





Läkemedel i trafiken – förekomst och effekter på trafikolyckor och körprestation

Jan Törnros

Utgivare:  581 95 Linköping	Publikation: VTI rapport 590		
Författare: Jan Törnros	Utgivningsår: 2007	Projektnummer: 13206	Dnr: 2006/0422-26
Projektnamn: Läkemedel			
Uppdragsgivare: VTI			
Titel: Läkemedel i trafiken – förekomst och effekter på trafikolyckor och körprestation			
Referat (bakgrund, syfte, metod, resultat) max 200 ord: En genomgång har gjorts av litteraturen angående läkemedel och trafiksäkerhet, huvudsakligen publicerad 1991 eller senare. Resultat från såväl epidemiologiska som experimentella studier beskrivs. Översikten av experimentella studier begränsas till studier gjorda i verklig bilkörning eller i körsimulatorer. Bensodiazepiner ger försämrad körprestation på ett dosrelaterat sätt. Förhöjd olycksrisk tycks föreligga för dessa medel. Antidepressiva medel av äldre typ kan ge prestationsförsämring. Moderna antidepressiva medel tycks inte ha några negativa effekter prestationsmässigt, utom för höga doser. Ibland har man funnit förhöjd olycksrisk vid användning av äldre antidepressiva medel. Äldre antihistaminer kan ge prestationsförsämring. Nyare antihistaminer har, med undantag för höga doser, inga sådana effekter. De olycksstudier som gjorts gäller i stort sett äldre typer av antihistaminer och rapporterar ingen förhöjd olycksrisk. Opioider kan ge prestationsförsämring. Smärtpatienter tycks dock inte påverkas negativt. Opioiders effekter på olycksrisker är oklara. Andra läkemedel har studerats i mindre omfattning. Mer forskning behövs dels olycksanalyser (case-control-studier) för att analysera betydelsen av faktorer som dosering, användningstid, kön och ålder, dels experimentella studier framför allt för att studera effekter på olika användargrupper.			
Nyckelord: Läkemedel, trafik, trafiksäkerhet, olycksrisk, körprestation			
ISSN: 0347-6030	Språk: Svenska	Antal sidor: 96	

Publisher:  SE-581 95 Linköping Sweden	Publication: VTI rapport 590		
	Published: 2007	Project code: 13206	Dnr: 2006/0422-26
	Project: Medicinal drugs		
Author: Jan Törnros		Sponsor: VTI	
Title: Medicinal drugs – prevalence and effects on traffic accidents and driving performance			
Abstract (background, aim, method, result) max 200 words: <p>A survey was performed on literature on medicinal drugs and traffic safety, mainly published 1991 or later. Results from epidemiological and experimental studies were covered. The experimental studies are limited to those performed in real car driving or in driving simulators. Benzodiazepines cause impaired driving performance in a dose-related fashion. Increased accident risk seems to be associated with the use of these drugs. Older antidepressants can cause degraded driving performance. Modern antidepressants do not seem to cause impaired driving performance, except for high doses. In some studies the use of older antidepressants is connected to increased accident risk. Older antihistamines can cause impaired driving performance. Newer types of antihistamines have, except for high doses, no such effects. Accident studies deal mostly with older types of antihistamines and report no increased accident risk for these drugs. Opioids can cause impaired driving performance. Driving performance of patients suffering from pain does not, however, seem to be negatively affected by the medication. The effect of opioids on accident risks is unknown. Other kinds of medicinal drugs have been studied to a limited extent. More research is needed, both accident analyses (case-control studies) for analysing the importance of factors such as doses, duration of use, gender and age, and experimental studies especially for studying the effects on different user groups.</p>			
Keywords: Medicinal drug, traffic, traffic safety, accident risk, driving performance			
ISSN: 0347-6030	Language: Swedish	No. of pages: 96	

Förord

I den rapporterade litteraturöversikten har den internationella forskningsfronten rörande läkemedels förekomst och effekter i trafiken kartlagts, de viktigaste kunskapsluckorna definierats och framtida forskningsinriktning föreslagits. Litteraturgenomgången har genomförts som ett underlag för VTI:s fortsatta arbete inom området, t.ex. i EU-projektet DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines). Studien har genomförts som ett internt VTI-projekt. Jan Törnros har varit projektledare och svarat för rapportskrivningen. Litteratursökningen har gjorts av Claes Eriksson, VTI.

Linköping augusti 2007

Jan Törnros

Kvalitetsgranskning

Intern peer review har genomförts 2007-06-12 av Anne Bolling. Jan Törnros har genomfört justeringar av slutligt rapportmanus 2007-08-16. Projektledarens närmaste chef, Lena Nilsson, har därefter granskat och godkänt publikationen för publicering 2007-08-28.

Quality review

Internal peer review was performed on 2007-06-12 by Anne Bolling. The project manager Jan Törnros has made alterations to the final manuscript of the report on 2007-08-16. The research director of the project manager Lena Nilsson has examined and approved the report for publication on 2007-08-28.

Innehållsförteckning

Ordlista.....	5
Sammanfattning	7
Summary	9
1 Introduktion	11
2 Metod.....	16
3 Resultat.....	17
3.1 Läkemedelsgrupper	17
3.2 Epidemiologiska studier	17
3.3 Experimentella studier	38
3.4 Översikter	57
4 Summering	69
5 Diskussion	79
Referenser.....	86

Ordlista

Analgetika	Smärtstillande medel. Lätta analgetika används för behandling av lindrig smärta. Exempel: paracetamol, NSAID-preparat – non-steroid anti-inflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra, ibuprofen, naproxen). Svaga opioider (t.ex. kodein, tramadol, dextropropoxifen) används vid måttlig till svåra smärta. Starka opioider (morfinpreparat) används vid svåra smärttillstånd.
Antidepressiva medel	Medel mot depression. Äldre s.k. tricykliska antidepressiva (t.ex. amitriptylin, klomipramin) används allt mer sällan och ersattes i stor utsträckning på 1990-talet av SSRI-medel (t.ex. citalopram, fluoxetin, sertralin). Under de senaste åren har andra läkemedel tillkommit (mirtazapin, venlafaxin).
Antiepileptika	Medel mot epilepsi.
Antihistaminer	Medel mot allergier. Första generationens antihistaminer (t.ex. klemastin) hade sederande effekter (trötthet/sömnighet) och har i stor utsträckning ersatts av nyare typer av antihistaminer (t.ex. loratidin, desloratidin, ebastin).
BAK	Blodalkoholkoncentration.
Barbiturater	Äldre typ av sömnmedel med kraftiga biverkningar.
Bensodiazepiner	Läkemedel som används huvudsakligen för behandling av sömnproblem och ångest/oro. Vanliga sömnmedel är nitrazepam, flunitrazepam, triazolam. Vanliga lugnande medel är diazepam, oxazepam, lorazepam, alprazolam.
Betablockerare	Skyddar hjärtat mot stresshormoner och motverkar därigenom högt blodtryck.
Droger	Läkemedel (receptbelagda eller ej) och illegal narkotika, men ej alkohol.
Epidemiologiska metoder	Analyser av data insamlade i den verkliga trafiken, framför allt analyser av olycksrisker.
Experimentella metoder	Avsiktlig manipulation av en eller flera oberoende variabler (läkemedel), medan inflytanden av störande faktorer kontrolleras. På så sätt kan slutsatser dras beträffande effekter av t.ex. olika läkemedel på körprestation.
Neuroleptika	Medel mot psykotiska tillstånd.
Opioider	Se analgetika.
Sedativa	Medel med lugnande och avslappnande effekter – sömnmedel och ångestdämpande medel. Även andra typer av läkemedel har sedativa egenskaper, t.ex. vissa antidepressiva medel och antihistaminer.
THC	Tetrahydrocannabinol, aktiv beståndsdel i cannabis.

Läkemedel i trafiken – förekomst och effekter på trafikolyckor och körprestation

av Jan Törnros

Statens väg och transportforskningsinstitut (VTI)

581 95 Linköping

Sammanfattning

En genomgång har gjorts av litteraturen angående läkemedel och trafiksäkerhet, huvudsakligen publicerad 1991 eller senare. Resultat från såväl epidemiologiska som experimentella studier beskrivs. De epidemiologiska studierna är av olika typ. Dels finns studier som endast gäller förekomst av läkemedel, framför allt bland rattfyllerimisstänkta eller bland personer som skadats i trafikolyckor. Studier av förekomst i det allmänna trafikflödet är mer sällsynta. Studierna av förekomst medger ingen beräkning av olycksrisker. Den andra typen av epidemiologiska studier utgörs av olycksanalyser, där man försöker beräkna olycksrisker förknippade med läkemedelspåverkan. Denna typ av studier kan indelas i case-control-studier, responsibility-studier och farmako-epidemiologiska studier. Här finns emellertid en rad metodproblem, vilket gör att man bör tolka erhållna resultat med försiktighet. Översikten av experimentella studier begränsas här till studier gjorda i verklig bilkörning eller i körsimulatorer.

Bensodiazepiner är den läkemedelsgrupp som studerats flitigast. Dessa medel ger försämrad körprestation på ett dosrelaterat sätt. Förhöjd olycksrisk tycks föreligga för dessa medel. Huruvida terapeutiska doser har samband med ökad olycksrisk är dock oklart. Antidepressiva medel av äldre typ kan ge prestationsförsämring. Deprimerade patienter kan däremot få förbättrad körprestation som effekt av medicineringen. Moderna antidepressiva medel tycks inte ha några negativa effekter prestationsmässigt, utom för höga doser. Ibland har man funnit förhöjd olycksrisk i samband med användningen av äldre antidepressiva medel. Äldre antihistaminer kan ge prestationsförsämring. Nyare antihistaminer har emellertid, med undantag för höga doser, inga sådana effekter. De olycksstudier som gjorts gäller i stort sett äldre typer av antihistaminer och rapporterar ingen förhöjd olycksrisk. Opioider kan ge prestationsförsämring. Smärtpatienter tycks dock inte påverkas negativt. Opioiders effekter på olycksrisker är oklara. Andra läkemedel har studerats i mindre omfattning.

Fler epidemiologiska studier behövs, där man undersöker betydelsen av faktorer såsom dosering (terapeutiska doser, missbruksdoser), medicineringens längd och användarnas kön och ålder.

Fler experimentella studier behövs när det gäller läkemedels effekter hos olika användargrupper. Även effekter av längre tids användning behöver studeras i större omfattning. Interaktionseffekter med andra läkemedel och med alkohol är viktiga att studera. Betydelsen av dosering och halveringstider behöver också utredas för många läkemedel. Nya läkemedel med negativa effekter i form av sedation, dåsighet, yrsel, koncentrationssvårigheter, problem med minnet, försämrat omdöme, ökad känsla av stress etc., bör studeras experimentellt, även på friska försökspersoner.

Medicinal drugs in traffic – prevalence and effects on traffic accidents and driving performance

by Jan Törnros

VTI (Swedish National Road and Transport Research Institute)

SE-581 95 Linköping Sweden

Summary

A survey was performed on literature on medicinal drugs and traffic safety, mainly published 1991 or later. Results from epidemiological and experimental studies were covered. Epidemiological studies are of different types. Drug prevalence is studied in drivers suspected of driving under the influence of alcohol or drugs or in drivers injured in traffic accidents. Studies of drug prevalence in the general driving population are less common. These studies do not permit calculations of accident risks. The second type of epidemiological studies is accident analysis studies, where accident risks are calculated for different drugs. These studies can be divided into case-control studies, responsibility studies and pharmaco-epidemiological studies. Because of a number of methodological problems in these studies, the results must be interpreted with caution. The experimental studies are limited to those performed in real car driving or in driving simulators.

Benzodiazepines have been studied extensively. They cause impaired driving performance in a dose-related fashion. Increased accident risk seems to be associated with the use of these drugs. Whether therapeutic doses are related to increased accident risk is, however, unclear. Older antidepressants can cause degraded driving performance. Driving performance of depressed patients can, on the contrary, be improved by the medication. Modern antidepressants do not seem to cause impaired driving performance, except for high doses. In some studies the use of older antidepressants is connected to increased accident risk. Older antihistamines can cause impaired driving performance. Newer types of antihistamines have, except for high doses, no such effects. Accident studies deal mostly with older types of antihistamines and report no increased accident risk for these drugs. Opioids can cause impaired driving performance. Driving performance of patients suffering from pain does not, however, seem to be negatively affected by the medication. The effect of opioids on accident risks is unknown. Other kinds of medicinal drugs have been studied to a limited extent.

More epidemiological studies are needed, where the importance of different factors are analysed, such as medication dose (therapeutic doses, addiction doses), duration of use, and the users' gender and age.

More experimental studies are needed where the effects of medication on different user groups (patients) are studied. Other important issues are the effects of longer duration of use and interaction effects with other medicinal drugs and with alcohol. The importance of dose and half-life need to be studied for many medicinal drugs. New drugs with negative effects such as sedation, drowsiness, dizziness, concentration difficulties, memory deficits, impaired judgement, increased stress reactions etc., need to be studied experimentally, also on healthy persons.

1 Introduktion

De flesta läkemedel har den egenskapen att de förutom den avsedda effekten även kan ha oönskade effekter – biverkningar – i varierande utsträckning. En vanligt förekommande effekt hos vissa typer av läkemedel är att man blir sömning eller dåsig. I vissa fall är det just denna s.k. sedationseffekt man vill ha (sömnmedel), men problem kan även här föreligga i form av kvardröjande effekter morgonen efter. Sedationseffekter förekommer hos många vitt skilda preparat såsom lugnande eller ångestdämpande medel (vanligast här är olika typer av bensodiazepiner), vissa antihistaminer (medel mot allergier), antidepressiva medel (medel mot depression), neuroleptika (medel mot psykotiska tillstånd) eller analgetika (smärtstillande medel). Effekterna blir ofta betydligt förstärkta när man kombinerar läkemedelsintaget med alkohol. Andra biverkningar som finns omnämnda är koncentrationssvårigheter, synstörningar, koordinationsstörningar (antihistaminer) eller förvirringstillstånd, synstörningar (lugnande medel). Antidepressiva medel har liknande biverkningar som lugnande medel och dessutom kan yrsel tillkomma (Walls & Brownlie, 1985).

På grund av sådana effekter antas många läkemedel kunna ha negativa effekter på trafiksäkerheten. FASS (2006) listar ett betydande antal preparat som betecknas som trafikfarliga. Förutom de narkotikaklassade läkemedlen (vissa smärtstillande samt lugnande och sömngivande läkemedel) återfinns de trafikfarliga läkemedlen främst i grupperna antidepressiva medel, antiepileptika, antihistaminer och starka hostmediciner. I Sjukvårdsrådgivningen (Sjukvardsradgivningen.se) kan läsas: ”Sedan den 1 juli 2005 är varningstriangeln på väg att tas bort från läkemedelsförpackningarna. Anledningen är att systemet har brister. Det finns läkemedel utan varningstriangel som ändå kan påverka körförmågan hos vissa personer även vid en normal dosering. Exempelvis kan blodtryckssänkande mediciner ge yrsel, en del mediciner mot allergi kan ge trötthet och vissa läkemedel som används för behandling av psykisk sjukdom kan ge både trötthet och yrsel. Det finns också vissa ögondroppar som kan påverka synen. Dessutom påverkas människor på olika sätt av mediciner. Individuella förutsättningar som ålder, vikt och eventuella sjukdomar spelar in. Om man använder andra läkemedel kan också de påverka. I bipacksedeln i läkemedelsförpackningen finns information om hur läkemedlet fungerar och vilka biverkningar som kan förekomma. För läkemedel där det kan finnas risk för att körförmågan påverkas, finns information under rubriken ”Trafikvarning”.

Apotekens försäljning är ett mått på *användning av läkemedel*. Bland de narkotikaklassade läkemedlen beräknar man att ungefär var 20:e individ i Sverige tar ett beroendeframkallande sömn- eller lugnande medel och var 50:e ett beroendeframkallande smärtstillande medel (Fries, 2005). Användningen ökar starkt med stigande ålder och kvinnor använder mer än män. Den totala användningen av lugnande medel/sömnmedel och smärtstillande medel låg på en relativt konstant nivå under perioden 2000–2003. I och med att befolkningen blir allt äldre kan man dock förvänta sig ökad användning av dessa medel.

Apoteket redovisar svenska försäljningssiffror kontinuerligt (Försäljningsutvecklingen för läkemedel inom ATC-grupp N Nervsystemet, 2005). Försäljningen av läkemedel i de nordiska länderna mellan åren 1999–2003 finns också redovisad (Paakari, 2004). Statistiken redovisar försäljningen av mängden aktiv substans i s.k. Definerade Dagliga Doser (DDD). Man använder sig i allmänhet av antalet DDD per 1 000 invånare och dag som mått på försäljningen. Några intressanta siffror visas i tabell 1.

