvermogen van de patiënten vergelijkbaar was in beide behandelingsgroepen. 11% van de patiënten voerden alle testen uit zonder majeure stoornissen te vertonen; 32% van de patiënten vertoonden sommige deterioraties die een individuele evaluatie van hun rijvaardigheid vereisten; 57% werden aanzien als ernstig gestoord zodat autorijden hen moest afgeraden worden. Met uitzondering van één test, werd er geen significant verschil waargenomen tussen de groepen voor wat het psychomotorisch reactievermogen betreft (62). Aangezien sommige auteurs echter een toegenomen informatieverwerking beschreven bij schizofrene patiënten zelfs onder typische neuroleptica,

kan men niet beweren dat de verstoring die waargenomen werd in de testprestaties bij de schizofrene patiënten van deze studie vooral veroorzaakt was door het effect van het antipsychoticum. Dit betekent dat de waargenomen verstoring te wijten kon zijn aan een onvolledige verdwijning van de psychotische symptomen en aan neuropsychologische stoornissen die als stabiel aanzien werden in de loop van de tijd (62, 78). Bovendien, kreeg hun steekproef van patiënten verschillende types en doses van antidepressiva, lithium, carbamazepine, valproaat, hypnotica en anticholinergica. De farmacodynamische en farmacokinetische effecten, alsook de interacties kunnen bijgedragen hebben tot de verstoring van de psychomotorische prestaties. Andere klinische testen zijn nodig om het onderscheid te verduidelijken.

#### Risperidone

Risperidone heeft vrij constant positieve effecten op het werkgeheugen, de uitvoerende functie en de aandacht, terwijl de verbetering van verbaal leren en geheugen onregelmatig is (76).

Risperidone kan het autorijden beïnvloeden, b.v. de patiënt kan zich slaperig voelen. Het kan de reactietijd of de reflexen van de patiënt beïnvloeden, ook al voelt de patiënt zich goed (77). Niettemin tonen studies aan dat sommige aspecten die het rijvermogen beïnvloeden, beter lijken te zijn met risperidone dan met de klassieke neuroleptica. Dittert et al (19) vergeleken de psychofysiologische prestaties en de rijvaardigheid van schizofrene patiënten onder risperidone (2-6mg/dag) of haloperidol (5-30mg/dag) en toonden een beduidend verminderd vermogen om het hoofd te bieden aan stresserende situaties in het wegverkeer en een langere reactietijd aan bij de patiënten onder haloperidol vergeleken met de patiënten onder risperidone (79).

#### Olanzapine

Preliminaire gegevens suggereren dat olanzapine het verbaal geheugen en leerproces, de verbale vlotheid en de uitvoerende functies verbetert, maar niet de aandacht, het werkgeheugen of het visueel geheugen en leerproces (76).

**Tabel 7: Voor- en nadelen van rijvaardigheidstesten (volgens 65).**

	<b>Voordelen</b>	<b>Nadelen</b>
<b>Laboratorium testen</b>	Meestal betrouwbaar, controleerbaar, gevoelig, veilig, goedkoop en gemakkelijk Praktisch alle laboratoriumtesten kunnen in verband gebracht worden met één of ander aspect van het rijgedrag	De predictieve validiteit is laag Zeer weinig testen hebben een goede theoretische of empirische verantwoording
<b>Rijsimulatoren</b>	Hoge graad van reproduceerbaarheid en veiligheid	De beste zijn veel duurder dan een echt, van instrumenten voorzien, voertuig. De veiligheid kan een nadeel zijn als de bekommernis om veiligheid een reden is om het rijgedrag te onderzoeken. Ongeacht hun kost, kunnen ze alle aspecten van het autorijden niet getrouw nabootsen en de meeste kunnen tekortschieten in wat betreft sommige vitale aspecten b.v. kinesthetische aanwijzingen, perifeer zicht.
<b>Testen op de weg</b>	Meer valide dan laboratoriumtesten of simulatoren	Kunstmatig omdat het echt autorijden manoeuvres kan omvatten die men niet doet onder strikt experimenteel toezicht

Olanzapine kan het autorijden beïnvloeden, b.v. de patiënt kan zich slaperig voelen. Het kan de reactietijd of de reflexen van de patiënt beïnvloeden zelfs als deze denkt dat hij zich goed voelt (77).

