

Hypnotics and antihistamines : effects on cognitive functions and driving performance

Citation for published version (APA):

Vermeeren, A. (2003). *Hypnotics and antihistamines : effects on cognitive functions and driving performance*. NeuroPsych Publishers.

Document status and date:

Published: 01/01/2003

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Centrally acting or 'psychoactive' drugs are widely used in the treatment of psychological, psychiatric or neurological problems, such as anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy and Parkinson's disease. Yet, like all medicinal drugs, these substances not only have therapeutic effects, but also a variety of side effects on mental and behavioural functions. They may cause sedation and associated slowing of reactions and attentional deficits, memory disturbances, or emotional and motivational changes. In patients using these drugs such effects can have severe adverse effects on their quality of life and safety of activities of daily living. One of the most important daily activities in industrialized societies is car driving. Yet it is also one of the most hazardous, as shown by injury and mortality statistics. According to conservative estimates, an average of 10% of the adult population in the Europe drives under the influence of medicinal drugs with twice the risk of becoming involved in a traffic accident. If so, these drugs caused 4,500 deaths, 135,000 injuries and 6.3 billion Euro in property damage and medical care per year.

There are two ways to lower the rate of drug-related accidents: *prevention* by reducing the use of performance impairing drugs and *restriction*, for example by legally prohibiting driving while under the influence of performance impairing drugs. Prevention is of course preferred and can be achieved by stimulating the development and prescription of drugs that are unlikely to produce performance impairment. The latter is possible since large differences exist between the effects of different drugs within the same therapeutic class. Either way information is needed regarding the impairing effects of many different drugs and doses and on factors that may modulate these effects.

Chapter 2 - The European Community's Committee for Proprietary and Medicinal Products (CPMP) has accepted a 3-tier warning system for identifying the driving hazard potential of every drug as part of the pan-European registration process. The information should be included in package inserts in all Member States as of January 1st 1994.

Determination of the degree of impairing effects of a drug/dose, or categorization according to this system, should be based on information provided by the field of human psychopharmacology. It was demonstrated that drugs can be categorized on the basis of expert consensus. Yet, the experts' task would have been much simpler if different investigators had employed similar methodologies. Differences between studies with respect to experimental design, performance tests, drug doses and subjects make it extremely difficult to reach any firm conclusions concerning the degree of behavioral impairment attributable to particular drugs. We surveyed a number of international experts in the field of drugs and driving with the objective of providing a preliminary set of guidelines based on a consensus of scientific opinion, regarding methodology for experimental research on medicinal drugs affecting driving performance.

Chapter 3 - The risk of "hangover effects", i.e., residual daytime sleepiness and impairment of psychomotor and cognitive functioning the day after bedtime administration, is one of the main problems associated with the use of hypnotics. Epidemiology shows that use of hypnotics increases patients' risk for injurious accidents. It seems that risks generally increase with increasing half-life. Yet, use of hypnotics with short half-lives, such as triazolam and zopiclone and zolpidem, was also occasionally found to be associated with increased risks. Information on duration and severity of residual effects of 11 hypnotics (flunitrazepam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem, zopiclone) is derived from expert ratings, a meta-analysis and actual driving studies. The summary table provided in this chapter (table 3.8) should enable prescribing clinicians to select the drug and dose considered most favorable in this respect, within the range of possibilities of the individual patient. This table should also enable clinicians to inform patients more easily and adequately about the expected degree and duration of residual effects of the hypnotic dose they are prescribing.

Chapter 4 - Zolpidem is the first of new class of hypnotics, the imidazopyridines, which are structurally unrelated to the benzodiazepines. It preferentially binds to $\omega 1$ receptors, i.e., GABA-A receptors containing an $\alpha 1$ subunit. The study described in this chapter intended to determine whether the imidazopyridine zolpidem and the benzodiazepine flunitrazepam differentially affect sleep architecture, and whether zolpidem had any residual effects on driving performance or memory functions the morning after nightly

drug administration. These effects were compared with flunitrazepam, partial sleep deprivation and placebo.

Seventeen women who complained of chronic sleep disturbances underwent four experimental sessions on separate nights at weekly intervals – initially partial sleep deprivation, and thereafter zolpidem 10 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo administered according to a double-blind, crossover design. Polysomnographic recordings were made each night, and a word learning test and the highway driving test were performed the following morning. Subjective assessments of sleep quality, daytime sleepiness and activation, effort to perform the tests and driving quality were determined by questionnaires.