Tabell 1 Försäljning av vissa läkemedel år 2003, antal DDD/1 000 invånare och dag (DDD: Definierade Dagliga Doser).

	Danmark	Finland	Island	Norge	Sverige
Lugnande medel	21,5	32,0	24,9	20,4	16,3
Sömnmedel	32,7	55,9	61,7	36,9	49,0
Antidepressiva medel	52,2	45,9	90,6	51,7	62,5
Antipsykotiska medel	11,9	16,1	10,5	9,9	8,7
Antihistaminer	17,6	27,4	28,3	49,2	27,3
Svaga smärtstillande medel	70,1	16,2	28,1	27,6	47,0
Opioida smärtstillande medel	17,0	14,0	16,8	19,8	23,5

Bland lugnande medel (ATC-grupp N05B i FASS) dominerar bensodiazepinerna i alla de nordiska länderna. Finland har den största användningen av lugnande medel (ca 32 DDD/1 000 invånare/dag). I Sverige ligger försäljningen sedan några år tillbaka på omkring 16 DDD/1 000 invånare/dag. Försäljningen av sömnmedel/lugnande medel (ATC-grupp N05C) är större. För Sveriges del ligger försäljningen på omkring 49 DDD/1 000 invånare/dag, medan den är störst i Island. Bensodiazepinerna dominerar inte alls som de gjorde tidigare i den gruppen, då nyare bensodiazepinliknande substanser intagit platsen som de mest använda sömnmedlen, speciellt zopiklon och zolpidem. Konsumtionen av de nya sömnmedlen ökar mer än konsumtionen av bensodiazepinerna minskar. Konsumtionen av antidepressiva medel (ATC-grupp N06A) ökar stadigt i de nordiska länderna. Mycket av ökningen förklaras av framtagandet av nyare preparat, s.k. SSRI-preparat (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – Selektiva Serotoninupptagshämmare), som i jämförelse med äldre tricykliska antidepressiva är lika effektiva men säkrare. Island toppar den nordiska förbrukningsligan med ca 90 DDD/1 000 invånare/dag med Sverige på andra plats med drygt 60 DDD/1 000 invånare/dag. Citalopram är det mest använda antidepressiva medlet. Konsumtionen av lugnande medel, sömnmedel och antidepressiva medel ökar kraftigt med stigande ålder och används betydligt mer av kvinnor än av män. Konsumtionen av antipsykotiska medel (ATC-grupp N05A) har ökat något de senaste åren. Den är störst i Finland med ca 16 DDD/1 000 invånare/dag, medan den ligger på omkring 9 DDD/1 000 invånare/dag i Sverige. Försäljningen av antihistaminer (ATC-grupp R06A) varierar en hel del mellan de nordiska länderna. Norge har den största konsumtionen, medan den är ungefär hälften så stor i övriga nordiska länder, med undantag för Danmark som bara har en tredjedel så stor konsumtion. Cetirizin är den helt dominerande substansen. Svaga smärtstillande medel (icke-opioid typ – ATC-grupp N02B) har den högsta konsumtionen i Danmark (ca 70 DDD/1 000 invånare/dag), medan den i Sverige ligger på omkring 47 DDD/1 000 invånare/dag. Konsumtionen har på senare år ökat något.

Förbrukningen av opioida smärtstillande medel är större i Sverige än i övriga nordiska länder. Den har minskat något de senaste åren men ligger på ca 24 DD/1 000 invånare/dag. Förbrukningen av opioider ökar med stigande ålder och är större bland kvinnor än bland män (Fries, 2005).

Vad gäller läkemedels *effekter på trafiksäkerheten* finns för närvarande stora kunskapsluckor, både vad gäller förekomsten av preparaten ute på våra vägar och deras påverkan på förarbeteende och olyckor och det är därför av stor vikt att studera den internationella forskningsfronten på området.

På VTI har gjorts två litteraturöversikter om läkemedel och trafik. Den första (Törnros, 1990), som i stort sett gällde litteratur som publicerats under 1970- och 1980-talen, täcker litteratur som handlar om förekomst av droger i trafiken inklusive analyser av olycksrisker. Här omnämns några problem man stöter på då man, på liknande sätt som gjorts för alkohol (Borkenstein m.fl., 1974), med epidemiologiska metoder försöker göra uppskattningar av olycksrisker. Antalet använda droger är mycket stort och antalet användare av vart och ett av dessa preparat är betydligt mindre i jämförelse med alkohol. Dessutom finns inget enkelt sätt att ta reda på hur påverkad en person är; något utandningsprov som fungerar finns inte.

Den andra VTI-översikten (Törnros, 1997) var en genomgång av resultat från experimentella studier, publicerade framför allt under 1980-talet och tidigt 1990-tal, av effekter av olika typer av bensodiazepinpreparat.

Syftet med föreliggande genomgång är att göra en komplettering av de två tidigare litteraturgenomgångarna. Vad gäller läkemedelsförekomst i trafiken (inklusive olycksriskanalyser) är syftet att täcka in den nyare litteraturen – från 1990-talet och framåt. Vad gäller experimentella studier är syftet dels att täcka in den nyare litteraturen vad gäller bensodiazepiner, dels även göra en genomgång av litteratur vad gäller andra typer av läkemedel, dock med begränsningen att endast litteratur publicerad 1991 eller senare gås igenom.

Kunskaperna om läkemedels trafiksäkerhetseffekter härrör ur två slags källor. Dels har vi s.k. epidemiologiska undersökningar, vilket innebär att man hämtar data ur den verkliga trafiken och försöker analysera trafiksäkerhetseffekter; här koncentrerar man sig på olycksrisker, dels har vi experimentella data, där man med hjälp av experimentella undersökningar försöker dra slutsatser om trafiksäkerhetseffekter; här kan man inte analysera olycksrisker utan man studerar framför allt olika typer av prestationsnedsättningar.

Vad gäller de *epidemiologiska studierna* föreligger i huvudsak två olika typer av data; för det första förekomst av ett visst läkemedel hos rattfyllerimisstänkta och för det andra förekomst hos olycksdrabbade. Den förstnämnda typen av data medger inga slutsatser om olycksrisker, även om det är rimligt att anta att hög förekomst av ett prestationsnedsättande läkemedel (särskilt vid kraftig påverkan) också skulle kunna innebära förhöjda olycksrisker. Förekomst i olyckor är emellertid viktiga data; om ett visst preparat förekommer där, kan det åtminstone tänkas att detta preparat haft betydelse som olycksfaktor. Man måste dock ta reda på förekomsten i den icke olycksdrabbade trafiken och jämföra förekomsten i de två situationerna. Detta ger en indikation på huruvida ett trafiksäkerhetsproblem kan tänkas föreligga. Emellertid är även i sådana studier problemen stora, med tanke på att man behöver kontrollera för inflytanden av (i princip alla) andra viktiga faktorer bakom olycksinblandning för att man med någon säkerhet ska kunna säga att en viss olycksökning beror på intag av det studerade läkemedlet och inget annat.

Ramaekers (1998) delar in de epidemiologiska metoder som använts för beräkning av olycksrisker förknippade med droganvändning i tre huvudtyper: *cross-sectional*, *case-control* och *cohort designs*. Den förstnämnda relaterar patientens medicinering vid en viss tidpunkt till skador bakåt i tiden. Odds ratio (OR) används som ett associationsmått för uppskattning av sannolikheten för medicinanvändning hos dem som varit inblandade i trafikolyckor jämfört med dem som inte varit inblandade i trafikolyckor. Här är tidssekvensen oklar och viss medicinering kan ha använts på grund av att man varit med om en olycka och inte tvärtom. Den prediktiva validiteten är således ganska begränsad.

I case-control och cohort-designer är det tidsmässiga sambandet mellan medicinering och olyckan klart. Case-control-studier jämför tidigare medicinanvändning hos individer som blivit skadade (cases) med tidigare medicinanvändning hos personer som inte blivit skadade (controls). Ökad medicinanvändning hos cases tyder på ett positivt samband och man får ett högre OR.

		Droganvändare	
		ja	nej
Trafikolycka	ja	a	c
	nej	b	d

$$\text{OR (Odds Ratio)} = a/b / c/d$$

I cohort-designer följer man medicinanvändare och matchade kontrollpersoner, prospektivt eller retrospektivt, över tid och beräknar olycksinblandningen. Högre olycksinblandning bland användarna tyder på högre olycksrisk än hos kontrollpersonerna. Medicinanvändarnas inblandning i olyckor, jämfört med kontrollgruppens inblandning i olyckor, används som ett associationsmått som ett uttryck för den relativa risken (RR).

		Droganvändare	
		ja	nej
Trafikolycka	ja	a	c
	nej	b	d
		a + b	c + d

$$\text{RR (Relativ Risk)} = a/(a+b) / c/(c+d)$$

Case-control och cohort-designer är klart bättre lämpade för att studera kausalsamband mellan droger och olyckor än cross-sectional-designer.

Beirness, Simpson och Williams (2005) diskuterar problem som kan föreligga med att få in bra data i dessa studier. Framför allt är det svårt att få tillförlitliga data beträffande drogförekomst hos kontrollgrupper. Vad gäller mediciner är ett sätt att försöka komma runt det problemet att använda en design man kallar *farmako-epidemiologisk design*, en

variant av case-control design. Här jämförs olycksinblandningen hos förare som haft ett visst, av läkare förskrivet, läkemedel med olycksinblandningen hos förare som inte haft någon sådan förskrivning. Man använder registerdata och tar inga blodprover eller liknande och av den anledningen vet man inte om personerna medicinerat som avsett när olyckan inträffade. Inte heller vet man om rätt dosering använts. Emellertid är det förhållandevis enkelt att samla in stora datamängder vilket underlättar möjligheten att finna signifikanta resultat.

Ytterligare en design som använts i detta sammanhang är att analysera samband mellan droganvändning och bedömd skuld till olyckan. Studier med den metodiken kallas *responsibility-studier* eller *culpability-studier*. Man jämför andelen drogpositiva som bedömts skyldiga med andelen drognegativa som bedömts skyldiga.

Oavsett val av undersökningsdesign är det av största vikt att jämförelsegrupperna är så lika som möjligt, med undantag för just användningen av den drog man studerar. Ett krav är att man matchar grupperna mot varandra så att de blir så lika som möjligt. Oftast matchar man med avseende på några få med viktiga variabler. Ett annat sätt är att använda medicinanvändarna som sina egna kontroller – man jämför olycksinblandningen under perioder man medicinerat med perioder när man inte använt mediciner. Det förekommer också blandade designers som kombinerar drag från olika typer av designers.

En viktig sak är att oavsett hur väl kontrollerad en epidemiologisk studie än är måste erhållna resultat tolkas med försiktighet, då kausalitet inte kan garanteras.

De *experimentella metoderna* är av olika typ. För det första har vi de s.k. *laboratorietesterna*, där man i laboriemiljö studerar delprestationer eller delfunktioner som man anser är av betydelse ur trafiksäkerhetssynpunkt. Detta är den i särklass vanligaste typen av experimentella studier. En annan typ av testsituation är *verklig bilkörning*, antingen på inhägnad bana eller på allmän väg. En tredje typ är användandet av *körsimulatorer*.

Den stora fördelen med experimentell metodik är att kausaliteten är klar. I det här sammanhanget kan man dessutom studera effekter av ett visst läkemedel, eller kombinationer av olika läkemedel, vid olika doseringar under helt kontrollerade former. Det finns dock en rad problem. Huvudproblemet är generaliserbarheten till den verkliga trafiken. Ofta har man studerat körbeteenden på operationell nivå (sidolägeshållning, hastighetshållning, inbromsningar etc.) medan körbeteenden på taktisk nivå (t.ex. hastighetsval, kurvtagning, omkörningar, avståndshållning till framförvarande fordon etc.) eller på strategisk nivå (t.ex. val av resväg) varit mer sällsynta. Med avancerade körsimulatorer kan man emellertid skapa situationer där sådana, mer komplexa, beteenden kan studeras. Vad gäller påverkan av läkemedel använder man sig i allmänhet av friska försökspersoner som inte är i behov av mediciner. Dessutom studeras oftast akuteffekter vid måttliga doser, sällan effekter av längre tids användning eller av större doser. Generaliseringsproblemen till dem som är i behov av ett visst läkemedel och som därför använder det under längre tid är uppenbara. Studier av läkemedelseffekter hos användarna är svårare att utföra inte minst av etiska skäl, varför sådana studier är betydligt mer sällsynta. Trots dessa invändningar är resultat från experimentella studier viktiga. De epidemiologiska och experimentella studierna kompletterar varandra – båda behövs.

Beträffande experimentella studier begränsar vi oss i föreliggande litteraturgenomgång till resultat erhållna i studier i verklig bilkörning eller i körsimulatorer, som kan antas ha bättre generaliserbarhet till verklig trafik än resultat erhållna med laborietester.

2 Metod

Litteratursökning gjordes i följande sökkällor: ITRD, TRIS, Medline, SCOPUS samt TRAX – VTI:s databas över egen litteratur.

Frågeställningarna gällde:

1. Förekomst av läkemedel i trafiken, såväl i trafikflödet som i trafikolyckor.
2. Läkemedels effekter på trafikolyckor.
2. Läkemedels påverkan på körprestation i verklig bilkörning eller i körsimulator.

Språken begränsades till svenska, norska, danska och engelska.

Sökningarna begränsades till litteratur publicerad från 1991 och framåt. Conference proceedings har emellertid tagits med endast om de är publicerade 2001 eller senare.

3 Resultat

3.1 Läkemedelsgrupper

Den genomgångna litteraturen omfattar framför allt lugnande medel, sömnmedel, antidepressiva medel, antihistaminer, analgetika men även andra läkemedel, t.ex. antipsykotiska och antiepileptiska medel.

Definition av drogbegreppet såsom det används i denna rapport: Droger innefattar läkemedel (både receptbelagda och ej receptbelagda) och illegal narkotika, men ej alkohol.

3.2 Epidemiologiska studier

3.2.1 Studier före 1990

I VTI-översikten från 1990-talet (Törnros, 1990), gick man igenom litteratur från en mängd länder som publicerats på 1970- och 1980-talet. En handfull svenska studier beträffande förekomst av droger i trafiken lokaliserades:

- Allgén m.fl. (1973) analyserade förekomst av droger hos rattfyllerimisstänkta. Hos 8 % fann man barbiturater (i terapeutiska koncentrationer) och hos 5 % centralstimulerande medel. Det var 8 % som företedde tecken på missbruk.
- Solarz (1978, 1980, 1982) analyserade förekomst av droger i prover från rattfyllerimisstänkta. Tre av fyra förare som intagit mediciner hade tagit ett medel som antas kunna vara trafikfarligt. Av läkemedelsanvändarna hade 84 % intagit medel tillsammans med alkohol. Lugnande medel, sömnmedel och smärtstillande medel var de vanligaste medicinerna. Av proverna hade 9 % tagits i samband med olyckor. Av dessa gällde 25 % lugnande medel eller sömnmedel. Trafikolycksfrekvensen var högre hos förare med BAK (blodalkoholkoncentration) understigande 0,5 promille som tagit läkemedel än hos förare med liknande BAK men som inte intagit läkemedel. I en enkät svarade mer än hälften av dem som påstod sig använda läkemedel att man körde bil direkt efter intag av medlet.
- Ceder m.fl. (1982) fann att 37 % av undersökta prover från rattfyllerimisstänkta innehöll någon drog. Vanligast var cannabis (10 % av de rattfyllerimisstänkta), följt av bensodiazepiner, centralstimulerande medel och opiater (9 %, 7 % respektive 6 %). Av dem som testats i samband med trafikolycka var drogförekomsten 39 %.
- Holmgren m.fl. (1985) noterade förekomst av bensodiazepiner hos 11 % och cannabis hos 9 % av rattfyllerimisstänkta. Analgetika förekom hos 7 % och centralstimulantia hos 4 %. Bland drograttfyllerimisstänkta erhöles 91 % drogförekomst.
- Krantz och Wannerberg (1981) analyserade drogförekomst hos trafikdödade. Av förarna hade 23 % enbart alkohol i kroppen och en mycket liten andel hade båda alkohol och någon drog i kroppen. Hos 7 % fanns enbart någon drog. Drogförekomst hos trafikskadade analyserades av Jacobson m.fl. (1983), 18 % hade BAK över 0,5 promille och hos 7 % förekom droger. I de två sistnämnda studierna dras slutsatsen att droger tycks ha liten betydelse som olycksfaktor.

Några riskstudier nämns också. De två viktigaste var från Finland och England.