#### Sertindole

Hoewel het onwaarschijnlijk is, kan sertindole het rijvermogen van een patiënt beïnvloeden. Het kan de reacties of de reflexen vertragen zelfs als het individu zich goed voelt (77).

#### Ziprasidone

Op het moment van de publicatie zijn er geen gegevens beschikbaar.

#### Quetiapine

Op het moment van de publicatie zijn er geen gegevens beschikbaar.

De positieve resultaten op de cognitieve stoornissen – indien ze voorkomen – van het gebruik van atypische antipsychotica bij schizofrene patiënten, zouden kunnen wijzen op een optimalisering van de rijvaardigheid. Maar tot nu toe, werd dit niet bewezen in wetenschappelijke studies.

#### • **Het Belgisch Instituut voor de Verkeersveiligheid (BIVV/IBSR)**

Het Belgisch Instituut voor de Verkeersveiligheid (BIVV/IBSR) vroeg aan de Belgisch-Luxemburgse Vereniging voor Toxicologie (BLT) een brochure op te stellen waarin de beschikbare geneesmiddelen op de Belgische markt zouden geklasseerd worden volgens hun effecten op de rijvaardigheid. De classificaties van de neuroleptica en de antidepressiva zijn bijzonder belangrijk voor de psychiater die psychotische personen te zien krijgt (Tabel 9). De categorisatie gebeurde volgens het systeem van Wolschrijn et al. en klasseert de moleculen als volgt: "geen effect", "mineure effecten", "matige effecten" en "ernstige effecten". De geneesmiddelen waarvoor de wetenschappelijke gegevens ontoereikend zijn, werden ook gecategoriseerd. Voor deze laatste, werd de classificatie uitgevoerd door zich te baseren op het farmacologisch profiel en de analogie met de beter gedocu-

menteerde moleculen. Bij de toekenning tot een categorie, hielden Maes et al (1999) enkel rekening met het moment van het maximaal nefast effect en niet met het residueel effect (71).

Als we de gegevens van tabel 9 bekijken, stellen we vast dat de antidepressiva van de 3de generatie, met de serotonine-reuptake inhibitoren zoals paroxetine of sertraline, beduidend minder nefaste effecten hebben dan de vroegere generaties, vooral de tricyclische antidepressiva.

Voor vele neuroleptica bleken er wetenschappelijke gegevens te ontbreken: 69% van de neuroleptica moest geklasseerd worden in een vermoedelijke klasse als gevolg van het ontbreken van voldoende wetenschappelijke gegevens. Blijkbaar is de toekenning van elk neurolepticum aan een categorie dus problematisch, niet alleen omwille van het hoger vermeld tekort aan voldoende wetenschappelijke gegevens, maar ook als gevolg van het ontbreken van een uniformiteit in de studieprotocollen; deze maakten gebruik van diverse testmethodes (psychotechnische laboratoriumtesten, rijtesten met simulator of in reële omstandigheden), personen (gezonde vrijwilligers of patiënten), doses, acute of chronische inname enz. Bovendien, hangen voor elke molecule de effecten op het rijvermogen af van vele factoren: de dosis, het moment na de inname, de ontwikkeling van een tolerantie in geval van chronische toediening, de simultane inname van andere geneesmiddelen of alcohol, de toestand en de pathologie van de patiënt. Het is duidelijk dat de voorschrijvende geneesheer en de apotheker rekening moeten houden met al deze factoren bij de evaluatie van de rijvaardigheid van hun patiënt. De gegevens van studies tonen zelden het verband tussen de waargenomen psychomotorische prestaties en de gemeten plasmaspiegels; maar dit verband kan belangrijk blijken te zijn in het kader van de latere eventuele wetgeving op het vlak van wegverkeer, voor zover een boete kan afhangen van de spiegel van de geneesmiddelen die gemeten wordt op het moment van de overtreding of het verkeersongeluk. Geneesheren en apothekers hebben de belangrijke taak patiënten raad te geven. Ze kunnen gebruik

maken van de categorisatie die voorgesteld wordt als richtlijn. Maar ze moeten rekening houden met de factoren die inherent zijn aan elke patiënt (71). Als groep, kunnen we niet akkoord gaan met de klinische implicaties van de voorgestelde categorisatie zoals ze weergegeven is in tabel 9.