Polysomnographic recording showed that zolpidem and flunitrazepam significantly shortened sleep onset latency. Zolpidem respected the overall sleep architecture, whereas flunitrazepam significantly decreased REM sleep over the whole night. Subjectively, flunitrazepam improved sleep quality and duration, but subjects reported feeling drowsier and less active in the morning. In addition, flunitrazepam significantly impaired memory performance, whereas zolpidem did not. Driving performance was not disturbed by any drug treatment or partial sleep deprivation. It was concluded that zolpidem 10 mg is an effective hypnotic that causes no psychometric dysfunction the next day.

Chapter 5 - Zaleplon is a new pyrazolopyrimidine hypnotic. Similar to zolpidem it preferentially binds to GABA-A receptors containing an $\alpha 1$ subunit, and has low affinity for GABA-A receptors containing $\alpha 2$ and $\alpha 3$ subunits. It possesses an unusually rapid rate of elimination ($t_{1/2}$ 1 hour), which may allow patients to take the drug later in the night and be free of residual effects the next morning. The study described in this chapter was designed to measure the residual effects of zaleplon 10 and 20 mg after bedtime and middle-of-the-night administration, on memory functions and actual driving performance.

Twenty-eight healthy volunteers (14 men, 14 women, aged 21-40 y) participated in a double-blind, 7-way, crossover study. They ingested capsules twice on each treatment night; once before initiating sleep and again after being briefly awakened 5 hours later. Treatments were: placebo at both times, zaleplon 10 or 20 mg, or zopiclone 7.5 mg at bedtime followed by placebo, or placebo first and a hypnotic in the middle of the night. Subjects arose 3 hours after the second dose. One hour later, sleep quality and mood were

assessed by questionnaires and balance and memory in a test battery, comprising word learning, spatial memory, semantic verification and syntactic reasoning tests. A standardized actual driving test was undertaken between 5 and 6 hours after the second dose.

Zaleplon had no residual effects on driving regardless of dose and time of administration. The only significant effects measured after zaleplon administration were minor impairments of delayed recall in the word learning test following middle of the night administration of both doses. Zopiclone's effects on driving were adverse. Even when the drug was administered 10 h before the test it produced an effect equivalent to that of alcohol in a study with 24 "social drinkers" who undertook the test while having a blood alcohol concentration of about 1.0 g/L. Zopiclone's effects were far worse after middle-of-the-night administration. The amnesic effects zopiclone were obvious in every test after middle-of-the-night doses, while the evening doses still impaired delayed recall 11.5 h after its administration. It was concluded that zaleplon 10 and 20 mg can be taken up to 5 hours before driving with little risk of serious impairment. Use of zopiclone 7.5 mg should be avoided by patients who need to be alert the morning after bedtime administration.

Chapter 6 - The primary objective of the study described in this chapter was to replicate our previous finding that zaleplon, taken in the recommended dose of 10 mg at bedtime, has no residual effects the next morning on car driving performance, memory or psychomotor skills related to driving. More supporting evidence was required, before concluding that zaleplon 10 mg is safe enough for unsupervised use by individual patients who drive. The secondary objective was to compare the residual effects of zaleplon 10 mg and zopiclone 7.5 mg with those of alcohol at a peak BAC of 0.5 g/L on the same tests and in the same subjects.

Thirty healthy volunteers (15 men and 15 women, aged 21 to 45 yrs) participated in a two-part placebo controlled, crossover design. In Part 1 alcohol and alcohol-placebo drinks were administered single blind around noon. In Part 2 single oral doses of zaleplon 10 mg, zopiclone 7.5 mg and placebo were administered double blind at bedtime. Tests included a highway driving test, laboratory tests of word learning, critical tracking and divided attention, and subjective assessments of sleep, mood and effects of treatments on driving. Driving started 40 minutes after alcohol consumption in Part 1, and 10 hours after drug intake in Part 2.

The results demonstrated that alcohol, at average plasma concentrations of approximately 0.3 g/L, significantly impaired performance in all tests. Zaleplon's residual effects did not differ significantly from those of placebo in any test. In contrast, zopiclone had significant residual effects on driving, divided attention and memory. The magnitude of impairment in the driving test observed the morning after zopiclone 7.5 mg was twice that observed with alcohol in the same subjects. In contrast to results from objective tests, subjects did not feel less alert the morning after zopiclone and did not anticipate that the drug would affect their driving performance. They did notice and anticipate the effects of alcohol though.

Chapter 7 - Owing to their recency, second generation antihistamines are more expensive than older antihistamines. Health maintenance organizations and their participating physicians are aware of the similar efficacies of old and new antihistamines, but also of the differences in their respective costs and side-effects. In an effort to reduce the burden of side effects produced by old antihistamines and the financial burden of new antihistamines, a unique dosing regimen is being used. It involves an alternating PM/a.m. combination of sedating and nonsedating antihistamines, the former to be taken at bedtime and the latter upon arising. The study described in this chapter was designed to determine whether such a dosing regimen, using the combinations of the sedating antihistamine chlorpheniramine 8 and 12 mg (sustained release formulations) administered at bedtime followed by the nonsedating antihistamine terfenadine 60 mg the next morning would have residual sedative effects capable of impairing driving performance.