- Honkanen m.fl. (1980) studerade skadade i trafikolyckor. Jämförelser gjordes med en kontrollgrupp; slumpvis valda bensinmackskunder. De var dock inte särskilt lika beträffande viktiga bakgrundsfaktorer (kön, ålder, körvana). Av de skadade hade 5 % intagit psykotropa preparat, jämfört med 2,5 % i kontrollgruppen, en icke-signifikant skillnad. Man drog slutsatsen att droger tycks vara en liten olycksfaktor.
- Skegg m.fl. (1979) studerade samband mellan receptuttag och trafikolyckor. Man fann att receptuttag av lugnande medel var 5 ggr vanligare i olycksgruppen än hos en matchad kontrollgrupp, vilket man tolkar som att patienter som behandlas med dessa medel löper förhöjd risk att skadas i trafikolyckor. Huruvida det är drogen eller den behandlade åkomman som ligger bakom riskökningen ser man som oklart.

3.2.2 Förekomst av droger i trafiken

Resultaten från forskning om drogförekomst i trafiken redovisas uppdelat per land där sådana epidemiologiska studier har genomförts.

Sverige

Sjögren m.fl. (1997). Bilförare som skadats i trafikolyckor som tagits in på sjukhus i Umeå (n=130) och förare som avlidit och som obducerats i Umeå (n=111) och Göteborg (n=136) mellan maj 1991 och december 1993 testades med avseende på alkohol, illegala droger och läkemedel. Bland de skadade var bensodiazepiner den vanligaste typen av läkemedel (6 %), följt av opiater (kodein, dextropropoxyfen, morfin) (5 %). Enstaka fall av barbiturater och anti epileptiska läkemedel förekom också. Bland de dödade fanns bensodiazepiner hos 3 % och opiater hos 2–5 %. Även här förkom enstaka fall av barbiturater, men även av muskelavslappande medel och neuroleptika. Av de skadade hade 12 % alkohol i blodet och av de dödade var det 17–24 % som hade det. Även illegala droger förekom – framför allt opiater, cannabis och amfetamin – men i mindre utsträckning än bensodiazepiner.

Solarz (1998). En enkät rörande attityder, kunskaper och beteenden om trafikfarliga droger riktades till 800 slumpvis utvalda personer mellan 18 och 74 år. Cirka 10 % av de tillfrågade påstod sig använda läkemedel med trafikvarning. Lugnande medel och sömnmedel användes av 3 % av de tillfrågade och andra typer av läkemedel av 7 %. Nära 1/3 av läkemedelsanvändarna påstod att man körde motorfordon efter intag av medlet. De flesta körde bil direkt eller efter några timmar.

Man analyserade också förekomst av trafikfarliga droger hos förare som var misstänkta för rattfylleri med avseende på alkohol eller andra medel (drograttfylleri). Man fann att trafikfarliga läkemedel förekom i 34 % av de analyserade proverna. Bensodiazepiner var den vanligaste typen av läkemedel. Illegala droger var också vanliga, i 30 % av proverna upptäcktes amfetamin, i 24 % upptäcktes THC (cannabis) och i 14 % upptäcktes både THC och amfetamin.

Jonasson m.fl. (2000). Av mer än 32 000 blodprover från personer misstänkta för rattfylleri mellan åren 1992 och 1997 analyserades förekomst av analgetika i drygt 4 800 prover. I stort sett gäller dessa de fall där man inte fann någon alkoholförekomst. Dextropropoxyfen fanns i 2,7 % och kodein i 7,9 % av de analyserade proverna. Man

konstaterade att i alla utom i fyra fall låg blodkoncentrationen inom den terapeutiska gränsen. Man analyserade även förekomst av andra preparat i de prov som var positiva med avseende på analgetika. Bensodiazepiner förekom i 71 % av de analgetikapositiva proverna (diazepam 48 %, flunitrazepam 30 %). Speciellt flunitrazepam förekom i höga koncentrationer, vilket ses som en god illustration till att den studerade gruppen konsumerade stora mängder läkemedel.

Jones, Holmgren och Holmgren (2004). Över en 2-årsperiod fann man 94 fall där personer misstänkta för drograttfylleri hade höga blodkoncentrationer av diazepam eller dess aktiva metabolit nordiazepam (1,1 µg/g eller högre). I 88 av de 94 fallen påvisades även andra medel, framför allt THC (45 fall), amfetamin (36 fall), morfin (övervägande från heroin – 23 fall) och alkohol (10 fall). Andra bensodiazepiner fanns i 11 fall. Man drar slutsatsen att samtidig användning av andra medel är mycket vanligt hos dessa individer. Man tar även upp yttre symptom på drogpåverkan som hade noterats hos de med de högsta blodkoncentrationerna av diazepam eller nordiazepam, antingen enbart eller i kombination med alkohol. De vanligaste symptomen var blodsprängda och glansiga ögon, dåsighet, sluddrigt tal och ostadig gång.

Jones och Holmgren (2005). Över en 10-årsperiod (1994–2004) fann man 46 fall där personer misstänkta för drograttfylleri hade oerhört höga blodkoncentrationer av amfetamin (>5 mg/L). I 14 av dessa 46 fall fanns även bensodiazepiner i blodproverna. Andra typer av läkemedel var däremot mycket sällsynta. Yttre symptom fanns även noterade. Vanligast var blodsprängda och glansiga (vattniga) ögon, sluddrigt tal, svepande armrörelser och rastlöshet. Vissa hade ostadig gång. Vidgade pupiller, ett klassiskt symptom på amfetaminpåverkan, observerades hos många men inte alla individer. Man noterar att det faktum att dessa individer överlevt med de oerhört höga blodkoncentrationerna av amfetamin tyder på att de utvecklade en stark tillvänjning till drogens effekter.

Jones (2005). Resultatet av blodanalyser från personer misstänkta för drograttfylleri 2000–2002 presenteras. Antalet drogmisstänkta var 3 809 år 2000, 4 651 år 2001 och 5 051 år 2002. Diazepam och flunitrazepam var de vanligast förekommande läkemedlen (diazepam 20 % år 2000, 14,6 % år 2002; flunitrazepam 12,6 % år 2000, 14,6 % år 2002). Kodein fanns hos 6,4 % av de analyserade proverna år 2000 och hos 6,3 % år 2002. Nitrazepam fanns hos 2,1 % år 2000 och hos 2,3 % år 2002. Illegala preparat var dock vanligare; framför allt amfetamin, 60 % och THC ca 29 %. Läkemedlen förekom oftast tillsammans med illegala substanser. Man drar slutsatsen att de flesta misstänkta för drograttfylleri är män som kombinerar illegala substanser, såsom amfetamin och/eller cannabis, med ett läkemedel såsom olika bensodiazepiner.

Norge

Gjerde, Beylich och Mørland (1993). Under 1989 och 1990 dödades 277 bilförare i Norge. Blodprover från 159 av dessa analyserades med avseende på alkohol och droger. Alkohol påvisades i 28,3 % av de analyserade proverna – det stora flertalet (27 % av de omkomna) hade en blodalkoholkoncentration som överskred den lagliga gränsen (0,5 promille). Droger påvisades i 16,4 % av proverna. Vanligast var bensodiazepiner (15,1 %), följt av THC (5 %). Enstaka fall av kodein, muskelavslappande, antiepileptikum och amfetamin påvisades också. I singelolyckorna med dödlig utgång var alkoholblandningen större, 41,8 %. Inblandningen av droger var där 21,5 %. Man konstaterar att alkohol är vanligare än psykoaktiva droger hos trafikdödade förare, men att båda förmodligen är viktiga faktorer bakom dödsolyckor i trafiken.

Beylich m.fl. (1994). Alla blodprover från olycksinblandade förare (huvudsakligen personskadaolyckor) i Norge mellan augusti och december 1993 har analyserats. Antalet uppgick till 394 st. I över 60 % av proverna fann man alkohol, antingen enbart eller tillsammans med droger, i nästan 25 % fann man droger, antingen enbart eller tillsammans med alkohol, och i omkring 11 % både alkohol och droger. Vanligaste läkemedlet bland de olycksdrabbade var bensodiazepiner – enbart bensodiazepiner 3,1 %, bensodiazepiner och annan drog 7,1 %, bensodiazepiner plus alkohol 3,5 %. Även illegala preparat var vanligt förekommande – cannabis (7,6 %), opiater (4,3 %) och amfetamin (5,1 %). I ca 75 % av proverna där läkemedel eller illegal narkotika förekom var koncentrationen så hög att körförmågan förmodligen var påverkad. Man beräknade att minst 2,7 % av alla polisregistrerade olycksförare hade intagit illegal narkotika eller läkemedel och minst 4,4 % hade intagit alkohol. Man drar slutsatsen att alkohol utgör huvudproblemet bland påverkade förare men att droger också bör betraktas som ett allvarligt trafiksäkerhetsproblem.

Bramness m.fl. (2000). I 480 fall påvisade man förekomst av centralt verkande muskelavslappnande medel (karisoprodol/meprobamat eller klormezanon) hos drograttfyllerimisstänkta i Norge under åren 1984–1998. I 85 % av blodproverna med muskelavslappnande medel fanns även andra medel med berusningspotential (otillåtna medel, alkohol eller läkemedel med berusningspotential). I 70 % av proverna fann man även bensodiazepiner. Samtidig förekomst av otillåtna medel var 21 % och av alkohol 9 %. I 73 % av proverna som innehöll karisoprodol/meprobamat och i 60 % av de prover som innehöll klormezanon överskred blodkoncentrationen vad man ser vid terapeutiskt bruk av medlet. Författarna tror följaktligen att många använder dessa muskelavslappnande medel i berusningssyfte och att man bör vara lika restriktiv vid förskrivning av dessa medel som beträffande bensodiazepiner.

Mørland, Ripel och Ogaard (2002). Norska patienter i behandlingsprogram där metadon används får köra bil efter att ha gått på oförändrad daglig dos i minst 6 månader. Antal personer i sådana program har ökat mer än tiofaldigt sedan 1997. Man har identifierat samtliga metadonpositiva fall bland personer misstänkta för drograttfylleri under 1997–2001. Antalet misstänkta var ca 3 000–4 000 per år, medan metadonpositiva fall ökade från 3 till 69 under den studerade perioden. I de flesta fall låg doserna inom det terapeutiska området. I 97 % av fallen upptäcktes även andra medel. Flunitrazepam fanns i 72 % av fallen, ofta i höga koncentrationer, men även andra bensodiazepiner var vanligt förekommande, framför allt diazepam (30 %), liksom THC (31 %) och amfetamin (25 %). Aktuell heroinanvändning kunde konstateras i 17 %. Alkohol påvisade i 14 % av fallen. Resultatet tyder på att metadonanvändare som även använder andra droger får försämrad körförmåga och kör på ett sådant sätt att polisen uppmärksammar dem.

Skurtveit m.fl. (2002). År 1995 blev 3 343 förare misstänkta för drograttfylleri i Norge. Bensodiazepiner förekom hos 30 % av dessa (14 % kvinnor, 86 % män). I 8 % av de bensodiazepinpositiva fanns endast en bensodiazepin, varav hälften representerade terapeutisk dosering. I resterande 92 % förekom även annat medel – en bensodiazepin kombinerad med annan bensodiazepin eller andra receptbelagda läkemedel (10 %), i kombination med illegalt preparat antingen ensamt eller i kombination med alkohol (73 %) eller enbart i kombination med alkohol (9 %). Av de bensodiazepinpositiva hade 62 % åkt fast tidigare för samma brott. Man drar slutsatsen att den studerade förargruppen i stor utsträckning består av drogmisbrukare som använder fler än ett preparat, ofta i blodkoncentrationer som överskrider terapeutiska nivåer.

Danmark

Worm, Steentoft och Christensen (1991). Förekomst av bensodiazepiner i alkohol-negativa blodprover bland rattfyllerimisstänkta under ett halvår 1983 analyserades. Bensodiazepiner påvisades i 15 % av fallen med diazepam som den klart dominerande substansen (89 %). Av de bensodiazepinpositiva fallen hade 59 % höga koncentrationer av diazepam plus den aktiva metaboliten desmetyldiazepam (mer än 1 µmol/kg). Författarna drar slutsatsen att droger såsom bensodiazepiner håller på att bli ett allvarligt trafiksäkerhetsproblem (även om alkohol fortfarande utgör ett betydligt större problem).

Worm, Steentoft och Toft (1996). I Danmark har 317 fall av misstänkt drograttfylleri analyserats under 1993. I 102 fall gällde blodprover tagna i anslutning till trafikolycka medan majoriteten gällde prover tagna på grund av misstänkt alkoholpåverkan. Samtliga prover analyserades på begäran av polisen. I 256 fall (81 %) påvisades ett läkemedel eller illegal narkotika. Man gjorde totalt 531 fynd av sådana medel. Det vanligaste medlet bland de 531 fynden var bensodiazepiner (45 %) följt av morfin (9,8 %), metadon (7,9 %), cannabis (6 %) och amfetamin (5,3 %). Vanligaste bensodiazepinen var diazepam följt av flunitrazepam. Man drar slutsatsen att bensodiazepiner och illegala droger tycks utgöra ett hot mot trafiksäkerheten.

Steentoft och Worm (1996). I Danmark har 294 fall av misstänkt drograttfylleri där ingen alkohol kunde påvisas, analyserats med avseende på förekomst av bensodiazepiner, morfin, amfetamin eller kokain. Något av dessa medel påvisades i 78 (27 %) av de 294 fallen, 23 % av fallen var positiva för bensodiazepiner (diazepam vanligast följt av flunitrazepam). Morfin påvisades i 7 %, amfetamin i 5 % och kokain i ett enda fall. I jämförelse med en liknande studie från 1983 finner man att bensodiazepinförekomsten ökat från 15 % till 23 %.

Behrendorff och Steentoft (2003). En undersökning av förekomst av läkemedel och illegala droger hos bilförare gjordes i Danmark under maj–oktober 2000 i Holstebro Politikreds på västra Jylland. Ett tusen bilförare stoppades slumpmässigt. Av dessa avgav 98 % anonymt ett salivprov och 66 % fyllde i ett frågeformulär. Man analyserade förekomst av vissa bensodiazepiner (alprazolam, bromazepam, diazepam, oxazepam) eller illegala droger (amfetamin, cannabis, kokain, heroin/morfin). Det framkom att 0,7 % av salivproverna var positiva för någon bensodiazepin och 1,3 % för illegal drog (THC 0,8 %, opiater 0,3 %, amfetamin 0,1 %, kokain 0,1 %). Sannolikt var andelen bensodiazepin-användare större än det uppmätta, då endast några av många bensodiazepiner analyserades. Av svaren på frågeformuläret framkom att 6 % hade intagit medicin eller illegal narkotika senaste dygnet. Medicin hade intagits av 3 %. Hälften av dessa påstod sig ha intagit lugnande medel, sömnmedel eller starkt smärtlämpande medicin. Det samlade resultatet tyder på att personer som kör bil efter intag av illegala medel i stor utsträckning är män mellan 22 och 44 år, medan läkemedelsanvändarna till stor del utgörs av medelålders eller äldre förare, både män och kvinnor.

Bernhoft (2005) Bilförare, motorcyklister och mopedister som skadats i trafikolycka och tagits in vid akutmottagningarna vid två sjukhus i Danmark ombads inom 3 timmar efter olyckan att delta i undersökningen genom att ge ett salivprov, ett blodprov eller båda samt ställa upp på en intervju angående användningen av droger upp till ett dygn före olyckan. Datainsamlingen pågick från november 2002–mars 2004 vid Odense universitetssjukhus samt under april 2003–mars 2004 vid Köpenhamns länssjukhus. Följande medel analyserades: bensodiazepiner, opiater, amfetamin, metamfetamin, cannabis, kokain samt alkohol. Av 333 personer som ställde upp i studien visades det

sig att 26 hade påvisbara koncentrationer av något läkemedel eller illegal narkotika. Efter uteslutning av tre personer (en visste inte om han framfört fordonet, medan 2 hade fått ett läkemedel efter att ha tagits in på sjukhuset) återstod 23 personer. Av dessa hade 16 intagit illegala droger. Cannabis (11 fall) och bensodiazepiner (10 fall) var de oftast förekommande preparaten. Andra droger var amfetamin (4 fall), morfin (3 fall), kodein (3 fall), kokain (2 fall), exstasy (ett fall). För 15 personer påvisades en enda grupp av drog. Av dessa hade 5 även intagit alkohol (över 0,5 promille). Övriga 8 personer var positiva för två droggrupper och 4 av dessa hade även intagit alkohol (över 0,5 promille). Alkohol förekom såväl tillsammans med läkemedel som med illegala droger. Baserat på intervjuerna uppskattades att 18 av 23 förare hade bidragit till olyckans uppkomst.