#### • **Klinische implicaties en verantwoordelijkheid van de psychiater**

Volgens de Canadian Medical Association (2000), kunnen stabiele patiënten die onderhoudsdoses gebruiken, meestal alle klassen van gemotoriseerde voertuigen besturen, op voorwaarde dat ze geen symptomen vertonen (81). In België, mogen schizofrene patiënten gedurende een periode van 2 jaar geen symptomen vertonen, moeten ze zich sterk bewust zijn van hun ziekte en moeten de stoornissen, veroorzaakt door de ziekte, minimaal zijn. Als de patiënt zijn rijbewijs krijgt, is dit enkel geldig gedurende een periode van 3 jaar. Een patiënt die wanen vertoont zonder onvoorspelbaar agressief of impulsief gedrag en waarvan het rijgedrag niet beïnvloed is door de medicatie, kan een rijvaardigheidsattest bekomen voor een maximale periode van één jaar. In deze omstandigheden, moet de patiënt een gunstig rapport van een psychiater voorleggen aan de autoriteiten die het rijbewijs afleveren (82). In theorie, baseert het CARA (*Centre d'Adaptation à la Route pour Automobilistes handicapés*) zich, bij de evaluatie van de rijvaardigheid van een individuele schizofrene patiënt, op het medisch onderzoek dat bijvoorbeeld het verslag van de psychiater van de patiënt omvat, alsook de resultaten van de neuropsychologische testen (b.v. verdeelde aandacht) om een beslissing te nemen (persoonlijke mededeling van het CARA).

Op het moment van het ontslag uit het ziekenhuis, moet de behandelende geneesheer beslissen of de patiënt voldoende hersteld is om opnieuw veilig auto te rijden. De geneesheer wordt vaak geconfronteerd met moeilijkheden als hij wil evalueren hoe bewust de patiënt zich is van zijn ziekte – een kritieke factor voor de preventie van recidieven en het bewustzijn van de patiënt omtrent zijn rijvaardigheid. In sommige gevallen, kan er een observatieperiode thuis vereist zijn vooraleer de geneesheer zich een opinie kan vormen.

Bijzondere aandacht moet besteed worden aan recente antecedenten van suicidale neigingen, paranoïde wanen of gewelddadig en agressief gedrag, aangezien veilig rijden beroep doet op een hoge graad van emotionele stabiliteit, een adequaat oordeelsvermogen en een sociale verantwoordelijkheid (81). Een ander probleem betreft de medicamenteuze non-compliance. Dit maakt een objectieve evaluatie van de rijvaardigheid moeilijk (66).

Volgens de nieuwe Belgische reglementering in verband met het rijbewijs, die in voege trad op 1 oktober 1998, moet de psychiater zijn patiënt informeren of zijn psychische of mentale toestand al dan niet beantwoordt aan de minimale medische normen. Als de patiënt verantwoordelijk wordt gesteld voor een ongeluk, kan de psychiater beschouwd worden als medeverantwoordelijke, en zelfs vervolgd worden als hij niet kan bewijzen dat hij zijn patiënt expliciet informeerde over zijn plicht om zijn rijbewijs terug in te leveren bij de autoriteiten. Als de patiënt weigert om een verklaring te ondertekenen waarin hij erkent dat hij correct geïnformeerd werd over zijn onvermogen om auto te rijden, mag de psychiater enkel de weigering van de patiënt in zijn medisch dossier vermelden. In uitzonderlijke omstandigheden, kan de psychiater geconfronteerd worden met ethische conflicten tussen zijn verantwoordelijkheid in verband met de veiligheid van anderen en zijn verantwoordelijkheid om de confidentialiteit te garanderen (66).