Antihistamines effects were measured in two driving tests conducted in actual traffic (Highway Driving and Car-Following), and compared with those of placebo and the hypnotic flurazepam 30 mg using a 4-way, observer- and subject-blind, cross-over design. Drug effects were assessed in the morning of the third treatment day. Subjects were all (n= 24) women, since results from previous studies suggested that they have smaller safety margins than men with respect to the impairing effects of antihistamines on driving performance.

It was anticipated that administration of chlorpheniramine 8 and 12 mg at bedtime would affect the volunteers' driving performance the next morning, based on the fact that its elimination half-life is long enough to sustain its pharmacological activity for a considerable period. However, neither dose of chlorpheniramine had significant effects

on performance in any of the driving tests the next morning. The use of sustained release formulations may have attenuated the residual effects. In contrast, flurazepam 30 mg had significant residual effects on highway driving and car following performance. Its effects in the highway driving test were comparable to of alcohol in a group of female "social drinkers" while their average blood alcohol concentrations were 1.2 g/L. It is clear that subjects using flurazepam 30 mg should be informed about its potentially dangerous effects on driving the morning after nocturnal intake and even be advised to avoid operating any vehicle, or hazardous machinery during treatment

Chapter 8 - The study described in this chapter was designed to test whether fexofenadine, a selective H₁-receptor antagonist, impairs psychomotor performance and car driving. Fexofenadine's structure is identical to terfenadine's active metabolite, except that fexofenadine is the hydrochloride salt. Since terfenadine was devoid of sedative effects when administered in normal therapeutic doses, fexofenadine was expected to be similarly free of behaviorally impairing side effects after normal doses. A secondary purpose was to assess possible pharmacokinetic or dynamic interactions between fexofenadine and alcohol that could affect driving, since many patients using antihistamines occasionally drink and drive.

Twenty-four healthy volunteers (12 male, 12 female, aged 21-45 y) participated in a double-blind 6-way crossover study. Fexofenadine was administered over five days in separate dosing regimens of 60 mg b.i.d., 120 mg q.a.m., 120 mg b.i.d. and 240 mg q.a.m. The effects were compared to those of placebo and a normal therapeutic dose of clemastine (i.e. 2 mg b.i.d.). Psychomotor tests (critical tracking, choice reaction time and sustained attention) and a standardized actual driving test were undertaken between 1.5-4 hours post a.m. dosing on days 1, 4 and 5 of each series. On day 5, subjects were challenged with a moderate alcohol dose prior to testing.

Results showed that fexofenadine did not by itself impair driving performance and did not add to the impairment produced by alcohol. On the contrary, the 120 mg b.i.d. dose, by itself, significantly improved driving performance on day 4, and both of 240 mg/d regimens significantly or almost significantly reduced alcohol's effect on driving performance on day 5. Both of the lower doses attenuated the alcohol effect about half as much as the higher doses, giving the impression that fexofenadine's capacity to antagonize that effect is dose-related. Pharmacologically, these effects are what one might expect from a mild stimulant that raises brain activation as a whole and the excitability of

neurons within the motor cortex in particular. Yet, the profile displayed by fexofenadine is different from those of the classic psychostimulants such as amphetamines, caffeine and nicotine. The latter enhance signal detection performance in vigilance tests whereas in this study fexofenadine did not. Further studies are required to confirm our explanation and to elucidate fexofenadine's mechanism of action. Clemastine 2 mg b.i.d., the active control, significantly impaired driving performance on days 1 and 4 to confirm the test's sensitivity to sedative effects of antihistamines. The combination of clemastine plus alcohol impaired driving performance to a greater degree than placebo plus alcohol but the difference was not significant.

Chapter 9 - The study described in this chapter was designed to determine whether a new highly potent, H1-selective antihistamine, emedastine, has impairing effects on driving and to evaluate its interactions with alcohol. Although its chemical structure resembles those of two relatively nonsedating antihistamines, and animal studies had shown that it had less effects on the CNS than the first generation antihistamines, its most commonly reported side effects in clinical trials was sleepiness.

Nineteen healthy volunteers (9 men, 10 women, age range 21 to 45 year) participated in a 4-way double-blind, crossover design. Treatments were emedastine 2 and 4 mg twice daily, cetirizine 10 mg once daily and placebo. Each treatment was administered for 5 days. Driving performance was measured using the highway driving test between 3 and 4 hours after administration of the morning dose on days 1, 4 and 5. Alcohol, sufficient for achieving a blood alcohol concentration of 0.5 g/L was given before driving on day 5 of each period.