Intervjuerna visade vidare att det finns tre huvudtyper av drogpåverkade förare:

1. Unga, väl fungerande män som använder illegala droger (amfetamin, cannabis) kvällar eller veckoslut. De blandar oftast inte droger med alkohol.
2. Medelålders män eller kvinnor som slutat arbeta pga. alkohol- eller drogproblem. De blandar ofta droger med alkohol.
3. Äldre förare (>55) som bara använder receptbelagda läkemedel. De kombinerar inte läkemedel med alkohol.

Finland

Lillsunde m.fl. (1996). Man studerade förekomsten av läkemedel och illegala droger hos personer misstänkta för rattfylleri i Finland i de fall där sådana medel analyserades. Jämförelse gjordes mellan prover tagna under en vecka under 1979 och en vecka under 1993. Vid det första tillfället analyserades 298 fall och vid det senare tillfället 332 fall. Medel klassade som trafikfarliga upptäcktes i 7 % år 1979 och i 26,8 % år 1993. Bensodiazepiner var vanligast med 6 % år 1979 och 22,9 % år 1993. År 1993 var den vanligaste bensodiazepinen diazepam (57 fall), följt av oxazepam (27 fall) och klordiazepoxid (9 fall). Amfetamin upptäcktes ej år 1979 men i 9 fall år 1993. THC analyserades ej år 1979 men förekom år 1993 i 26 fall. Resultatet tyder på att användningen av droger (legala och illegala) hade ökat bland personer misstänkta för att köra under påverkan av alkohol eller droger.

Norden

Christophersen m.fl. (1999). Drogpåverkad bilkörning jämfördes mellan de nordiska länderna. Alla blodprover som insamlades under en vecka år 1996 från bilförare misstänkta för påverkad körning analyserades med avseende på alkohol och droger (bensodiazepiner, cannabis, amfetamin, kokain, opiater och ett antal antidepressiva medel). Analyserna gjordes på samma sätt i samtliga länder. I Norge var drogpåverkan den primära misstanken från polisens sida i mer än 40 % av fallen och droger påvisades i över 70 % av dessa. I endast 0–3 % misstänktes drogpåverkan i Danmark, Finland och Island, medan motsvarande andel för Sveriges del var 17 %.

Tabell 2 visar förekomsten av olika droger. Bensodiazepiner (framför allt diazepam och flunitrazepam) var vanligaste typ av drog i samtliga länder utom i Danmark (störst andel i Norge med 24 % och minst i Danmark). I Danmark var THC vanligast drog (11 %). Största andelen THC påvisades i Norge (15 %) och lägst på Island. Även amfetamin var vanligast i Norge (14 %) och lägst i Finland. Opiater hade störst andel i Norge (6 %)

och lägst i Finland, medan andra droger (dextropropoxifen, metadon, citalopram, zopiklon, exstacy etc.) hade högst andel i Sverige (8 %) och lägst på Island.

Tabell 2 Drogförekomst i de nordiska länderna hos misstänkta för påverkad körning.

	Danmark	Finland	Island	Norge	Sverige
	%	%	%	%	%
Bensodiazepiner	9	20	17	24	18
THC	11	3	0	15	13
Amfetamin	5	2	7	14	9
Opiater	1	0	2	6	5
Andra droger	3	1	0	3	8

Drogförekomsten i prover med illegal BAK var ungefär lika stor i samtliga länder (19–22 %). I de fall där ingen alkohol påvisades förekom droger oftast i Norge och Sverige (80–83 %).

Slutsatsen dras att skillnaden mellan Norge och övriga nordiska länder har att göra med polisens urvalskriterier och att man i Norge fokuserar mer på drogpåverkad körning än i de andra länderna, där man i stället har störst uppmärksamhet på alkoholpåverkad körning.

Storbritannien

Seymour och Oliver (2000). Förekomst av droger (legala och illegala) och alkohol har analyserats i blodprover (181 st.) eller urinprover (33 st.) från personer misstänkta för påverkad körning och från personer som omkommit i trafikolyckor i västra Skottland under år 1999. I blodprover från misstänkta påvisades droger i 77 %, varav 8 % även innehöll alkohol. Alkohol ensamt fanns i 13 % av proverna. Bensodiazepiner var den vanligaste drogtypen med diazepam i 83 % och temazepam i 55 % av de drogpositiva fallen (77 %). Morfin var den vanligaste illegala drogen följt av cannabis. Samtidig användning av mer än en drog förekom i över hälften av de drogpositiva fallen. Morfin och bensodiazepiner förekom samtidigt i 41 % av alla fall med fler än en drog. Liknande resultat erhöles beträffande de analyserade urinproverna. Bland proverna från de dödade (26 personer) var drogförekomsten betydligt mindre. Två prover var drogpositiva, ett innehöll kodein och det andra amfetamin. Alkohol påvisades i fem fall. Man drar slutsatsen att illegala droger i trafiken ökar i det studerade området, särskilt kombinationen morfin och bensodiazepiner.

Tunbridge, Keigan och James (2001). Förekomst av droger och alkohol har analyserats hos personer som omkommit i trafikolyckor i Greater London under perioden maj 1999 till maj 2000. Man har också gjort jämförelser med en liknande studie som

genomfördes 1985–1987. Den aktuella studien visade att läkemedel eller illegala droger påvisades hos 24,1 % av de dödade personerna. Alkohol påvisades hos 31,5 %. I den tidigare studien påvisades droger endast hos 7,4 %, medan alkohol påvisades hos 35 %. Otillåten alkoholpåverkan (0,8 promille eller högre) påvisades hos 25 % i den tidigare studien och 21,5 i den aktuella studien. För en enda drog testade 17,7 % positivt, medan 6,3 % testades positivt för mer än en drog. Det vill säga 24 % av drogfallen gällde multipel droganvändning, vilket kontrasterar starkt mot den tidigare studien där endast 5 % av dem som intagit drog tagit mer än en drog. Cannabis var den vanligaste drogen och utgjorde nästan hälften av fallen med en enda drog. Ökning hade skett från den tidigare studien (från 2,6 % till 11,9 %). Opiater påvisades hos 5,6 % av de omkomna, bensodiazepiner hos 4,8 %, amfetamin hos 4,5 %, kokain hos 2,6 %, tricykliska antidepressiva hos 1,7 % och metadon hos 1,3 %.

Av de dödade i den aktuella studien utgjordes 45 % av bilförare. Av dessa hade 19,8 % otillåten BAK. Läkemedel påvisades hos 5,2 % av de omkomna och otillåtna medel hos 17,7 %. Cannabis var vanligaste illegala drog (7,9 %), följt av amfetamin (1,9 %), opiater (1,2 %), kokain (0,9 %) och metadon (0,4 %).

Alkoholförekomsten var lägst hos motorcyklister (18,7 %) och högst hos fotgängare och passagerare (över 40 %). Av de drognegativa hade 20,6 % otillåten BAK, medan en något lägre andel (17,3 %) av de drogpositiva hade otillåten BAK.

Medan den största läkemedelskonsumtionen (78,3 %) fanns hos personer äldre än 40 år, var bilden den motsatta för illegala droger, där 75,3 % av konsumtionen fanns hos personer yngre än 40 år.

Ökningen av antalet trafikdödade där droger påvisats (både mediciner och illegala preparat) är ett faktum man bör ägna stor uppmärksamhet.

Irland

Cusack m.fl. (2002). Blod- och urinprover från 2 000 förare misstänkta för påverkad körning på Irland under år 1994 har analyserats. Hälften av dessa innehöll otillåten mängd alkohol (>0,8 promille). Drogeförekomst påvisades hos 46 % av dem med BAK under gränsvärdet (inklusive de med 0,0 promille) och hos 26 % hos dem med otillåten BAK. Samtidig användning av flera droger påvisades hos 26 % hos dem med BAK under gränsvärdet och hos 11 % hos dem med otillåten BAK. Vanligaste drog var cannabis, följt av bensodiazepiner, amfetamin, opiater, metadon och kokain. Resultaten tyder på en ökning av drogpåverkad körning sedan 1991.

Luxemburg

Appenzeller m.fl. (2005). Blodprover från 210 förare i Luxemburg som från hösten 2001 till våren 2002 blivit ombedda av polisen att avge ett utandningsprov för att fastställa eventuell alkoholpåverkan har analyserats med avseende på drogförekomst. Alkoholförekomst påvisades i 88 % av fallen, 23 % hade intagit läkemedel med bensodiazepiner och antidepressiva medel (11 respektive 8 %) som vanligaste läkemedelsgrupper. Blodkoncentrationen låg över den terapeutiska gränsen hos 35 % av dem som hade intagit mediciner i mätbara mängder. Illegala droger påvisades hos 11 % med cannabis som den vanligaste illegala drogen (10 %). Kombinationer alkohol-droger var vanliga – alkohol + läkemedel 17 %, alkohol + illegal drog 7 %, alkohol + läkemedel + illegal drog 2 %. Enbart alkohol förekom hos 62 %. Man analyserade även CDT (Carbohydrate-deficient transferrin) som ett mått på alkoholberoende och

beräknade att 30 % av förarna var kroniska alkoholmissbrukare. Man uppskattar att andelen alkoholmissbrukare var omkring 10 gånger högre än hos folk i allmänhet.

Schweiz

Plaut och Staub (2002). I syfte att få en uppfattning om drog- eller alkoholkonsumtionen hos bilförare i Geneve gjordes en väggkantsundersökning under 3 månader. På grund av inblandning i trafikolycka eller att ha brutit mot gällande trafikbestämmelser eller uppvisat ett körsätt som kan tyda på påverkan blev man ombedd av polisen att avge ett utandningsprov. Vid ett positivt utfall eller om misstanke om påverkan togs såväl urinprover som blodprover. Av förarna var 78 % positiva för alkohol (högre än 0,8 promille) med medel-BAK 1,36 promille. Av förarna var 44 % drogpositiva. Cannabis var den vanligaste drogen (27 % av förarna) följt av bensodiazepiner, kokain, opiater, metadon och amfetamin (8 %, 7 %, 4 %, 4 % respektive 4 %). Man kommenterar utfallet med att påpeka att man bör införa en lagändring som gör det möjligt för polisen att testa alkoholpåverkan även utan att föraren kört på ett sätt som tyder på alkoholpåverkan.

Augsburger m.fl. (2005) Blodprover från 440 förare misstänkta för påverkad körning i fyra kantonen i Schweiz under två år (2002–2003) har analyserats. Alkohol och/eller droger påvisades i 89 % av de 440 fallen. Alkohol påvisades i 46 % av fallen, medan cannabis var den vanligaste drogen (59 %), följt av bensodiazepiner (13 %), kokain (13 %), amfetamin (9 %), opiater (9 %) och metadon (7 %). Av proverna innehöll 51 % mer än ett medel. Man framhåller att resultatet bör ha betydelse för lagstiftningen på det här området.

Spanien

Álvarez, Prada och del Rio (1992). Under 1990 gjorde man en enkätundersökning riktad till bilförare i Valladolid som undergick en medicinsk kontroll för att få körkort eller få körkortet förnyat. Syftet var att få en uppfattning om regelbunden medicinanvändning hos bilförare. Man erhöll svar från drygt 45 % av de tillfrågade. Av dem påstod sig 28,9 % använda läkemedel regelbundet, huvudsakligen analgetika (6,5 %), antiinflammatoriskt medel (4,1 %), blodtryckssänkande medicin (3,6 %), lugnande medel (3,4 %), sömnmedel (2,8 %), medel mot reumatism (2,7 %). Ingen fråga ställdes dock beträffande användning av läkemedel i samband med bilkörning. Man drar slutsatsen att det tycks vara vanligt att spanska bilförare använder mediciner och att det behövs åtgärder för att reglera medicinanvändningen hos dessa.

del Rio och Álvarez (1996). Medicinanvändning hos spanska bilförare studerades. År 1993 riktade man en enkät till ett slumpmässigt urval (med kontroll för ålder och kön) ur det nationella registret över spanska förare. Svar erhöles från 1 500 individer (bortfallet redovisas ej), 45,1 % påstod sig ha använt mediciner under det senaste året, medan 17,3 % påstod sig göra det regelbundet. De flesta kroniska användarna var äldre och använde i snitt två preparat; 21,7 % använde läkemedel som rör det centrala nervsystemet, medan 19,2 % använde läkemedel för andningsorganen, 14,9 % för hjärta och kretslopp och 14,3 % för matsmältningsorgan/ämnesomsättning. Man framhåller att läkare bör informera sina patienter beträffande möjlig påverkan av vissa läkemedel på körprestationen.

del Rio m.fl. (2002). Man har analyserat förekomst av alkohol och droger hos bilförare som omkommit i trafikolyckor i Spanien mellan 1991 och 2000. Någon typ av medel påvisades i 50,1 % av de analyserade proverna – alkohol påvisades i 43,8 %, illegala droger i 8,8 % och läkemedel i 4,7 % av proverna. Vanligaste illegala drogen var kokain (5,2 % av proverna), följt av opiater (3,2 %), cannabis (2,2 %), amfetamin (1,2 %), designer drugs (0,6 %). Vanligaste läkemedlet var bensodiazepiner (3,4 % av proverna), följt av antidepressiva medel (0,6 %), analgetika (0,4 %), antiepileptika (0,3 %), barbiturater (0,3 %), antihistaminer (0,3 %), kärlvidgande medel (0,2 %). Alkohol förekom oftast ensamt; endast i 12,6 % av alkoholfallen förekom också annat medel – enbart illegala droger 9,0 %, enbart läkemedel 2,7 % och illegala droger och läkemedel 0,9 %. I det stora flertalet av de fall där illegala droger påvisats förekom också andra medel (drygt 75 %). I de fall där läkemedel påvisades förekom också andra medel i stor utsträckning (66 %). Man kommenterar att studien visar hur vanligt det är att de förare som omkommer i trafiken är alkohelpåverkade, och att man bör intensifiera ansträngningarna att skapa program för att minska problemet med berusade förare, medan man bättre klargör drogers betydelse som olycksfaktorer.

Álvarez, del Rio och González-Luque (2004). Intervjuer gjordes med ett urval av spanska bilförare under 2001 som besökte ett driver testing center för utvärdering av deras kapacitet att köra bil. Av 2 000 förare påstod 335 (17 %) att de använde mediciner – totalt 465 st. – vid intervjutillfället. De mest konsumerade läkemedlen rörde matsmältningsorgan/ämnesomsättning (20 % av antalet använda läkemedel), följt av hjärta/kretslopp och centrala nervsystemet (19 % respektive 15 %).

Polen

Florek m.fl. (2002). En enkät ställdes till 4 000 bilförare bosatta i sydöstra delen av Polen angående användning av läkemedel. Nära en tredjedel av de tillfrågade besvarade de ställda frågorna. Smärtstillande medel var den vanligaste typen av läkemedel (23,6 % av förarna) följt av bensodiazepiner och antihistaminer (5,7 % respektive 3,4 %). Den mest använda bensodiazepinen var diazepam som användes av 40 % av bensodiazepin-användarna. Den något förhastade slutsatsen dras att en tredjedel av de polska bilförarna kör under påverkan av receptbelagda läkemedel som enligt polsk lag inte är tillåtna vid bilkörning.

USA

Logan och Schwilke (2004). Förekomst av alkohol och droger har analyserats hos bilförare som dödats i trafikolyckor i delstaten Washington mellan februari 2001 och januari 2002. Man påvisade alkohol (0,1 promille eller högre) hos 41 % av de omkomna bilförarna. Genomsnittlig BAK i den gruppen var 1,7 promille. CNS-aktiva preparat påvisades hos 39 % av de dödade. Medel med lugnande/sövande effekter (CNS depressants) (karisoprodol, diazepam, citalopram, amitriptylin m.fl.) påvisades hos 14,1 % av dödsfallen och cannabis hos 12,7 %. Stimulantia (kokain, amfetamin) påvisades hos 9,7 % och narkotiska analgetika (undantaget morfin) hos 3,2 % av de omkomna förarna. Vid en jämförelse med en tidigare undersökning från 1992 framgår att alkoholförekomsten minskat, medan vissa droger hade ökat bland dödade bilförare mellan de åren, framför allt metamfetamin (från 1,9 % till 4,9 %).

Walsh m.fl. (2004:1). På ett regionalt trauma center i Maryland testades 322 intagna patienter, som skadats i trafikolyckor, med avseende på alkohol- och drogförekomst under ett halvår 2001. I den undersökta gruppen ingick såväl förare som passagerare

som fotgängare. Hos 59,3 % av de skadade påvisades antingen alkohol eller droger. Av de skadade testade 33,5 % positivt för enbart droger, medan 15,8 % testade positivt för enbart alkohol, och 9,9 % testade positivt för både alkohol och droger. Efter alkohol var bensodiazepiner (17,4 %) och marihuana (16,5 %) de vanligaste drogerna hos de skadade trafikanterna. Andra droger var kokain (11,2 %), opiater (9 %), barbiturater (8,1 %) och amfetamin/metamfetamin (4,3 %). I jämförelse med studier från 1980- och 1990-talet menar man att andelen alkoholpåverkade bland trafikskadade minskat.