Lecompte & Van Raemdonck (2001) besluiten dat hoewel de nieuwe Belgische wetgeving op het vlak van de rijvaardigheid complex, specifiek, streng en niet flexibel is en hoewel de rijvaardigheid een domein is waarin psychiaters weinig opgeleid zijn, ze toch in staat zijn om de rijvaardigheid te verbeteren door de schizofrene patiënt goed te behandelen, door nauwgezet de wettelijke richtlijnen op te volgen en door de autoriteiten te helpen om meer valide evaluatiecriteria op te stellen en preventieve maatregelen toe te passen (66).

Volgens de nieuwe Belgische reglementering betreffende het rijbewijs, moeten de geneesheer en de psychiater, ondanks de evaluatiemoeilijkheden, hun patiënten informeren over hun mentale toestand, de aanbevelingen op het vlak van geneesmiddelen en de potentiële effecten van psychotrope farmaca op de rijvaardigheid.

### **Tabel 8: Onderliggende cognitieve en psychomotorische mechanismen van de rijvaardigheid (63).**

#### **Psychomotorische performantietaken**

- Compensatoir volgen (*compensatory tracking*)
- Inschatten van de tijd voor botsing
- Inschatten van manoeuvres
- Waarnemen van botsing
- Aangehouden motorische instelling
- Reactietijd bij keuze

#### **Leren en geheugen**

- Aanleren van woorden en consolidatie van het geheugen
- Visueel abstract herkenningegeheugen
- Ruimtelijk werkgeheugen
- Aftasten van het geheugen (*memory scanning*)
- Oproepen van informatie uit het semantisch geheugen
- Simulatie van het leren in klasverband bij scholieren

#### **Hogere cognitieve taken**

- Planning (*Tower of London*)
- Vermijden van risico's & nemen van beslissingen
- Begrijpen van zinnen
- Logisch redeneren

#### **Aandachtstaken**

- Verdeelde aandacht (*subcritical tracking en peripheral target detection*)
- Toegespitste aandacht (weerstand tegen afleiding)
- Aangehouden aandacht en toezicht (waakzaamheid)
- Selectieve auditieve aandacht (dichotoom luisteren)
- Visueel opsporen (dynamische gezichtsscherpte)

### **Aanbevelingen**

Sedatie moet steeds '*au sérieux*' genomen worden, maar de evaluatie van de mate van ernst zal afhangen van de functionele noden van de patiënt zoals autorijden.

#### **• Sedatie**

De psychiater moet waakzaam zijn voor de klachten van de patiënten en hun omgeving. In geval van twijfel, kan er een auto-evaluatie schaal (32) of een neurocognitieve test gebruikt worden. Het verband tussen slaperigheid en de levenskwaliteit moet besproken worden met de patiënt, alsook de potentiële invloed op de rijvaardigheid.

In geval van sedatie, kunnen maatregelen zoals een verlaging van de dagdosis, het overschakelen op een minder sedatief antipsychoticum of spreiding van de dosis waarbij men de hoogste dosis 'avonds toedient, als dit farmacologisch mogelijk is, nuttig blijken te zijn (1, 36).

#### **• Rijvaardigheid**

Hoewel de psychiaters geen bijzondere ervaring bezitten op het vlak van de evaluatie van de rijvaardigheid van hun patiënten, hebben ze toch een rol te spelen door de patiënten raad te geven in verband met de potentiële impact van hun ziekte en haar behandeling op hun rijvaardigheid. De eerste drie punten die we hieronder vermelden zijn raadgevingen gegeven door de *Board of Trustees* van de APA (*American Psychological Association*) in hun "*Position statement on the role of psychiatrists in assessing driving ability*" van december 1993.