Both emedastine doses similarly and significantly impaired driving in every test. The acute effects were as severe as any produced by relatively high doses of older antihistamines in previous studies employing the same highway driving test. Cetirizine's effects were less. They were significant over days 1 and 4 combined, though not separately. Alcohol increased driving impairment similarly in every condition. Women were more impaired by both antihistamines than men. Their greater sensitivity is often assumed to be the consequence of a smaller volume of distribution resulting in slightly higher plasma concentrations. However, there was no significant correlation between individuals' bodyweights and their performance impairment. Thus, the gender difference in response to antihistamines remains an intriguing mystery for further investigation. Future studies determining the effects of antihistamines on performance should employ

either mixed-gender subject samples or those comprised exclusively of the gender that presently seems the more sensitive.

Chapter 10 - This chapter comprises some concluding remarks on the factors determining whether a hypnotic is safe for use by patients who drive; the use of antihistamines as hypnotics; the gender difference in sensitivity to antihistamines; the stimulating effect of antihistamines; the propagation of methodological guidelines; and the question whether results from healthy volunteers are predictive for patients.

Samenvatting

Centraal werkende, z.g. “psychoactieve” geneesmiddelen worden veel gebruikt bij de behandeling van psychische, psychiatrische of neurologische aandoeningen, zoals angst- en paniekstoornissen, depressiviteit, schizofrenie, epilepsie en de ziekte van Parkinson. Net als andere geneesmiddelen, kunnen deze middelen naast het therapeutische effect ook bijwerkingen geven op mentaal functioneren en gedrag, zoals sedatie en daaraan gerelateerd vermindering van het reactievermogen, aandachtsstoornissen, geheugenstoornissen, en veranderingen in stemming en motivatie. Deze effecten kunnen ernstige gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van patienten en voor hun veiligheid bij dagelijkse bezigheden, zoals werk en deelname aan het verkeer. Het laatste is volgens de ongevallenstatistieken ook één van de meest risicovolle bezigheden. Volgens voorzichtige schattingen rijdt gemiddeld tien procent van de Europeanen onder invloed van centraal werkende geneesmiddelen. Hun risico om bij een ongeval betrokken te raken is tweemaal zo groot als normaal. Volgens deze schattingen veroorzaakten geneesmiddelen per jaar 4.500 doden, 135.000 gewonden en 6.3 miljard Euro aan materiële schade en medische kosten.

Er zijn twee manieren waarop het aantal medicijngerelateerde ongevallen kan worden verminderd: *preventie* door het terugdringen van het gebruik van geneesmiddelen die het functioneren verminderen en *restrictie* door bijv. een verbod op rijden onder invloed van rijgevaarlijke geneesmiddelen. Preventie heeft vanzelfsprekend de voorkeur en kan o.a. worden bereikt door geneesmiddelen te ontwikkelen en voor te schrijven die het functioneren niet nadelig beïnvloeden. Dit laatste is mogelijk aangezien er grote verschillen blijken te bestaan tussen de centrale bijwerkingen van geneesmiddelen binnen eenzelfde therapeutische klasse. Hoe dan ook is er informatie nodig over de mate waarin verschillende geneesmiddelen en doseringen het dagelijks functioneren van patienten beïnvloeden en over de factoren hier een invloed op hebben.

Hoofdstuk 2 - De EG-commissie voor Proprietary and Medicinal Products (CPMP) heeft, als onderdeel van de Europese geneesmiddelregistratie een waarschuwingssysteem aangenomen, waarin elk geneesmiddel in een van drie klassen kan worden ingedeeld, afhankelijk van de mate waarin het de rijvaardigheid beïnvloedt. Deze informatie zou vanaf 1 januari 1994 moeten worden opgenomen in patiëntenbijsluiters in alle landen van de Europese Gemeenschap.

De classificatie van geneesmiddelen in verschillende doseringen binnen dit systeem zou gebaseerd moeten zijn op informatie afkomstig van humaan psychofarmacologisch onderzoek. Het is gebleken dat geneesmiddelen op basis hiervan goed in dit systeem zijn in te delen door middel van een consensus onder experts. De opdracht van de experts zou echter eenvoudiger zijn geweest als verschillende onderzoekers meer vergelijkbare onderzoeksmethoden hadden toegepast. Verschillen in onderzoeksopzet, keuze van testen, doseringen en proefpersonen maken het bijzonder lastig eenduidige conclusies te trekken over de mate waarin specifieke medicijnen de prestaties beïnvloeden. Dientengevolge is het idee ontstaan om richtlijnen op te stellen voor deze onderzoeksmethodologie. Om deze richtlijnen te baseren op wetenschappelijke consensus hebben wij een enquête gehouden onder experts op dit onderzoeksterrein.