Walsh m.fl. (2005). En liknande studie gjordes något senare vid samma regionala trauma center som i den tidigare studien. Här gjordes emellertid även uppdelning mellan olika trafikantgrupper, och här koncentrerade man sig på förargruppen (108 skadade förare). Av de skadade förarna testade 66 % positivt för alkohol och/eller droger, 51 % testade positivt för någon drog, medan alkohol påvisades hos 30,6 % av de skadade förarna (BAK över 1,7 promille i genomsnitt hos de alkoholpåverkade förarna). Ungefär 1/4 av de skadade förarna testade positivt för cannabis, 15 % var påverkade enbart av alkohol. För hela den skadade gruppen (n=168) var utfallet ungefär det samma som för förargruppen. Dock var andelen som enbart var påverkade av alkohol större, 26 %. Med tanke på den höga förekomsten av droger hos de trafikskadade efterlyser man enkla testmetoder för analys av drogförekomst.

Kanada

Stoduto m.fl. (1993). På ett regionalt trauma center i Toronto testades under perioden 1986–1989, 854 svårt trafikskadade patienter med avseende på alkohol- och drogförekomst. I 32 % av fallen påvisades alkohol. Hos förare (n=473) var alkoholförekomsten något högre, 35,5 %. Genomsnittlig BAK hos de alkoholpåverkade förarna var 1,3 promille. Man uppskattade att den genomsnittliga nivån vid olyckstillfället hos förarna varit 1,8 promille. Hos 41,3 % av de testade förarna påvisades droger och alkohol+droger påvisades hos 16,5 %. Vanligaste drog hos förarna var cannabis (13,9 %), följt av bensodiazepiner (12,4 %), kokain (5,3 %), morfin (5 %), kodein (3,8 %), barbiturater (2,9 %), petidin (2,7 %), difenhydramin (2,4 %) och feniramin (2,1 %). Utgående från resultaten menar man att rutintestning beträffande alkohol och droger borde införas på svårt skadade trafikolycksoffer.

Lemire, Montegiani och Dussault (2002). Alkohol- och drogförekomst hos lastbilsförare studerades i Quebec i en väggkantsundersökning i juni 2001. Av 2 803 förare ställde 96 % upp; 81 % lämnade ett urinprov, 95 % ett salivprov och 98 % ett utandningsprov. Endast 2 förare (0,03 %) hade BAK överstigande 0,8 promille, medan 6 (0,2 %) hade BAK mellan 0,2 och 0,8 promille. Spår av cannabis påvisades hos 4,8 %, amfetamin hos 2,9 %, kokain hos 1,4 %, opiater hos 0,6 % och bensodiazepiner hos 0,3 %. Slutsatsen dras att alkoholfpåverkan tycks vara lägre hos lastbilsförarna än hos personbilsförare (2 %). Man kommenterar att påvisad förekomst av droger inte behöver betyda att personen i fråga var påverkad av drogen vid provtillfället.

Australien

Gerostamoulos m.fl. (2002). Blodprover togs från 100 bilförare misstänkta för drog-rattfylleri som underkändes på ett ”standard roadside impairment test”. Undersökningen gjordes i december 2000 i Victoria; 96 % var drogpositiva. Vanligaste drog var bensodiazepiner (64 %), följt av opioider (43 %), cannabis (30 %), amfetamin (13 %), metadon (10 %). Vanligaste drogkombination var bensodiazepiner och opioider (25 %). Alkohol påvisades hos endast 3 % av förarna. Den låga alkoholförekomsten förklaras av

att samtliga med BAK över 0,5 promille åkte fast pga. alkoholförekomsten och inte deltog på prestationstestet eller blodprovstagningen överhuvudtaget.

3.2.3 Riskanalyser

Resultaten från forskning om riskerna med droger i trafiken redovisas uppdelat på typ av studie som använts vid genomförandet: case-control-studier, responsibility-studier och farmako-epidemiologiska studier.

Fishbain m.fl. (2002). Den fråga man försöker besvara är: Kan patienter som använder opioider köra bil på ett säkert sätt? Man har gjort en "structured evidence-based review" av de studier i ämnet man lyckats lokalisera. Vad beträffar samband mellan opioidanvändning och drogpåverkad körning, fann man en studie med relativt stark metodik (Blomberg och Preusser, 1973) som visade att metadonanvändare varken begår fler trafikförseelser eller är mer inblandade i trafikolyckor än bilförare i allmänhet. Detta resultat får stöd i fem andra studier med svagare metodik. Vad beträffar samband mellan opioidanvändning och trafikolyckor, fann man elva studier som undersökt detta. Endast en studie uppvisar ett sådant samband hos äldre förare (Leveille m.fl., 1994). Vad beträffar samband mellan opioidanvändning och trafikolyckor med dödlig utgång, fann man tio studier som undersökt detta. I sju av dessa påvisades förekomst av opioider. Dock var förekomsten klart lägre än de uppskattningar man gjort beträffande förekomst bland förare i allmänhet. Endast en studie uppvisar ett samband med olycksinblandning – det gäller användning av dextropropoxyfen hos äldre förare (Johansson m.fl., 1997).

Man betonar de metodologiska svagheter dessa epidemiologiska studier har. Det saknar oftast uppgifter om droganvändning hos en relevant jämförelsegrupp. Vidare förekommer ofta en viss drog tillsammans med en eller flera andra droger eller alkohol, vilket gör det svårt att särskilja effekterna av en viss drog. Ett tredje problem är att det är svårt att separera effekten av ett drogintag från den underliggande psykologiska problematik som man försöker behandla genom intaget av medlet. Man drar ändå slutsatsen att opioider inte tycks utgöra någon faktor bakom trafikolyckor. Patienter som använder opioider kan således tillåtas köra bil.

Case-control-studier

Sims m.fl. (1998). Man har gjort en preliminär utvärdering av sambandet mellan medicinska och funktionella variabler och trafikolyckor hos personer 55 år eller äldre i Jefferson County, Alabama. Jämförelse gjordes mellan personer som bedömts skyldiga till den uppkomna olyckan och personer som inte varit inblandade i någon trafikolycka under en 6-årsperiod före det aktuella mättillfället under år 1991. Logistisk regressionsanalys visade att olycksinblandningen var förhöjd för följande faktorer: kraftigt minskning (40 % eller mer) av det funktionella synfältet, afro-amerikanskt ursprung, fallit under senaste 2 åren samt ej tagit en betablockerare.

Sims m.fl. (2000) gjorde en liknande studie men där man studerade olycksinblandningen hos de äldre förarna under 5 år framåt istället för 6 år bakåt. Nu fann man att olycksinblandningen var förhöjd för följande variabler: svårigheter att klara av hushållsarbete, tidigare olycksinblandning, använt sömnmedel, stroke, depression samt kraftigt minskning av det funktionella synfältet. Författarna menar att resultatet från denna studie är mer tillförlitligt än från den tidigare studien. Vad gäller läkemedel var den relativa risken signifikant endast för sömnmedel (RR=2,92), inte för betablockerare eller något annat läkemedel.

Hu m.fl. (1998). Trafikolycksrisker hos äldre bilförare (65 år och äldre) har analyserats. Man använde sig i studien av paneldata-analys (kombination av tvärsnittsdata och tids-seriedata) för att ha kontroll över tidsfaktorn. Studien gjordes i Iowa. Data insamlades mellan 1985 och 1993. År 1985 deltog 926 kvinnliga och 885 manliga förare. År 1993 återstod 507 av kvinnorna och 275 av männen. Logistisk regressionsanalys visade att årlig körsträcka uppvisade det starkaste sambandet med olycksinblandning. För kvinnor var dessutom rörelsehandikapp relaterat till olycksinblandning. För män förelåg samband med olycksinblandning för flera variabler, framför allt årlig körsträcka och användning av antidepressiva medel. Olycksrisken för antidepressiva medel var fördubblad jämfört med förare som inte använde sådan medicin.

McGwin m.fl. (2000). Man analyserade samband mellan sjukdomar, läkemedel och trafikolyckor hos äldre. Analysmetoden var populationsbaserad case-control. I Alabama valdes 901 förare ut under 1996 till studien; 244 förare som bedömts ha orsakat olyckan, 182 förare som inte bedömts ha orsakat olyckan samt 475 förare som inte varit inblandade i någon olycka. Äldre förare med hjärtsjukdom eller stroke hade förhöjd olycksrisk där man bedömts ha orsakat olyckan (OR=1,5 respektive OR=1,9). Vad gäller läkemedel visade det sig, efter kontroll för ålder, kön, etniskt ursprung och årlig körsträcka, att användning av vissa läkemedelsgrupper var relaterat till förhöjd olycksinblandning, NSAID-preparat (inflammationsdämpande, smärtlindrande och febernedsättande medel) (OR=1,7), ACE-hämmare (kärlvidgande-blodtryckssänkande medel) (OR=1,6) och antikoagulanter (hämmar blodets koagulering) (OR=2,6). Förklaringen till dessa resultat är oklar. Starkast samband med olycksinblandning erhöles dock för bensodiazepiner (OR=5,2). För betablockerare (motverkar högt blodtryck) förelåg en tendens till ökad olycksrisk (OR=1,4). Det förekom även läkemedelsgrupper som visade minskad olycksrisk – kalciumkanalblockerare och vasodilatorer (OR=0,5 respektive 0,3). Kanske kan förklaringen bl.a. ligga i att dessa medel har gett sänkt blodtryck och gett en stabilare hjärtrytm, vilket skulle kunna ha positiva effekter på körförmågan.

Dussault m.fl. (2002). Preliminära resultat presenteras av analyser av effekter av alkohol och droger på trafikolyckor med dödlig utgång i Quebec. Data från 482 dödade förare mellan 1999 och 2001 har analyserats. Som kontrollgrupp användes uppgifter insamlade vid två väggkantsundersökningar. Två typer av analyser gjordes, case-control (alkohol: blod/utandning, droger: urin/urin) och responsibility-analyser (bedömd skuld till olyckan). Case-control-analyserna visade följande oddskvoter (varje medel analyserat när det förekom ensamt): alkohol 0,5–0,8 promille OD=3,7, alkohol >0,8 promille OR=39,2, kokain OR=4,9, bensodiazepiner OR=2,5, cannabis OR=2,2. För alla droger och alkohol var samtidig användning av fler än ett medel (inklusive PCP och amfetamin) associerat med ökad risk. Responsibility-analyserna bekräftar resultaten i case-control-analyserna, men erhållna oddskvoter är lägre och inte alltid signifikanta, beroende på minskad power.

Mura m.fl. (2003). En case-control-studie genomfördes i Frankrike där man jämförde förekomsten av alkohol, cannabis, opiater, kokainmetaboliter, amfetamin och läkemedel hos bilförare skadade i trafikolyckor med en kontrollpopulation. Data insamlades från akutmottagningarna eller allmänna sjukhus och utgjordes av uppgifter från 900 skadade förare och lika många kontrollpersoner som besökte samma mottagningar men utan att vara skadade. Grupperna matchades med avseende på kön och ålder. BAK överstigande 0,5 promille förekom hos 26 % av förarna och hos 9 % i kontrollgruppen. Bland 18–27-åringarna var alkohol enda medlet hos 17 % av förarna och 5 % av kontrollgruppen – erhållen OR=3,8. Ju högre BAK, desto större skillnad erhöles mellan förare och kontrollpersoner. Cannabis förekom hos 10 % av förarna och hos 5 % av kontroll-

personerna. Bland personer yngre än 27 år var andelarna högre, 15,3 % respektive 6,7 % – erhållen OR=2,5. För kombinationen alkohol + cannabis bland personer yngre än 27 år var andelarna 9,5 % samt 2,2 % – erhållen oddskvot OR=4,6. För morfin var andelarna 2,7 % samt 0,3 % – erhållen OR=8,2 och för bensodiazepiner enbart andelarna 9,4 % samt 5,8 % - erhållen OR=1,7. Samtliga här redovisade differenser mellan skadade förare och kontrollpersoner var signifikanta. Studien bekräftar den höga förekomsten av psykoaktiva ämnen hos den franska förarpopulationen. Resultatet tyder på att alkohol, cannabis och kombinationen av dessa två ämnen utgör orsaksfaktorer bakom trafikolyckor.

Stutts m.fl. (2003). I en case-control-studie analyserades faktorer relaterade till sömnrelaterade trafikolyckor; 312 förare inblandade i trafikolyckor i North Carolina som enligt polisens bedömning sov vid olyckstillfället samt 155 förare identifierade som uttröttade jämfördes med två kontrollgrupper. Kontrollgrupperna var dels 529 förare som varit inblandade i trafikolyckor men som inte hade identifierats som sovande eller trötta, dels 407 förare som inte varit inblandade i trafikolyckor. Data insamlades via intervjuer. Man identifierade en rad faktorer som var relaterade till olycksinblandning, framför allt att ha varit vaken mer än 20 timmar i sträck (OR=62,8) och sovit mindre än 4 timmar natten före (OR=19,9). Alkoholintag gav oddskvoten OR=1,9 och intag av medicin med dåsighetsvarning OR=6,2. Man menar sig ha identifierat en rad riskfaktorer för sömnrelaterade olyckor i den allmänna förarpopulationen.

Vaa (2003). I EU-projektet IMMORTAL har en meta-analys baserad på 298 resultat från 62 studier gjorts beträffande effekter av sjukdom, fysisk eller mental nedsättning, medicinering och ålder på risken att råka ut för en trafikolycka. De studier man valt ut hade samtliga använt sig av case-control-metodik. Man beräknar relativ risk (RR) för en mängd faktorer, t.ex. alkoholism RR=2,00, neurologisk sjukdom RR=1,75, mental störning RR=1,72. För alkohol och droger erhöles följande beräkningar av relativ risk: alkohol RR=1,92, opiater RR=1,83, cykliska antidepressiva RR=1,42, cannabis RR=1,70, bensodiazepiner RR=1,54, analgetika av opioid typ RR=1,21 (samtliga dessa mått på relativ risk är signifikanta). För antihistaminer erhöles ett icke-signifikant resultat, RR=1,10. De högsta relativa risktalen är emellertid förknippade med kön och ålder. Erhållna riskuppskattningar som baseras på ett fåtal resultat bör tolkas med försiktighet. Bland annat gäller det, cannabis, smärtstillande medel och antidepressiva medel men även bakomliggande faktorer som alkoholism och depression.

Etminan m.fl. (2004). Man analyserade i en case-control-studie förekomst av litium (som används för behandling av mani-depressiv sjukdom) hos äldre personer (67–84 år) inblandade i trafikolyckor och gjorde jämförelser med personer som inte varit inblandade i trafikolyckor. Man studerade även ett annat läkemedel som också används för behandling av manodepressivitet – karbamazepin (antiepileptikum som också har stämningsutjämnande egenskaper). Studien gjordes i Quebec mellan 1990 och 1993. I analysen gjordes anpassning för ålder, kön, bostadsområde, tidigare inblandning i trafikskadeolycka, kronisk sjukdom och användning av CNS-påverkande mediciner två månader före olyckan. Användning av litium visade sig vara associerat med förhöjd olycksinblandning (OR=2,06). Däremot var användning av karbamazepin inte associerat med olycksinblandning.

Movig m.fl. (2004). Syftet var att uppskatta sambandet mellan användningen av psykoaktiva droger och trafikolyckor. En prospektiv case-control-studie gjordes i Tilburg-området i Holland mellan maj 2000 och augusti 2001. Man jämförde bilförare inblandade i trafikolyckor där läkarvård krävdes (n=110) med en kontrollgrupp bestående av förare

som valdes slumpmässigt ur trafikflödet på allmänna vägar (n=816). Demografiska och skaderelaterade uppgifter inhämtades från sjukhus- och ambulansregister. Urin- och/eller blodprover togs vid intagningen. Proverna testades med avseende på förekomst av alkohol och ett antal illegala och legala droger. Efter anpassning för potentiellt störande faktorer gav den logistiska regressionsanalysen följande utfall: Huvudresultatet var oddskvoter för olyckor med personskada för enskilda medel och för multipel användning av flera medel. Risken för bensodiazepiner var klart förhöjd (OR=5,1). För alkohol erhöles 0,5–0,8 promille OR=5,5 och för BAK >0,8 promille OR=15,1. Höga risktal erhöles för drogkombinationer (OR=6,1), men speciellt för kombinationen alkohol x drog (OR=112,2). Ingen signifikant riskökning erhöles emellertid för cannabis, amfetamin, kokain eller opiater. Man drar slutsatsen att alkohol men även bensodiazepiner, multipel droganvändning och drog-alkohol-kombinationer ökar risken för att bli skadad i trafikolyckor.