**Tabel 9: Categorië van de psychotrope farmaca (met voldoende wetenschappelijke gegevens) volgens hun effect op de rijvaardigheid [volgens de mening van Maes et al, 1999 (71)].**

	Geen effect	Mineur	Matig	Ernstig
<b>##1. Antidepressiva</b>				
<b>Tricyclische en aanverwante stoffen</b>				
<i>Eerste generatie</i>				
Imipramine en derivaten				
Clomipramine			X	
Imipramine			X	
Amitriptyline en derivaten				
Amitriptyline				X
Nortriptyline			X	
Andere				
Dosulepine			X	
Doxepine			X	
<i>Tweede generatie</i>				
Maprotiline			X	
Mianserine				X
Trazodon				X
Viloxazine		X		
<i>Derde generatie</i>				
Citalopram		X		
Fluoxetine		X		
Fluvoxamine		X		
Paroxetine		X		
Sertraline		X		
<b>##2. Thymoregulatoren</b>				
<b>Lithiumzouten</b>				
Li		X		
<b>##3. Klassieke neuroleptica</b>				
<b>Fenothiazines</b>				
Chloorpromazine				X
Thioridazine				X
<b>Thioxanthenes</b>				
Flupentixol			X	
Zuclopenthixol			X	
<b>Butyrofenones</b>				
Droperidol			X	
Haloperidol			X	
<b>##4. Recente antipsychotica</b>				
Geen gegevens beschikbaar				
<b>##5. Andere</b>				
Sulpiride			X	
Sultopride			X	
Tiapride		X		

- Indien passend, moeten psychiaters met hun patiënten de symptomen van hun mentale ziekte bespreken, want deze kunnen voldoende ernstig zijn om hun rijvaardigheid aanzienlijk te verstoren.
- De psychiaters moeten hun patiënten verwittigen omtrent de potentiële effecten van de voorgeschreven psychotrope farmaca op de waakzaamheid en de coördinatie, en omtrent de mogelijkheid dat deze geneesmiddelen de effecten van alcohol kunnen versterken.
- Indien nodig op klinisch vlak, moet men de voorkeur geven aan een geneesmiddel dat een laag vermogen bezit om de rijvaardigheid te verstoren, afhankelijk van de eisen en de rijgewoonten van de patiënt (83).
- Er zijn goede testen vereist en het is steeds aanbevolen om de cognitieve toestand van de patiënt duidelijk te documenteren met enkele specifieke en gevoelige testen.

**De auteurs wensen te benadrukken dat de vermelding van de legale context geenszins impliceert dat ze de inhoud van de wet goedkeuren.**