Hoofdstuk 3 - Het risico op “kater effecten”, d.w.z. residuele slaperigheid overdag en achteruitgang van psychomotore en cognitieve functies de dag na inname, is een van de belangrijkste problemen bij het gebruik van slaapmiddelen. De epidemiologie geeft aanwijzingen dat slaapmiddelgebruik gepaard gaat met een verhoging van het risico op ongevallen met lichamelijk letsel. Het blijkt dat risico's over het algemeen toenemen naarmate de halfwaardetijden langer zijn. Echter, gebruik van slaapmiddelen met korte halfwaardetijden, zoals triazolam, zopiclone en zolpidem, blijkt soms ook gepaard te gaan met verhoogde risico's. Informatie over de duur en ernst van de resteffecten van 11 slaapmiddelen (flunitrazepam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem, zopiclone) is afgeleid van classificaties door experts, een meta-analyse van experimentele studies en rijvaardigheidsstudies. De tabel waarin deze informatie wordt samengevat (tabel 3.8) is bedoeld om klinici die deze middelen voorschrijven in staat te stellen een keuze te maken voor een middel en dosering die in dit opzicht het meest voordelig is gezien de mogelijkheden van een individuele patiënt. Deze tabel zou artsen ook in staat moeten

stellen patiënten snel en adequaat voor te lichten over de verwachte ernst en duur van de resteffecten van het slaapmiddel dat zij voorschrijven.

Hoofdstuk 4 - Zolpidem is de eerste van een nieuwe klasse slaapmiddelen, de imidazopyridines, die structureel verschillen van de benzodiazepines. Zolpidem bindt bij voorkeur aan $\omega 1$ receptoren, d.w.z. GABA-A receptoren die een $\alpha 1$ element bevatten. Het in dit hoofdstuk beschreven onderzoek beoogde vast te stellen of de imidazopyridine zolpidem en de benzodiazepine flunitrazepam verschillende effecten hebben op slaaparchitectuur en beoogde te bepalen of zolpidem resteffecten heeft op rijvaardigheid en geheugenfuncties de ochtend na inname voor het slapen. Deze effecten werden vergeleken met die van flunitrazepam, partiele slaap deprivatie en placebo.

Zeventien vrouwen met klachten over chronische slaapproblemen ondergingen vier experimentele sessies in verschillende nachten met telkens een week er tussen – als eerste partiele slaap deprivatie en daarna zolpidem 10 mg, flunitrazepam 2 mg en placebo volgens een dubbelblind, gekruist design. Gedurende de nachten werden er polysomnografische registraties gemaakt en in de ochtenden werden er telkens een geheugentest en een rijvaardigheidstest afgenomen. Met vragenlijsten werden subjectieve beoordelingen gemeten van slaapkwaliteit, slaperigheid, activatie overdag en mentale inspanning om de testen uit te voeren.

Polysomnografische registraties toonden aan dat zolpidem en flunitrazepam de inslaaptijd significant verkortten. Zolpidem liet de algemene slaaparchitectuur onveranderd, terwijl flunitrazepam de hoeveelheid REM slaap significant verminderde in vergelijking met placebo. Subjectief verbeterde flunitrazepam de kwaliteit en duur van de slaap, maar de proefpersonen voelden zich 's ochtends ook iets suffer en minder actief. Daarbij verslechterde flunitrazepam de geheugenprestaties, terwijl zolpidem dat niet deed. De rijvaardigheid was niet anders dan normaal na gebruik van een van de slaapmiddelen of na partiele slaapdeprivatie. De conclusie was dat zolpidem een effectief slaapmiddel is dat de volgende dag geen psychometrische disfunctie veroorzaakt.

Hoofdstuk 5 - Zaleplon is een nieuw pyrazolopyrimidine slaapmiddel. Net als zolpidem bindt het bij voorkeur aan GABA-A receptoren met een $\alpha 1$ element en heeft het een lage affiniteit voor GABA-A receptoren die $\alpha 2$ of $\alpha 3$ elementen bevatten. Zaleplon wordt ongewoon snel afgebroken ($t_{1/2}$ 1 uur), waardoor patiënten het later in de nacht kunnen innemen zonder de volgende ochtend last te hebben van resteffecten. Het in dit

hoofdstuk beschreven onderzoek was opgezet om de resteffecten van zaleplon 10 en 20 mg op rijvaardigheid en geheugen functies te bepalen, na inname 's avonds voor het slapen en na inname midden in de nacht.