Lam m.fl. (2005). Samband mellan självmordstankar, användande av antidepressiva läkemedel och trafikskador har studerats i en populationsbaserad case-control-studie. Studien gjordes i Auckland mellan 1998 och 1999. Man jämförde förare som varit inblandade i trafikolyckor där någon skadats eller dödats med en slumpvis vald kontrollgrupp hämtad ur trafikflödet. I studien deltog 571 olycksinblandade förare och 588 kontrollförare. Av samtliga uppgav 6,2 % att man haft självmordstankar senaste året. Av dessa ingick 3/4 i den olycksdrabbade gruppen. Bland olycksförarna med självmordstankar hade 10 individer (19 %) använt antidepressivt läkemedel vid olyckstillfället, medan 5 personer (28 %) av kontrollförarna använde sådant läkemedel vid undersökningstillfället. Logistisk regressionsanalys gav vid handen att olycksrisken var förhöjd för de förare som haft självmordstankar men som inte medicinerat (OR=4,2). För förare med självmordstankar som använt antidepressiv medicin erhöles oddskvoten OR=1,75, vilket dock ej var ett signifikant utfall. Man framhåller att utfallet bör tolkas försiktigt då förarna med självmordstankar var så få.

Smink m.fl. (2005). Syftet var att analysera samband mellan droganvändning och skadeföljden i trafikolyckor. Från oktober 1998 till september 1999 togs blodprover på bilförare som var inblandade i trafikolyckor i Holland. Blodprov togs efter trafikolycka där man misstänkte alkoholpåverkan, där ett utandningsprov inte kunde tas eller vid misstanke om drogpåverkan. Man analyserade förekomsten av alkohol, opiater, amfetamin, amfetaminliknande substanser, kokain med metaboliter, metadon, cannabis samt vissa läkemedel (bensodiazepiner, barbiturater, tricykliska antidepressiva). Analyser gjordes med logistisk regression där sambandet mellan alkohol/droger och olyckans skadeföljd uttrycktes som odds-kvoter (odds ratios – OR). Alkohol påvisades (BAK över 0,5 promille) i 83 % av fallen. I 34 % påvisades minst en drog. Andelen drogpositiva var 41 % där BAK understeg 0,5 promille, medan andelen drogpositiva gick ned något vid högre promilletal (30 % vid BAK över 1,2 promille). Den vanligaste förekommande drogen var cannabis (17,5 %), följt av bensodiazepiner (10,6 %), kokain (6,8 %), opiater (4,4 %), amfetamin/amfetaminliknande substanser (3,2 %) och barbiturater (0,6 %). Man fann dock inga belegg för att olyckans skadeföljd påverkades av alkohol- eller droganvändning. Man misstänker att snett urval (blodprover togs endast när man misstänkte alkohol- eller drogpåverkan) kan ha bidragit till det samlade resultatet, varför resultatet behöver bekräftas av andra studier.

Assum m.fl. (2005). I EU-projektet IMMORTAL har man genomfört studier av alkohol- och drogpåverkan i samband med bilkörning och gjort riskanalyser med case-control-metodik. Tre studier gjordes i Holland, Norge respektive Skottland.

Den holländska studien gjordes under 2000–2004. Fallen utgjordes av 184 svårt skadade bilförare i Tilburg-området och kontrollerna utgjordes av 3 799 förare som stoppats och testats vid vägkantsundersökningar. Man försökte kontrollera störande faktorer genom viktning. Bland de 3 799 testade bilförarna vid vägkantskontrollerna framgick att 4,5 % var positiva för cannabis, 3,9 % enbart cannabis och hos 0,6 % för cannabis i kombination med andra droger eller alkohol, 2,1 % var positiva för bensodiazepiner, 2,0 % enbart bensodiazepiner och 0,1 % för bensodiazepiner kombinerat med andra droger eller alkohol. Det var 2,1 % som var positiva för alkohol, 1,8 % enbart alkohol och 0,3 % för alkohol i kombination med droger. Andra droger var mer sällsynta; kokain 0,7 %, kodein 0,6 %, tricykliska antidepressiva 0,3 %, morfin/heroin 0,06 %, metadon 0,04 % och amfetamin 0,03 %. Illegala droger var klart vanligast hos de yngsta förarna (18–24 år) – 17,5 % av dessa hade intagit illegal drog. I övriga åldersgrupper var andelen under 5 %. Användningen av psykoaktiva läkemedel var vanligast hos kvinnor över 50; 11,3 % jämfört med 2,8 % hos hela förarpopulationen. Beräkningar av relativ risk visade att allvarliga trafikolyckor främst var associerade med BAK över 1,3 promille (OR=87) utan samtidig drogförekomst, drog kombinerat med BAK över 0,8 promille (OR=179) och kombination av flera droger (OR= 24). Höga oddskvoter erhöles också för morfin/heroin enbart (OR=32), drogfri BAK 0,8–1,3 promille (OR=18) och drogfri BAK 0,5–0,8 promille (OR=8). För dem som enbart använt bensodiazepiner erhöles en mer måttlig riskökning (OR=3,0). Ingen riskökning kunde påvisas för cannabis, amfetamin, exstasy, kokain eller tricykliska antidepressiva då de förekom ensamt. I den holländska studien prövade man en observationsmetod för att påvisa drogpåverkan. Man menar att resultatet var lovande och att man bör satsa på att utveckla den metoden.

Den norska studien gjordes 2003–2004. Här utgjordes fallen av endast 19 svårt skadade. Man fann det nödvändigt att komplettera materialet med 68 avlidna. Kontrollgruppen bestod av 438 personer som stoppats och testats vid vägkantskontroller. Bland kontrollpersonerna testade 1 person positivt för bensodiazepiner, 2 för cannabis och 1 för opiater. Ingen av dem hade BAK över 0,2 promille. Bland de 87 skadade och dödade var läget ett annat; 13 var positiva för alkohol, 8 för amfetamin, 10 för bensodiazepiner, 2 för cannabis, 1 för exstasy och 7 för opiater. I analyserna av relativ risk försökte man kontrollera störande faktorer genom viktning. Beräkningarna visade förhöjd risk för bensodiazepiner enbart (OR=20,6) och för opiater enbart (OR=13,8). Ingen förhöjd risk erhöles för cannabis enbart. Då man slog samman samtliga testade droger fann man att olycksrisken var förhöjd (OR=25,8). För flera droger kunde ingen relativ risk beräknas då inga sådana fall förekom i kontrollmaterialet.

Den skotska studien gjordes under 2003–2004 i Glasgow. På grund av att etikansökan inte godkändes kom studien att begränsas till alkohol- och drogförekomst hos 1 312 förare som stoppats vid vägkantskontroller. Högst andel fann man för exstasy (eller liknande preparat) (4,1 %), följt av cannabis (3,1 %), kodein (1,2 %), kokain (1,0 %), amfetamin (0,5 %) och opiater (exklusive kodein) (0,02 %).

Författarna drar slutsatsen att även om förekomsten av droger var låg i den allmänna förarpopulationen, råder inget tvivel om att de utgör viktiga faktorer som ökar risken för trafikolyckor. Man bör i trafiksäkerhetsarbetet koncentrera sig på förare med höga blodalkoholkoncentrationer och förare som kombinerar alkohol med drog/er eller drog/drogkombinationer. Vidare studier krävs för att mer detaljerat kartlägga de risker som är förknippade med droganvändning. Ett problem man nämner är kravet på samtycke från skadade förare, vilket är ett stort problem för forskningen.

Responsibility-studier

Terhune m.fl. (1992). Blodprover analyserades för 1 882 bilförare, lastbilsförare och motorcyklister som avlidit inom 4 timmar efter en trafikolycka i sju delstater under 14 månader 1990 och 1991. Alkohol och droger analyserades för att bestämma förekomst av dessa medel och deras roll i olyckans uppkomst. Obduktionsrapporter och journaler skaffades fram för att få fram dödsorsak, tidpunkt för dödens inträdande och andra detaljer. Polisrapporter och rapporter från FARS (Fatal Accident Reporting System) skaffades också fram. Alkohol förekom i 51,5 % av proverna och droger i 17,8 %. Vanligaste drog var cannabis (6,7 %), följt av kokain (5,3 %), lugnande bensodiazepiner (2,9 %), amfetamin (1,9 %), barbiturater (1,5 %), narkotiska analgetika (1,2 %), antidepressiva medel (0,8 %), antihistaminer (0,6 %) och hallucinogener (0,3 %). Bedömd skuld till olyckan var förhöjd för alkohol, såväl enbart som i kombination med en mängd olika droger, t.ex. cannabis, kokain och bensodiazepiner. För enskilda droger erhöles däremot ingen förhöjd skuld till olyckan. Man rekommenderar att fler studier görs för att titta närmare på effekterna av alkohol i kombination med droger.

Benzodiazepine/Driving Collaborative Group (1993). Studien gjordes i Frankrike och syftade till att bestämma betydelsen av påverkan av bensodiazepiner för uppkomsten av trafikolyckor med personskada. Man samlade in data för 2 852 personer, såväl förare som fotgängare, som skadats i trafikolyckor. I hela gruppen förekom bensodiazepiner hos 7,9 %. Alkohol överstigande 0,8 promille påvisades hos 17,7 % och 2,7 % hade BAK mellan 0,2–0,8 promille. Jämförelser gjordes mellan dem som bedömts skyldiga till olyckan och dem som inte bedömts skyldiga. Förhöjd risk erhöles för alkohol (ingen bensodiazepinförekomst); 0,2–0,8 promille OR=2,0, över 0,8 promille OR=6,0. Då alkohol förekom (> 0,2 promille) tillsammans med bensodiazepiner erhöles OR=7,2. När bensodiazepiner förekom ensamt (utan alkohol) var emellertid den relativa risken inte förhöjd. Man noterar att resultatet vad gäller bensodiazepiner avviker från Skeggs m.fl. (1979) studie där man fann ökad olycksrisk för bensodiazepiner. Problemet med att finna adekvata kontrollgrupper diskuteras och man menar att den aktuella studien inte kan tolkas som att bensodiazepiner är harmlösa i trafiken. Även om terapeutisk användning kan ge olika resultat, är det sannolikt att missbruk kan medföra ökad olycksrisk.

Currie m.fl. (1995). Syftet med den här begränsade studien var att bestämma om förekomsten av psykotropa droger är vanligare hos personer som bedömts vara skyldiga till en trafikolycka jämfört med personer som inte bedömts skyldiga. Blodprover togs på olycksinblandade personer under en 5-månadersperiod intagna på två sjukhus i England under 1992. Analyser gjordes med avseende på alkohol, tricykliska antidepressiva och bensodiazepiner. Utgående från detaljer kring den enskilda olyckan gjordes en bedömning huruvida alkohol- eller drogpåverkan kunde ha varit en faktor bakom olyckans uppkomst eller ej. Det samlades in 229 prover och 63 prover (27,5 %) var positiva för alkohol, antidepressiva medel eller bensodiazepiner. I den gruppen gjordes bedömningen att 48 olyckor kunde ha orsakats av alkohol- eller drogpåverkan, medan 15 olyckor inte kunde ha sådana orsaker. Alkohol förekomst var dock inte relaterat till huruvida skuld kunde föreligga eller ej. Om man uteslöt de fall där alkohol förekom fann man emellertid att drogförekomst var förknippad med skuld till olyckan. Analyserades bensodiazepiner och antidepressiva medel för sig erhöles dock ingen effekt. Olyckstalen var dock små och stora skillnader hade krävts för signifikanta resultat. Man betonar att inga slutsatser vad gäller kausalitet är möjliga

Longo m.fl. (2000:1, 2000:2). Enligt lag är samtliga personer över 14 år i South Australia som tas in på sjukhus efter en trafikolycka skyldiga att avge ett blodprov för analys av alkohol, cannabis, bensodiazepiner och stimulantia. I den här studien analyserades blodprover från 2 500 förare som hade varit inblandade i personskadeolyckor under 1995 och 1996. Man tog fram siffror på förekomst av de olika medlen. Vidare gjorde man en analys beträffande samband mellan alkohol- eller drogförekomst och bedömd skuld till olyckan (begränsat till bilförare och motorcyklister). Man studerade även om uppmätta blodkoncentrationer av de olika medlen hade någon betydelse för bedömd skuld.

En stor mängd resultat finns redovisade, bl.a. förekomst av de olika medlen, enbart samt i kombination med andra medel. Alkohol och cannabis var de vanligaste medlen, 12,4 % (85 % av dessa hade BAK över 0,5 promille) respektive 10,8 %. Bensodiazepiner och stimulantia var mer sällsynt, 2,7 % respektive 1,3 %. För enbart alkohol testade 8,6 % positivt, 7,1 % för cannabis enbart, 1,8 % för bensodiazepiner enbart och 0,8 % för stimulantia enbart. För de flesta kombinationer var procenttalen låga. Vanligaste kombinationen var alkohol och cannabis (3 %). För minst en drog eller alkohol testade 22,6 % positivt och 10,3 % testade positivt för minst en drog men utan alkohol. En större andel män testade positivt för alkohol och cannabis, medan kvinnor var överrepresenterade vad gäller bensodiazepiner.

Vad gäller bedömd skuld till olyckan, bedömdes 55 % av förarna vara skyldiga – dessa jämfördes med de 39 % som inte bedömdes ha skuld till olyckan. I jämförelse med den drogfria gruppen där 53 % bedömts skyldiga var det några grupper som klart avvek från detta procenttal – de som testade positivt för alkohol enbart (90 % skyldiga – OR=8,0), bensodiazepiner enbart (70 % skyldiga – OR=2,0), alkohol + cannabis (86 % skyldiga – OR=5,4) och alkohol + bensodiazepiner (94 % skyldiga – OR=13,4). För enbart cannabis var andelen skyldiga endast 48 % (OR<1).

Vid ökande blodalkoholkoncentrationer ökade andelen skyldiga – för alkohol enbart var andelen skyldiga vid BAK över 1,5 promille 96 % och för samma BAK i kombination med droger 100 %. För cannabis i kombination med alkohol eller andra droger steg andelen skyldiga från 60 % vid låg BAK till 100 % vid hög BAK. För bensodiazepiner steg andelen skyldiga för dem med nivåer som översteg den terapeutiska jämfört med terapeutiska nivåer. För stimulantia fann man däremot inget samband mellan bedömd skuld och uppmätta blodkoncentrationer.

Man utesluter inte att cannabis kan ha negativa effekter vid tillräckligt höga koncentrationer. Vad gäller stimulantia finner man det rimligt att dra slutsatsen att dessa inte har någon stor betydelse som olycksfaktor. Man spekulerar i varför alkohol har stor effekt, bensodiazepiner mindre effekt och cannabis ingen effekt på trafikolyckor. Vad gäller cannabis menar man att risktagandet minskar, medan det motsatta förhållandet gäller för alkohol. Även bensodiazepiner kan ge ökat risktagande men effekten är mindre och sker under mer begränsade betingelser.

Drummer m.fl. (2004). Studien omfattade 3 398 förare som avlidit i trafikolyckor i tre delstater i Australien under åren 1990–1999. Syftet var att värdera effekterna av alkohol och droger på sannolikheten att man blivit bedömd som skyldig till olyckan. Förare som testade positivt för psykotropa droger var i större utsträckning skyldiga än alkohol- och drogfria förare (OR=1,7). För cannabis (THC) erhöles oddskvoten OR=2,7. För THC-koncentrationer överstigande 5 ng/ml erhöles en högre oddskvot (OR=6,6) – faktiskt högre än för förare med BAK mellan 1,0 och 1,5 promille (OR=3,7). För högre BAK var oddskvoten större – vid BAK över 2 promille uppgick den till OR=24. För förare

med BAK över 0,5 promille var effekten förstärkt vid samtidig förekomst av THC. För stimulantia (här ingick bl.a. amfetamin, kokain, efedrin) erhöles OR=2,3. Däremot erhöles inga signifikanta oddskvoter för bensodiazepiner enbart eller opiater enbart. Man drar en del slutsatser av erhållna resultat: Förare som dödats i trafikolyckor och som intagit psykoaktiva droger, framför allt cannabis och starka stimulantia, eller två eller flera droger i kombination, var i större utsträckning skyldiga till olyckan än förare som varken intagit alkohol eller droger. Kombinationen psykoaktiva droger och alkohol ökade ytterligare sannolikheten att föraren var skyldig till olyckan. THC (cannabis), amfetaminer och kombinationer av psykoaktiva droger ger ökad risk för att föraren ska hamna i en allvarlig trafikolycka.