#### Referenties

1. American Psychiatric Association. *Schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1997;154(4 Suppl.).
2. Ramaekers JG. Behavioural toxicity of medicinal drugs: practical consequences, incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1998;18(3):189-208.
3. Casey DE. Side effect profiles of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl. 11):40-5.
4. Thorpe L. The treatment of psychotic disorders in late life. *Can J Psychiatry* 1997;42(Suppl. 1):19S-27S.
5. Keks NA. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:18-24.
6. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophrenia Bull* 1997;23(4):567-82.
7. Van Wielink PS, Leysen JE. Farmacologische keuzecriteria voor neuroleptica. *Tijdschrift voor geneesmiddelenonderzoek* 1983;1984-97.
8. Seppala T, Linnola M, Mattila MJ. Drugs, alcohol and driving. *Drugs* 1979;17:389-408.
9. Saltz BL, Woerming, Robinson DG, Kane JM. Side effects of antipsychotic drugs: avoiding and minimizing their impact in elderly patients. *Postgraduate medicine* 2000;107(2):169-78.
10. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs & Aging* 1999;14(1):41-54.
11. Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 8):43-9.
12. Davis JM, Janicak PG. Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatric Annals* 1996;26(2):78-87.
13. Delay J, Deniker P. *Méthodes chimiques thérapeutiques en psychiatrie: Les nouveaux médicaments psychotropes*. Paris: Librairie de l'Académie de Médecine; 1961.
14. Lambert PA, Revol L. Classification des neuroleptiques. *Laval Medical* 1966; 37(9): 956-967.
15. Delay MMJ, Deniker P, Harl J-M. *Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie*. 1952.
16. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 443-68.
17. Lévy RH. Sedation in acute and chronic agitation. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):141S-68S.
18. Ayd FJ. Parenteral (IM/IV) droperidol for acutely disturbed behavior in psychotic and non-psychotic individuals. *International Drug Therapy Newsletter* 1980;15(3):13-6.
19. Dollery C, et al, editors. *Therapeutic drugs volume 1*. UK: Churchill Livingstone; 1991. p. D229-D232.
20. Glow SD. Acutely agitated patients: a comparison of the use of haloperidol and droperidol in the emergency department. *J Emerg Nurs* 1997;23(6):626-8.
21. Chambers RA, Druss BG. Droperidol: efficacy and side effects in psychiatric emergencies. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):664-7.
22. Ayd FJ, editor. *Haloperidol update: 1958-1980*. Baltimore: Waverley Press, Inc; 1980.
23. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(Suppl. 380):8-13.
24. Raleigh F. Use of novel antipsychotic drugs. *Pharmacotherapy* 1996;16(6 Pt 2):160S-165S.
25. Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, Gommeren W, et al. Receptor interactions of new antipsychotics: relation to pharmacodynamic and clinical effects. *Int J Psych Clin Pract* 1998;2(Suppl. 1):S3-S17.
26. Stahl S. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. 2nd Ed. Cambridge: University Press; 2000.
27. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999;174(Suppl. 38):34-43.
28. Windgassen K. Treatment with neuroleptics: the patient's perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:405-10.
29. Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptika im Urteil der Angehörigen. *Psychiatr-Prax* 1999;26(4):171-4.
30. Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptika und Lebensqualität. *Ergebnisse einer Patientenbefragung*. *Psychiatr-Prax* 2000;27(2):64-8.
31. Weiden P, Mackell J. Differing side-effect burdens with newer antipsychotics. Poster presented at the ECNP, London, 21-25 sept. 1999.
32. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychological Medicine* 1990;20:843-8.
33. Gerlach J, Larsen EB. Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(Suppl. 395):113-7.
34. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J of Med* 1996;334(1):34-41.
35. Meltzer HV, et al. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 12):17-22.
36. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, DC, London, England: American Psychiatric Press, Inc; 1998.
37. Bhavnani SM, Levin GM. Antipsychotic agents: a survey of the prevalence, severity and burden of side effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:1-12.
38. Goff DC, Shader RI. Non-neurological side-effects of antipsychotic agents. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 566-84.
39. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 8):14-9.
40. Wagstaff AJ, Bryson HM. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with schizophrenia who are unresponsive to or intolerant of classical antipsychotic agents. *CNS Drugs* 1995;4(5):370-400.
41. Buchanan RW. Clozapine: efficacy and safety. *Schizophrenia Bull* 1995;21(4):579-91.
42. Buckley PF, Schulz SC. Clozapine and risperidone: refining and extending their use. *Harvard Rev Psychiatry* 1996;4:184-99.
43. Marinkovic D, Timtjevic I, Babinski T, Totic S. The side effects of clozapine: a four year follow-up study. *Progressive Neuropsychopharmacology* 1994;18:537-44.
44. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153(12):1579-84.
45. Young CR, Bowers MB Jr, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophrenia Bull* 1998;24(3):381-90.
46. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophrenia Bull* 1991;17(2):247-61.
47. Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 3):38-43.
48. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:197-208.
49. Conley RR. Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 8):20-5.
50. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-35.
51. Csernansky J, Okamoto A, Brecher M. Risperidone vs haloperidol for prevention of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorders: a long-term double-blind comparison. Poster presented at the Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, May 1999, Washington DC.

## Suggesties

Tot nu toe zijn de psychiaters nog steeds onvoldoende geïnformeerd en opgeleid om voldoende competent te zijn in dit domein. Daarom denken we dat er voorrang moet gegeven worden aan het nemen van diverse preventieve maatregelen. Het is absoluut noodzakelijk om niet alleen de psychiater of de medische wereld in het algemeen, maar ook de patiënt en het grote publiek meer te betrekken in dit informatieproces.