Achtentwintig gezonde vrijwilligers (14 mannen en 14 vrouwen tussen 21 en 40 jaar oud) namen deel aan een dubbelblind, 7-wegs, gekruist onderzoek. Zij namen tweemaal per nacht twee capsules in; eenmaal 's avonds voor het slapen en 5 uur later nog een keer, terwijl ze even wakker werden gemaakt. De behandelingen waren: placebo op beide tijdstippen, zaleplon 10 mg, zaleplon 20 mg of zopiclone 7,5 mg 's avonds gevolgd door placebo of eerst placebo en midden in de nacht een slaapmiddel. Proefpersonen stonden 3 uur na de nachtelijke dosering op. Nog een uur later werden subjectieve slaapkwaliteit en stemming gemeten m.b.v. vragenlijsten en werd evenwicht en geheugen gemeten m.b.v. een testbatterij, waarin een woordenleertaak, een ruimtelijke geheugentaak, een semantische verificatietaak, een syntactische redeneertaak waren opgenomen. Tussen 5 en 6 uur na de nachtelijke dosering werd een gestandaardiseerde rijvaardigheidstest afgenomen.

Zaleplon had geen resteffecten op rijvaardigheid, onafhankelijk van dosis en tijd na inname. De enige significante effecten die van zaleplon werden gevonden waren geringe verslechtingen van uitgestelde herinnering (delayed recall) in de woordenleertaak na beide nachtelijke doseringen. Zopiclone had nadelige effecten op rijvaardigheid. Zelfs wanneer het middel 10 uur voor het rijden was ingenomen had het nog effecten die vergelijkbaar waren met die van alcohol, zoals gemeten in een studie met 24 "sociale drinkers" die dezelfde rijvaardigheidstest deden terwijl ze een gemiddelde bloed alcohol concentratie hadden van 1,0 promille (g/L). Zopiclone's effecten op rijvaardigheid na de nachtelijke dosering waren nog sterker. De geheugenverslechterende effecten van zopiclone waren duidelijk aanwezig in alle geheugentesten na de nachtelijke doseringen, terwijl de avonddosering 11,5 uur na inname ook nog effecten op geheugen had. De conclusie was dat zaleplon 10 en 20 mg tot 5 uur voor het rijden kan worden ingenomen met weinig risico dat het de rijvaardigheid ernstig zal schaden. Gebruik van zopiclone 7,5 mg voor het slapen zou vermeden moeten worden door patiënten die de volgende ochtend alert moeten zijn.

Hoofdstuk 6 - Het primaire doel van de in dit hoofdstuk beschreven studie was de bevindingen van ons vorige onderzoek te repliceren, n.l. dat zaleplon in de aanbevolen dosering van 10 mg voor het slapen, de volgende ochtend geen rest-effecten heeft op

rijvaardigheid, geheugen en psychomotore vaardigheden gerelateerd aan rijvaardigheid. Meer ondersteunend bewijs was nodig voordat geconcludeerd kon worden dat zaleplon 10 mg veilig genoeg is om ongecontroleerd gebruikt te kunnen worden door individuele patiënten die autorijden. Het secundaire doel van de studie was om de resteffecten van zaleplon 10 mg en zopiclone 7,5 mg te vergelijken met de effecten van alcohol in maximale concentraties van 0,5 g/L op dezelfde testen en bij dezelfde proefpersonen.

Dertig gezonde vrijwilligers (15 mannen en 15 vrouwen, tussen 21 en 45 jaar oud) namen deel aan een tweeledig, placebo gecontroleerd, gekruist onderzoek. In deel 1 werden alcohol en alcohol-placebo drankjes enkelblind toegediend rond het middaguur. In deel 2 werden eenmalige orale doses zaleplon 10 mg, zopiclone 7,5 mg en placebo dubbelblind toegediend voor het slapen. De testen bestonden uit een snelwegrit, laboratoriumtesten voor verbaal geheugen, psychomotoriek en verdeelde aandacht, en subjectieve maten van slaap, stemming en de effecten van medicatie op rijvaardigheid. De rijtest begon 40 minuten na alcoholconsumptie in deel 1 en 10 uur na inname van medicatie in deel 2.

De resultaten toonden aan dat alcohol, bij een gemiddeld plasmaconcentratie van 0,3 g/L, de prestatie in alle testen significant verslechterde. Zaleplon's resteffecten verschilden in geen van de testen significant van placebo, terwijl zopiclone wel significante resteffecten had op rijvaardigheid, verdeelde aandacht en geheugen. De mate waarin zopiclone de rijvaardigheid verminderde was tweemaal zo groot als die van alcohol in dezelfde groep proefpersonen. In tegenstelling tot de resultaten van objectieve testen, voelden proefpersonen zich niet minder alert de ochtend na gebruik van zopiclone en verwachten dan ook niet dat het middel hun rijvaardigheid zou verminderen. Zij merkten en verwachten echter wel effecten van alcohol.