Sagberg (2006). Studien undersökte risken att bli inblandad i trafikolycka relaterat till sjukdom, subjektiva symptom och användning av vissa läkemedel baserat på frågeformulär riktade till 15 000 förare inblandade i trafikolyckor. Svar erhöles från 4 448 förare. Förare av alla åldrar ingick i studien. Inga frågor ställdes om alkohol eller illegala droger. Vid beräkning av relativ risk jämfördes de som bedömts skyldiga med dem som inte bedömts vara skyldiga till olyckan. Logistisk regressionsanalys gjordes med bedömd skuld till olyckan som beroende variabel med kontroll för ålder och årlig körsträcka. Analyserna identifierade följande faktorer: obehandlad diabetes (OR=3,08), tidigare hjärtinfarkt (OR=1,77), använder glasögon när man kör (OR=1,26), närsynthet (OR=1,22), svårigheter att somna (OR=1,87), känner sig ofta trött (OR=1,36), ångest/oro (OR=3,15), depression (OR=2,43), använder antidepressiva medel (OR=1,70). Vissa faktorer framstår som viktiga att uppmärksamma då de både är vanligt förekommande och är relaterade till förhöjd olycksrisk. De viktigaste enligt studien är:

1. stroke, hjärtinfarkt och underliggande hjärt- och kärlsjukdom
2. affektiva eller psykologiska störningar (bl.a. ångest, depression)
3. sömnstörningar
4. synnedsättningar, speciellt närsynthet.

Farmako-epidemiologiska studier

Ray, Fought och Decker (1992). I en retrospektiv kohortstudie studerades huruvida vanligt använda läkemedel ökar risken att råka ut för en trafikolycka hos förare äldre än 65 år. Data införskaffades från datafiler från "the Tennessee Medicaid program", körkortsregister och polisrapporter över trafikolyckor med personskada. Studien omfattade 16 262 personer med giltigt körkort under åren 1984–1988. Bland dessa hade 495 olyckor inträffat. För fyra läkemedelsgrupper (bensodiazepiner, cykliska antidepressiva, orala analgetika av opioidtyp, antihistaminer) beräknades olycksrisken med Poisson regressionsmodeller som kontrollerade för demografiska variabler och medicinsk vård som mått på hälsostatus. Den relativa risken för att hamna i en personskadeolycka för användare av ett psykoaktivt läkemedel var RR=1,5. Den ökade risken var dock begränsad till bensodiazepiner (RR=1,5) och cykliska antidepressiva (RR=2,2). För dessa läkemedel ökade den relativa risken vid stigande dosering och var hög vid höga doser, RR=2,4 för diazepam 20 mg eller högre, och RR=5,5 för amitryptilin 125 mg eller högre. Analys av data för olycksinblandade förare tyder på att dessa resultat inte berodde på störande inflytanden av alkoholanvändning eller körsträcka.

Leveille m.fl. (1994). Syftet var att undersöka om psykoaktiv medicinering ökar risken att råka ut för en trafikolycka hos äldre bilförare. Läkemedelstyperna var bensodiazepiner, cykliska antidepressiva, opioider och sederande antihistaminer. En populationsbaserad case-control-studie gjordes i Seattle under 1988. Man jämförde en grupp bestående av 234 olycksdrabbade personer äldre än 65 år som sökte behandling för skada uppkommen i en trafikolycka inom en vecka efter olyckan med en dubbelt så stor kontrollgrupp som bestod av personer som inte varit inblandade i någon trafikolycka senaste året. Dessa två grupper matchades med avseende på ålder, kön och bostadsort. Jämförelser gjordes mellan de två grupperna med avseende på uttag av receptbelagda mediciner. Bensodiazepiner användes av 9,4 % av de olycksdrabbade och av 8,9 % av kontrollgruppen. Den relativa risken förknippad med bensodiazepinanvändning var emellertid ej signifikant. För antidepressiva medel var andelarna 9,8 % respektive 6,7 % (OR=2,3, ett signifikant resultat). För opioider var andelarna 19,7 % respektive 15,0 % (OR=1,8, också detta signifikant). För antihistaminer var andelarna 9,8 % respektive 7,6 % (OR ej signifikant). Ingen tendens framkom emellertid till att utfallet skulle vara dosrelaterat. Man drar slutsatsen att antidepressiva medel och smärtstillande medel av opioidtyp ökar risken för gamla att råka ut för allvarliga trafikolyckor. Att bensodiazepiner inte tycks ha några effekter i studien vill man till del förklara med att den vanligaste bensodiazepinen i studien var triazolam, ett sömnmedel som har mycket kort halveringstid, vilket ger små eller inga dagen-efter-effekter vid måttliga doser.

Neutel (1995, 1998). Syftet var att utvärdera risken att hamna på sjukhus efter att man skadats i en trafikolycka efter ett första receptuttag av bensodiazepiner. En retrospektiv kohortstudie gjordes i Saskatchewan mellan åren 1979 och 1986 och omfattade 78 070 personer som använde sömnmedel av bensodiazepintyp och 147 726 personer som använde lugnande bensodiazepiner. Jämförelser gjordes med 97 862 ålders- och könsmatchade kontrollpersoner som inte använde bensodiazepiner. Populationerna följdes under 2 månader efter receptuttag. För att komma med i studien krävdes att inga receptuttag av bensodiazepiner gjorts det senast halvåret. Totalt 155 personer hade tagits in på sjukhus under den aktuella perioden och 55 av dessa hade använt sömnmedel, 77 lugnande medel, medan antalet i kontrollgruppen var 23 personer. Logistisk regressionsanalys gjordes där man kontrollerade för störande faktorer (bl.a. användning av andra läkemedel, tidigare alkoholmissbruk, socialhjälp). Man fann att oddskvoten hos nya användare för att råka ut för en trafikolycka för sömnmedel och för lugnande medel var OR=3,9 respektive OR=2,5 inom fyra veckor efter receptuttaget. För kortare tid efter receptuttaget erhöles högre oddskvoter – inom två veckor var oddskvoten OR= 6,5 respektive OR=5,6 samt efter en vecka OR=9,1 respektive OR=13,5. För personer under 60 erhöles oddskvoten OR=3,2 och för äldre personer OR=2,8. För enskilda preparat uppvisade flurazepam den största riskökningen med OR=5,1 – riskökningen var OR=6,1 för personer under 60 och OR=3,4 för äldre. Man studerade även personer som använt medlet vid flera tillfällen. Utfallet tyder på att dessa skulle ha mindre riskökning vid användandet av medlet än förstagångs användare, vilket skulle kunna förklaras av toleransutveckling.

Man tar upp kausalitetsfrågan. Tre omständigheter nämns som stöd för att bensodiazepinintaget skulle ligga bakom den förhöjda olycksrisken:

1. riskökningen är stor
2. kraftigt minskad olycksrisk efter en tids användning, vilket kan tolkas som en effekt av toleransutveckling
3. resultatet stämmer överens med de effekter på körprestation som visats.

Man nämner också möjligheten att indikationen för förskrivningen av bensodiazepiner i stället skulle kunna ligga bakom riskökningen. Man tror dock mer på att medicineringen i sig skulle ligga bakom riskökningen. Man nämner emellertid att det inte finns några resultat som säger att bensodiazepiner orsakar förhöjd olyckrisk när man medicinerar såsom avsett. Det skulle ju kunna vara så att olycksrisken ökar för missbruksdoser men inte för terapeutiska doseringar.

Hemmelgarn m.fl. (1997). För att bestämma huruvida användandet av bensodiazepiner med lång eller kort halveringstid (elimination half life) är relaterat till trafikolyckor med personskada, gjorde man en studie i Quebec på ca 225 000 bilförare mellan 67 och 84 år som följdes upp under tre år (1990 till 1993). Bensodiazepiner med lång halveringstid var clonazepam, diazepam, clorazepat, klordiazepoxid, flurazepam och nitrazepam, medan de med kort halveringstid var alprazolam, bromazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam och triazolam. Måttet på läkemedelsanvändning var om man hämtat ut ett recept på ett bensodiazepinpreparat under uppföljningstiden på tre år. Det var 5 579 av förarna som hade varit inblandade i minst en trafikolycka med personskada. Dessa jämfördes med ett slumpmässigt urval av 10 gånger så många kontrollpersoner (55 790). Man fann att den anpassade relativa risken (rate ratio) för att bli inblandad i en trafikolycka inom en veckas användning av ett långtidsverkande preparat var 1,45 (dvs. en riskökning på 45 %). Vid användning upp till ett år var den relativa risken fortfarande signifikant, 1,26 (25 % riskökning). För korttidsverkande preparat kunde dock ingen riskökning noteras, vare sig efter kort eller längre tids användning. Slutsats: Kort eller längre tids användning av bensodiazepiner med lång halveringstid är associerat med ökad risk för äldre personer att hamna i en trafikolycka, medan ingen sådan riskökning föreligger för bensodiazepiner med kort halveringstid.

Barbone m.fl. (1998). En studie i Tayside, Scotland, tittade på sambandet mellan uttag av receptbelagda läkemedel och trafikolyckor (den första) mellan 1992 och 1995. De ingående personerna fungerade som sina egna kontroller. De läkemedelsgrupper man intresserade sig för var bensodiazepiner (zopiklon lät man också ingå i den gruppen), tricykliska antidepressiva, SSRI-preparat (Selektiva Serotoninåterupptagshämmare – antidepressiva medel) och andra psykoaktiva medel. Under studiens gång var 19 386 förare inblandade i någon trafikolycka. Av dem använde 1 731 något av de analyserade läkemedlen. När olyckan ägde rum använde 235 personer bensodiazepiner. Beräknad oddskvot OR=1,62. Risken var störst för personer under 30 år (OR=2,66) och minskade med stigande ålder och var inte alls förhöjd för personer över 65 år. Riskökningen var signifikant för bensodiazepiner med lång halveringstid (OR=2,03). För bensodiazepiner påvisades även ett dos-respons-samband. Riskökningen var signifikant för lugnande medel med lång halveringstid (OR=2,22). Någon riskökning för långtidsverkande sömnmedel erhöles ej, men för det korttidsverkande sömnmedlet zopiklon erhöles en riskökning (OR=4,0). Det var 189 personer som använde tricykliska antidepressiva när olyckan ägde rum – beräknad oddskvot OR <1. Även för SSRI-preparat (84 användare) och andra psykoaktiva läkemedel (47 användare) erhöles oddskvoter <1. Man rekommenderar att användare av lugnande medel av bensodiazepintyp och zopiklon bör avrådas från bilkörning.

3.3 Experimentella studier

De resultat som redovisas gäller i huvudsak resultat erhållna i verklig bilkörning eller i simulerad bilkörning. I de fall man redovisat även andra resultat beträffande effekter på prestation tas även dessa upp i korthet. Här har uppdelning gjorts med avseende på typ av läkemedel.

Baldock m.fl. (2004). Man studerade sambandet mellan självrapporterad medicin-användning och körprestation hos 104 bilförare 60 år eller äldre. Av dessa använde 44 förare 67 läkemedel som kan påverka bilkörningen negativt. Vanligaste läkemedel var mediciner för högt blodtryck, hjärtbesvär, magåkommor samt depression. Förarna testades på ett standardiserat körtest i trafik som ställde varierande krav på föraren. Körprestationen utvärderades av två medåkande specialutbildade personer. Av förarna klarade 76 % körprovet, 9 % klarade det men rekommenderades att ta lektioner, medan 16 % misslyckades på körprovet. När man kontrollerade för effekten av ålder eller det allmänna hälsotillståndet kunde man inte finna något samband mellan medicin-användningen och körprestation.

Ramaekers m.fl. (2004). I IMMORTAL-projektet har en studie gjorts av effekter på körprestation av intag av läkemedel mot förkylning. Man jämförde personer med förkylningssymptom med och utan behandling. De studerades även när de var friska. Medicineringen utgjordes av en blandning av difenhydramin 25 mg (antihistamin), paracetamol 1 000 mg (lätt analgetikum) och pseudoefedrin 45 mg (avsvällande medel) upplöst i vatten, smaksatt med socker och pepparmint. I försöket deltog 96 personer. En grupp sjuka personer delades in slumpmässigt i två grupper; den ena gruppen fick ingen medicin medan den andra gruppen medicinerades. En grupp friska personer delades in på samma sätt i en grupp som inte fick medicin och en grupp som medicinerades. Varje grupp bestod av 24 personer. Förutom psykomotorisk prestation registrerades körbeteendet i Leeds Driving Simulator. De som led av förkylning presterade sämre beträffande reaktionstid och visuell avsökning än friska personer. Medicineringen hade dock inga effekter på dessa uppgifter. Vad gäller körbeteendet, fann man bl.a. att headway vid car following ökade som en effekt av medicinering hos de sjuka men hade motsatt effekt hos friska. Reaktionen på framförvarande fordons hastighetsförändring blev snabbare av medicineringen hos de friska, medan effekten var den motsatta hos de sjuka. Medicineringen ökade sidolägesvariationen samt gav förlängda reaktionstider på en sekundär uppgift. Reaktionstiden förlängdes mer hos de friska. Hastighetsvariationen var större hos friska än hos sjuka. De sjuka som medicinerade hade störst hastighetsvariation. Situation awareness försämrades av medicineringen. Man drar slutsatsen att prestationen på sekundära uppgifter kan försämrans om man är förkyld och ytterligare försämring kan förorsakas av medicinering.

3.3.1 Lugnande medel och sömnmedel

Törnros (1997). Här gjordes en genomgång av tillgänglig litteratur. Resultatet kan kort sammanfattas:

Laboratorietester: Laboratorietester är mycket vanliga när det gäller effekter av medicinska preparat. Följande tabell visar en del resultat:

Läkemedel	Dosering	Effektmått	Resultat
diazepam	10 mg	critical flicker fusion, digit symbol substitution, reaktionstid, koordination etc.	nedsatt prestation på samtliga mått
	15 mg dagligen under 6 veckor	stort testbatteri	nedsatt prestation på digit symbol substitution, digit span, reaktionstid
oxazepam	30 mg	reaktionstid	nedsatt prestation
lorazepam	2,5 mg	critical flicker fusion, valreaktionstid, koordination, uppmärksamhet etc.	nedsatt prestation på de flesta testerna
clobazepam	3 x 10 mg	digit symbol substitution	ingen prestationsnedsättning
	3 x 10 mg dagligen hos ångestpatienter	dito	ingen prestationsnedsättning
bromazepam	6 mg dagligen under 2 veckor	reaktionstid, uppmärksamhet	ingen prestationsnedsättning
nitrazepam	10 mg	critical flicker fusion, valreaktionstid	nedsatt prestation dagen efter
flunitrazepam	2 mg	inläring, minne	nedsatt prestation dagen efter

Bilkörningsförsök på inhägnad bana har gjorts i mycket begränsad omfattning. Följande tabell visar några resultat:

Läkemedel	Dosering	Effektmått	Resultat
diazepam	0,11 mg per kg kroppsvikt	undanmanöver	nedsatt prestation
lorazepam	10 mg dagligen under 3 dagar	slalomkörning, inbromsning	nedsatt prestation på båda måtten
nitrazepam	5 mg	slalomkörning	nedsatt prestation dagen efter
flurazepam	15 mg	dito	nedsatt prestation dagen efter

Bilkörningsförsök på allmän väg finns rapporterade i betydligt större utsträckning. Följande tabell visar vissa resultat:

Läkemedel	Dosering	Effektmått	Resultat
diazepam	10 mg	sidolägesvariation, reaktionstid	nedsatt prestation på båda måtten
	10 mg dagligen under 2 dagar	bromsberedskap	nedsatt prestation
	3 x 5 mg dagligen under 3 veckor hos ångestpatienter	sidolägesvariation	i början nedsatt prestation, efter 3 veckor ingen prestationsnedsättning
lorazepam	1 mg	sidolägesvariation	nedsatt prestation
	1,5 mg dagligen under 1 vecka	sidolägesvariation	nedsatt prestation
	3 x 1 mg dagligen under hos ångestpatienter	körprestation enligt bedömare	ingen prestationsnedsättning
bromazepam	6 mg dagligen under 1 vecka	reaktionstid	ingen prestationsnedsättning
	3 x 1,5 mg dagligen under 2 veckor hos ångestpatienter	körprestation enligt bedömare	ingen prestationsnedsättning
nitrazepam	10 mg	sidolägesvariation	nedsatt prestation dagen efter
	10 mg per kväll under 10 dagar hos personer med sömnproblem	sidolägesvariation	nedsatt prestation dagen efter
flurazepam	15 mg, 30 mg	sidolägesvariation	nedsatt prestation dagen efter
loprazolam	1 mg, 2 mg	sidolägesvariation	nedsatt prestation dagen efter
flunitrazepam	2 mg hos personer med sömnproblem	sidolägesvariation	ingen prestationsnedsättning dagen efter
oxazepam	50 mg	sidolägesvariation	nedsatt prestation dagen efter

En del studier har också gjorts i *simulerad bilkörning*. Följande tabell visar några resultat:

Läkemedel	Dosering	Effektmått	Resultat
diazepam	10 mg	20 effektmått, bl.a. spårning, reaktionstid, kurvtagning	nedsatt prestation på 16 av måtten
	15 mg dagligen under 8 dagar	dito	prestationsnedsättningen förstärkt efter 8 dagar
bupiron	10 mg	dito	ingen prestationsnedsättning
flurazepam	30 mg	rallykörning på tid	nedsatt prestation dagen efter
	30 mg per kväll under 1 vecka	spårning, valreaktionstid	nedsatt prestation dagen efter på båda måtten
lormetazepam	2 mg	dito	ingen prestationsnedsättning dagen efter
oxazepam	50 mg	sidolägesvariation	ingen prestationsnedsättning dagen efter

Av den gjorda litteraturgenomgången framgår att negativa akuteffekter av ett bensodiazepinintag erhållits i de allra flesta fall. Effekterna är starkt dosberoende. Det krävs en viss dos för att en effekt ska uppenbaras. Friedel och Staak (1992) påpekar, att det tycks som om prestationsförsämrande effekter av bensodiazepiner erhållits framför allt av enkeldoser eller i början av en medicineringsperiod. Helt uppenbart gäller detta

emellertid långt ifrån generellt. I ett antal studier har man även funnit att effekten kan förstärkas av alkohol. Relativt stor alkoholmängd tycks dock krävas för att effekten ska bli uppenbar.