Psycho-educatie op verschillende niveaus kan hieraan concreet gestalte geven, vooral voor wat betreft de verantwoordelijkheid van het uitwisselen van informatie over specifieke gebreken om te rijden, het gebruik van geneesmiddelen of de nevenwerkingen. Het gebruik van standaard informatieformulieren zou nuttig kunnen zijn. Er zouden nog andere initiatieven kunnen genomen worden zoals informatiecampagnes, publicaties of verklarende brochures, het opnemen van aangepaste gebruiksrichtlijnen in de bijsluiters van geneesmiddelen of zelfklevende etiketten op de verpakking van geneesmiddelen (66). Dergelijke etiketten bestaan reeds in Frankrijk en in Scandinavië

52. Schotte, A, Janssen, PFM, Gommeren, W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124:57-73.
53. Preud'homme X, Lecompte D, De Nayer A, Mallet L, Mertens C, Vandendriessche F, Bervoets C. Gewichtstoename bij schizofrene patiënten behandeld met klassieke en nieuwe antipsychotica. *Neuron Supplement* 2001;6(1).
54. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:111-23.
55. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 55:914-20.
56. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1996;124:168-75.
57. Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999;44:235-44.
58. Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP, and the Ziprasidone Study Group. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):27-35.
59. Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl. 8):29-41.
60. International Product Review. Solian® amisulpride: day by day moving to social recovery. Sanofi-synthelabo.
61. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 12):18-21.
62. Grabe HJ, Wolf T, Grätz S, Laux G. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1999;40:196-201.
63. Ramaekers JG, Riedel WJ, Vermeeren A, Vuurman EFP. Drugs and driving. Experimental Psychopharmacology Unit - Brain and Behaviour Institute - Universiteit Maastricht. 2000.
64. Grenez OE. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. Literatuurstudie. Belgisch Instituut voor de Verkeersveiligheid vzw. 1999.
65. Brookhuis KA, Riedel W, Mathijssen R, et al. Conception and evaluation of roadside testing instruments to formalise impairment evidence in drivers: Summary report. Project deliverable DR4. CERTIFIED EU Research Project (Contract No RO-98-RS.3054), School of psychology, University of Lee. 2000.
66. Lecompte D, Van Raemdonck F. Schizophrenia and fitness to drive: a new challenge for psychiatrists in Belgium. *Acta Psychiat Belg* 2001;101:117-27.
67. Green M. Schizophrenia from a neurocognitive perspective. 1998.
68. De Bruin A, Vuurman E, Lamers C, Ramaekers J, Vermeeren A, Riedel W. Drugs and driving. Poster presented at the British Association for Psychopharmacology Summer Meeting 1998, Cambridge UK.
69. Schepens PJ, Pauwels A, Van Damme P, et al. Drugs of abuse and alcohol in weekend drivers involved in car crashes in Belgium. *Ann Emerg Med* 1998;31:633-7.
70. Charlier C, Plomteux G, Belgian Toxicology and Trauma Study Research Group. Alcool, drogues, médicaments et sécurité routière en Belgique. *Rev Med Liège* 1998;53(1):25-8.
71. Maes V, Grenez O, Charlier C, Smet H, Verstraete A, Wennig R. Classification of medicines according to their influence on driving ability. *Acta Clinica Belgica* 1999(Suppl.):82-8.
72. Johansson K, Brydning G. Traffic dangerous drugs are often found in fatally injured older male drivers. *J Am Geriatrics Society* 1997;45(8):1029-30.
73. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995;5:239-44.
74. O'Hanlon JF, Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989-1994. *Allergy* 1995;50:234-42.
75. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136:873-83.
76. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999;25(2):233-55.
77. United Kingdom Psychiatric Pharmacy Group. Driving and medication. UK Psychiatric Group leaflets. Website [www.ukppg.org](http://www.ukppg.org).
78. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10(2):160-203.
79. Dittert S, Soyka M, Winter C, Möller HJ. Kognition und Fahrtauglichkeit bei schizophrenen Patienten unter Risperidone vs. Haloperidol. *Fortschr Neurol Psychiat* 1999;67(2):S70-S73.
80. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, et al. Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(3):209-21.
81. Canadian Medical Association. Determining medical fitness to drive: a guide for physicians. CMA publications, 1867. 2000.
82. CARA. Rapport betreffende rijgeschiktheid, bijlage 6, K.B. 23 maart 1998.
83. Board of Trustees. Position statement on the role of the psychiatrist in assessing driving ability. *Am J Psychiatry* 1995;152(5):819.

The work of the Belgian Discussion Board on Activation in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.