Hoofdstuk 7 - Omdat ze nieuwer zijn, zijn tweede generatie antihistaminica duurder dan oudere middelen. Organisaties voor gezondheidszorg en de aangesloten artsen zijn zich bewust van het feit dat oude en nieuwe antihistaminica even effectief zijn, maar ook dat de kosten van deze middelen verschillen. Daarom wordt een uniek doseringsschema gebruikt in een poging de lasten van bijwerkingen van oudere middelen en de kosten van nieuwere middelen te verminderen. Dat schema houdt in dat er 's avonds en 's ochtends afwisselend een sederend en een niet-sederend antihistaminicum wordt gebruikt. Het sederende middel wordt voor het slapen genomen en het niet-sederende 's ochtends na het opstaan. Het in dit hoofdstuk beschreven onderzoek was opgezet om te bepalen of

een dergelijk doseringsschema, waarin 's avonds het sederende antihistaminicum chloorfeniramine 8 en 12 mg (in een formulering voor vertraagde afgifte) wordt gegeven, 's ochtends gevolgd door het niet-sederende antihistaminicum terfenadine 60 mg, rest-effecten zou hebben die de rijvaardigheid zouden kunnen beïnvloeden.

De effecten van antihistaminica werden gemeten met twee rijvaardigheidstesten in het normale verkeer (een snelwegrit en een 'car-following' taak) en vergeleken met die van placebo en het slaapmiddel flurazepam 30 mg, in een 4-wegs, dubbelblind, gekruist onderzoek. De effecten van medicatie werden gemeten in de ochtend van de derde behandeldag. De proefpersonen waren allemaal (n= 24) vrouwen, aangezien de resultaten van vorige studies suggereerden dat vrouwen geringere veiligheidsmarges hebben dan mannen m.b.t. de nadelige effecten van antihistaminica op rijvaardigheid.

De verwachting was dat toediening van chloorfeniramine 8 en 12 mg voor het slapen de rijvaardigheid van de vrijwilligers de volgende ochtend zou verminderen, omdat de halfwaardetijd van dit middel zo lang is dat het gedurende een aanzienlijke periode farmacologisch actief blijft. Echter, geen van beide doseringen chloorfeniramine had significante effecten op rijvaardigheid de volgende ochtend. Het gebruik van de formulering voor vertraagde afgifte kan de resteffecten afgezwakt hebben. Flurazepam 30 mg had daarentegen wel significante effecten op prestatie tijdens de snelwegrit en de car-following taak. De effecten van dit slaapmiddel in de snelwegrit waren vergelijkbaar met die van alcohol in een groep 'sociale drinkers' met bloed-alcohol-concentraties van gemiddeld 1,2 g/L. Het is duidelijk dat mensen die flurazepam 30 mg gebruiken geïnformeerd moeten worden over de mogelijke gevaarlijke effecten op rijvaardigheid de ochtend na inname en misschien moet hen zelfs aangeraden worden geen auto te besturen of gevaarlijke machines te bedienen tijdens de behandeling.

Hoofdstuk 8 - De in dit hoofdstuk beschreven studie was opgezet om te bepalen of fexofenadine, een selectieve H₁-antagonist, psychomotore functies en rijvaardigheid nadelig beïnvloedt. De chemische structuur vande base van fexofenadine is gelijk aan die van de actieve metabooliet van terfenadine. Aangezien terfenadine vrij is gebleken van sedatieve effecten wanneer het in de normale therapeutische dosering werd gegeven, werd verwacht dat fexofenadine in een normale dosering eveneens vrij zou zijn van nadelig effecten op gedrag. Een ander doel van deze studie was de mogelijke farmacokinetische of dynamische interactie van fexofenadine en alcohol op rijvaardigheid te bepalen, omdat

veel patiënten die antihistaminica gebruiken bij gelegenheid ook alcohol gebruiken en dan autorijden.

Vierentwintig gezonde vrijwilligers (12 mannen en 12 vrouwen, tussen 21 en 45 jaar oud) namen deel aan een dubbelblind, gekruist onderzoek. Fexofenadine werd steeds 5 dagen gegeven in doseringen van 60 mg tweemaal daags, 120 mg eenmaal daags, 120 mg tweemaal daags, en 240 mg eenmaal daags. Deze effecten werden vergeleken met die van placebo en een therapeutische dosering clemastine (2 mg tweemaal daags). Psychomotore testen (tracking, keuzereactietijd en volgehouden aandacht) en een rijvaardigheidstest werden tussen 1,5 en 4 uur na de ochtenddosering uitgevoerd op dag 1, 4 en 5 van behandeling. Op dag 5 kregen de proefpersonen bovendien nog een matige dosis alcohol voorafgaand aan de testen.

De resultaten gaven aan dat fexofenadine op zichzelf geen nadelige effecten op rijvaardigheid had en dat het niets toevoegde aan de nadelige effecten van alcohol. In tegendeel, de dosering van 120 mg tweemaal daags verbeterde de rijvaardigheid significant op dag 4 en beide doseringen van 240 mg per dag verminderden op dag 5 de effecten van alcohol op rijvaardigheid op significante of bijna significant wijze. De beide lagere doseringen verminderden de effecten van alcohol half zoveel als de hogere doseringen, waardoor het lijkt alsof het vermogen van fexofenadine om deze effecten tegen te gaan dosis-afhankelijk is. Farmacologische lijken deze effecten op wat is te verwachten van een licht stimulerend middel, dat de globale hersenactiviteit en vooral de gevoeligheid van neuronen in de motorcortex verhoogt. Echter, het profiel dat fexofenadine laat zien verschilt van dat van klassieke stimulantia zoals amfetaminen, cafeïne en nicotine. Deze middelen verbeteren signaal-detectie in vigilantietaken, terwijl fexofenadine dat in deze studie niet deed. Er zijn meer studies nodig om onze verklaring te bevestigen en meer licht te werpen op het werkingsmechanisme van fexofenadine. Clemastine 2 mg tweemaal daags, de actieve controle, verminderde de rijvaardigheid significant op dag 1 en 4, wat bevestigt dat de test gevoelig is voor de sedatieve effecten van antihistaminica. De combinatie van clemastine en alcohol verminderde de rijvaardigheid in nog sterkere mate, maar het verschil was niet significant.

Hoofdstuk 9 - De in dit hoofdstuk beschreven studie was opgezet om te bepalen of een nieuwe, zeer potent H1-selectief antihistaminicum, emedastine, nadelige effecten heeft op rijvaardigheid en om de interactie van dit middel met alcohol te evalueren. Hoewel emedastine's chemische structuur lijkt op die van twee relatief niet-sederende

antihistaminica en dierstudies hebben aangetoond dat het minder effecten had op het centrale zenuwstelsel dan eerste generatie antihistaminica, was slaperigheid de meest frequent gerapporteerde bijwerking in klinische studies.

Negentien gezonde vrijwilligers (9 mannen en 10 vrouwen, tussen 21 en 45 jaar oud) namen deel aan een 4-wegs, dubbelblind, gekruist onderzoek. Behandelingen waren emedastine 2 en 4 mg tweemaal daags, cetirizine 10 mg eenmaal daags en placebo. Elke behandeling duurde vijf dagen. Rijvaardigheid werd gemeten met de rijtest over de snelweg tussen 3 en 4 uur na inname van de ochtenddosering op dag 1, 4 en 5 van behandeling. Op dag 5 van iedere behandelperiode werd een hoeveelheid alcohol gegeven die voldoende was om een maximale bloed-alcohol-concentratie van 0,5 g/L te veroorzaken.

Beide doseringen emedastine hadden vergelijkbare en significant nadelige effecten op rijvaardigheid in elk van de testen. De acute effecten waren even ernstig als die veroorzaakt door relatief hoge doseringen van oudere antihistaminica in voorgaande studies waarin dezelfde rijvaardigheidstest werd gebruikt. Cetirizine had minder effecten. Gecombineerd over dag 1 en 4 waren ze significant, maar niet op een van beide dagen afzonderlijk. Alcohol verergerde de nadelige effecten op rijvaardigheid in iedere condities even sterk. De rijvaardigheid van de vrouwen verminderde sterker ten gevolge het gebruik van antihistaminica dan die van mannen. Er wordt vaak verondersteld dat de grotere gevoeligheid van vrouwen voor de effecten van farmaca het gevolg is van hun kleinere verdelingsvolume, waardoor hun plasma-concentraties iets groter zijn. Er was in dit geval echter geen significante correlatie tussen lichaamsgewicht en prestatievermindering. Het sekseverschil in reactie op antihistaminica blijft daarom een intrigerend mysterie voor verder onderzoek. Toekomstige studies naar de effecten van antihistaminica op prestatie zouden ofwel gemengde steekproeven moeten gebruiken ofwel een steekproef die uitsluitend bestaat uit de sekse die op dit moment het meest gevoelig lijkt.

Hoofdstuk 10 - Dit hoofdstuk bevat een aantal afsluitende opmerkingen met betrekking tot factoren die bepalen of een slaapmiddel veilig is voor gebruik door patiënten die autorijden; het gebruik van antihistaminica als slaapmiddel; sekseverschillen in de gevoeligheid voor de effecten van antihistaminica; het stimulerend effect van antihistaminica; de verspreiding van methodologische richtlijnen; en de vraag of resultaten van onderzoek met gezonde vrijwilligers predictief zijn voor patiënten.