Vermeeren m.fl. (1995). Man gjorde jämförelser mellan två sömnmedel beträffande sömnkvalitet och dagen-efter-effekter. Zolpidem 10 mg, en korttidsverkande imidazopyridin med hypnotisk effekt men utan avslappande eller lugnande effekter, jämfördes med flunitrazepam 2 mg, partiell sömnbrist och placebo. Körprestationen (sidolägesvariationen) vid körning på motorväg dagen efter intag påverkades inte av intaget av något av de två medlen och inte heller av sömnbrist. Man studerade även effekter på minnesfunktioner. Flunitrazepam gav, till skillnad från zolpidem, försämrade prestationer för såväl Immediate recall som Delayed recall. Zolpidem hade, till skillnad från flunitrazepam, inga effekter på sömnkvaliteten, och författarna konstaterar att zolpidem tycks vara ett effektivt sömnmedel utan negativa effekter följande dag.

Mercier-Guyon, Lejay och Choay (1999). Man jämförde effekterna av lorazepam (ett lugnande medel av bensodiazepintyp) med kaptodiamin (ett lugnande medel av annan typ) på körprestation vid slalomkörning mellan koner och körning i trånga (ibland alltför trånga) passager. Dosen för lorazepam var 0,5 mg morgon och middag och 0,1 mg vid sängdags under 7 dagar, medan dosen för kaptodiamin var 50 mg morgon, middag och kväll under 7 dagar. Testningen ägde rum efter 7 dagars medicinering. Antalet påkörda koner vid slalomkörning minskade efter intag av kaptodiamin, medan effekten av lorazepam var den motsatta. Antalet påkörda koner vid körning i alltför trånga passager ökade också efter lorazepamintag, men minskade efter intag av kaptodiamin. På psykomotoriska tester (reaktionstid, Body sway) erhöles emellertid inga effekter av medicineringen. Frånvaron av sedationseffekter för kaptodiamin ses som förklaring till resultatet.

Bocca m.fl. (1999). Residual effekter av engångsdoser av zolpidem 10 mg (imidazopyridin), zopiklon 7,5 mg (cyclopyrrolon) och flunitrazepam 1 mg studerades i en enkel fixed-based körsimulator. Försökspersonerna körde 90 min på en tvåfältsväg i en lantlig miljö under dagsljusbetingelser. Inga andra fordon eller fotgängare förekom. Läke-medlet intogs kl. 23 (på kvällen) och testkörningar gjordes kl. 9 och kl. 11 följande morgon. Inga effekter förelåg beträffande ett av effektmåten, hastighetsvariation. Däremot påverkades sidolägesvariationen vid den första tidpunkten i negativ riktning av zopiklon, men framför allt av flunitrazepam. Vid det senare testillfället förelåg inte längre några effekter av behandlingen. Zolpidem hade inga prestationsnedsättande effekter.

Vanakoski, Mattila och Seppälä (2000). Effekter av diazepam och alkohol studerades på en simulerad bilkörningsuppgift under mörker- och dagsljusbetingelser. Som försökspersoner ingick nio friska unga (22–24 år) och nio äldre (55–77 år), varav bra tre var helt friska. Diazepamdoserna för de unga var 15 mg och för de äldre 10 mg. Alkoholintaget för de yngre var 0,8 g ren alkohol per kg kroppsvikt och hos de äldre 0,7 g/kg kroppsvikt. Hos de yngre hade såväl alkohol som diazepam negativa effekter på simple tracking och på reaktionstid samt även på ett sammanfattande prestationsmått. De äldre uppvisade liknande resultat, men även om baseline-prestationen hos dem var lägre än hos de yngre, föreföll effekterna av medicineringen vara mindre uttalade än hos de yngre. Prestationen var i stort sett opåverkad av ljusförhållandena. Ett laboratorietest användes även (Digit symbol substitution). Här fann man att alkoholintaget hade negativa effekter för både gamla och unga, medan diazepam hade effekter bara på de yngre.

van Laar, Volkerts och Verbaten (2001). Man studerade effekter av lorazepam och 5-HT_{2A/2C} antagonisten ritanserin (ursprungligen utvecklad som ett alternativ till bensodiazepiner) på körprestationen i verklig bilkörning på motorväg hos 18 friska personer mellan 25 och 36 år. Doseringarna var lorazepam 1,5 mg och ritanserin 5 mg. Varje läkemedel samt en placebo intogs två gånger dagligen i en veckas tid. Designen var upprepad mätning. Lorazepam hade prestationsnedsättande effekter (ökad sidolägesvariation), medan ritanserin inte hade sådana effekter.

Törnros m.fl. (2001). Man studerade om bensodiazepinanvändare uppvisar försämrad körprestation vid simulerad bilkörning. Körsträckan var 20 km. Effektmåtten var bromsreaktionstid på framförvarande fordons inbromsning, sidolägesvariation och hastighetsvariation. Även effekter av en liten alkoholdos intagen strax före körningen studerades. Jämförelser gjordes mellan 20 personer som använde bensodiazepiner och en lika stor individuellt ålders- och könsmatchad kontrollgrupp som inte använde mediciner. Doseringarna varierade kraftigt hos användarna. Alkoholintaget gav BAK mellan 0,25 och 0,4 promille. Den enda skillnad mellan grupperna som förelåg var att den individuella hastighetsvariationen var större hos användargruppen. Inget samband mellan dosering och effekt kunde noteras. De två grupperna jämfördes också på laboratorietester (enkel reaktionstid, valreaktionstid, korttidsminne). Bensodiazepinanvändarna visade sig prestera något sämre beträffande enkel reaktionstid och minne. Någon alkoholeffekt kunde inte demonstreras i försöket. Slutsatsen dras att studien inte ger något klart belägg för att användare av bensodiazepiner skulle utgöra ett trafiksäkerhetsproblem.

Iudice m.fl. (2002). Residualeffekter av lormetazepam 1 mg som intogs tre kvällar i rad studerades i simulerad bilkörning. Körsimulatoren var en STISIM körsimulator (Systems Technology Inc). Man registrerade bl.a. körtiden, antal hastighetsöverträdelser och tid till kollision. Inga effekter av medicineringen kunde påvisas. Inte heller på psyko-motoriska tester erhöles några effekter.

Vermeeren m.fl. (2002). Man jämförde dagen-efter-effekter av zaleplon 10 mg (sömnmedel av pyrazolopyrimidintyp) och det bensodiazepinbesläktade läkemedlet zopiklon 7,5 mg när en engångsdos intogs vid sänggåendet. Man analyserade också akuteffekter av alkohol (ca 0,3 promille). Testsituationen var verklig bilkörning på motorväg med effektmåttet sidolägesvariation. Man fann att alkoholdosen hade prestationsnedsättande effekt, medan dagen-efter-effekten av zopiklon var dubbelt så stor som alkoholeffekten. Personerna testades även på laboratorietester (minne, spårning – Critical tracking, delad uppmärksamhet). Alkohol gav försämrad prestation på alla tre, medan zopiklon hade negativa effekter på två av dem – delad uppmärksamhet och minne. Zaleplon hade inga prestationsnedsättande effekter i försöket.

Verster m.fl. (2002). Effekter av alkohol (0,3 till 0,5 promille), zaleplon 10 mg, 20 mg och zolpidem 10 mg, 20 mg studerades under verklig bilkörning på motorväg. Effekterna av alkohol studerades dagtid kort tid efter intaget, medan effekterna av läkemedlen studerades dagen efter intag av medlet när detta skett mitt i natten 4 timmar före test. Sidolägesvariation och hastighetsvariation utgjorde effektmåtten. Zaleplon hade inga prestationsnedsättande effekter. För zolpidem erhöles en liten effekt för den lägre dosen, men effekten av den högre dosen var större och påverkade båda effektmåtten negativt. Även alkohol hade prestationsnedsättande effekt på sidolägesvariationen. Effekten var dock mindre än för båda zolpidemdosererna. Man undersökte även effekter på ett laboratorietestbatteri, som presenterades sex timmar efter intag av medlet (minne, Digit symbol substitution, Critical tracking, delad uppmärksamhet). Zaleplon hade här inga

effekter, medan zolpidem gav försämrad prestation på samtliga tester. Även alkohol hade här effekter, på samtliga tester utom Critical tracking. Slutsatsen dras att zaleplon (10 mg och 20 mg) är ett säkert sömnmedel som inte har några negativa efterverkningar nästa morgon efter att ha intagit medlet mitt i natten.

Drummer (2002). Här sammanfattas dokumenterade beteendeeffekter av olika bensodiazepiner med huvudvikt på körprestation. Resultaten från 26 studier sammanfattas i artikeln. Man summerar enligt följande: Resultaten visar att vanliga terapeutiska doser av diazepam, flunitrazepam, flurazepam, flutoprazepam, lopraxolam, lorazepam, nitrazepam och triazolam kan försämra förmågor som behövs när man kör bil. Detta gäller särskilt långtidsverkande bensodiazepiner när de testas på morgonen efter en dos vid sänggåendet och när personer testas inom några få timmar efter intag av medlet. De korttidsverkande sömnmedlen oxazepam, lormetazepam och i mindre utsträckning temazepam uppvisar små eller inga effekter på psykomotoriska färdigheter morgonen efter intag av medlet vid sänggåendet. De negativa effekterna på psykomotoriska och andra färdigheter har visat sig vara minst lika stora som effekter av 0,5 promille alkohol. För höga terapeutiska doser kan försämringen bli betydligt större än av 0,5 promille alkohol.

Både diazepam och lorazepam har visat sig ge försämrad körprestation vid upprepad dosering. Dock har viss toleransutveckling efter intag av nitrazepam 5 mg tre konsekutiva kvällar kunnat noteras vid test i körsimulator.

Intag av alkohol i samband med bensodiazepinintag har oftast visat sig ge ytterligare försämring på psykomotoriska och andra körförmågor. Effekterna är störst de första dagarna eller veckorna vid behandling med dessa preparat. Kronisk användning leder till adaptation till många av effekterna såvitt inte mycket höga doser används.

Partinen m.fl. (2003). Enkeldoser av zolpidem 10 mg, temazepam 20 mg och placebo gavs till 18 kvinnor mellan 30 och 60 år i en design med upprepad mätning. Intaget skedde kl. 2 på natten och de testades 5,5 timmar senare i en STISIM körsimulator. Man fann inga effekter av medicineringen på hastighetsvariation eller på en reaktionstidsuppgift. Däremot var effekten på sidolägesvariationen större för zolpidem än för temazepam och placebo. Temazepam hade inga effekter. Ett laborietest (minne) användes även omedelbart efter simulatorkörningarna. Inga effekter påvisades här.

Verster och Volkerts (2004). Alprazolam används för behandling av generaliserad ångest, panikattacker och depression. Förutom terapeutiska effekter har medlet också biverkningar som sedation (dåsighet, trötthet). De flesta beteendestudier som gjorts beträffande alprazolam har utförts på friska personer efter intag av en enkeldos. Akutintag ger långsammare prestation, vilket uttrycks av förlängd reaktionstid på olika tester. Signifikanta effekter har erhållits från 0,5 mg och uppåt. Ett problem med många laborietester är dock att de inte representerar dagliga aktiviteter. Digit symbol substitution, Cancellation test och Symbol copying test, mycket populära tester på grund av att de är billiga, enkla att använda, och tar kort tid (1 till 3 minuter), har ingen klar teoretisk bakgrund. Det är oklart vad de mäter. Digit symbol substitution mäter t.ex. flera förmågor samtidigt. Dessa tester är också mycket känsliga för övningseffekter. Det är troligt att man kan kompensera försämrad prestation genom ökad ansträngning på korta tester, medan detta är mindre troligt för tester av längre varaktighet. Aktiviteter som bilkörning kräver uppmärksamhet under utsträckt tid. Man bör således vara mycket försiktig om man vill generalisera resultat erhållna i laborietester till bilkörning, detta speciellt som dagliga aktiviteter som bilkörning representerar överinlärda förmågor, medan laborietester är mer artificiella och inte alls övas dagligen. Dessutom

är bilkörning ett komplext beteende. Individuellt testade förmågor kan t.ex. vara opåverkade, medan ett körtest kan påvisa försämringar.

Här beskrivs också en nyligen gjord studie av akuteffekter av alprazolam 1 mg. I ett försök medverkade 20 friska försökspersoner, där man framförde ett fordon på motorväg i normal trafik, en timme efter intag av medlet. Körprestationen blev kraftigt försämrade av medicineringen. Man vinglade mer och hamnade vid flera tillfällen i det andra körfältet och ute på vägrenen. Hastighetsvariationen ökade dessutom. Prestationsförsämringen var i nivå med den som sker vid alkoholpåverkan 1,5 promille. Av försökspersonerna fick 6 avbryta körningen då de somnade vid ratten. Slutsatsen blir att bilkörning är osäker efter akut intag av alprazolam.

Verster, Veldhuijzen och Volkerts (2004). Här görs en genomgång av litteraturen rörande effekter av sömnmedel på körförmågan som studerats i Holland i verklig bilkörning på motorväg. De medel som används som sömnmedel kan indelas i fyra grupper: sömnmedel av bensodiazepintyp (triazolam, temazepam, flunitrazepam, nitrazepam etc.), andra typer av sömnmedel (zopiklon, zolpidem, zaleplon), ångstdämpande medel av bensodiazepintyp (oxazepam, diazepam, alprazolam etc.) och antidepressiva medel (amitryptilin, doxepin, trazodon).

Genomgången inleds med epidemiologiska data. Oster m.fl. (1990) gjorde en studie av trafikskador hos användare av lugnande bensodiazepiner. Vid jämförelse med en kontrollgrupp fann man att under en 3-månadersperiod som föregick medicineringen hade bensodiazepinanvändarna förhöjd trafikskaderisk, vilket tyder på att ångest och oro i sig skulle öka risken för att bli skadad i trafiken. Emellertid var användargruppens risk förhöjd också inom ett halvår efter början på medicineringen. Detta kvarstod också när man kontrollerade för ålder, kön, och skador under 3-månadersperioden före behandlingens början. När man använde fler än två bensodiazepiner var risken ytterligare förhöjd. Ytterligare ett antal epidemiologiska studier summeras (samtliga nämnda även i denna rapport). Resultaten från dessa bör dock tolkas med försiktighet tack vare:

1. oftast tas inte hänsyn till doseringar och tid efter intag
2. gör antagandet att medlen används helt enligt ordination
3. studerar ofta sömnmedel som en klass och gör inte åtskillnad mellan olika preparat
4. tar ofta inte in bedömd skuld till olyckan.

Dessa begränsningar skulle kunna förklara varför vissa studier finner en förhöjd risk för sömnmedel medan andra studier inte gör det.

Beträffande experimentella data, har effekterna av sömnmedel i varierande doseringar jämförts med effekter av alkohol på sidolägesvariationen. Följande tabell sammanfattar erhållna resultat:

Läkemedelstyp	Läkemedel	Dosering	Resultat
Sömnmedel	nitrazepam	10 mg per kväll under 2 dagar	Nedsatt prestation dagen efter som för 0,5 promille
	lormetazepam	1 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter mindre än för 0,5 promille
		2 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter större än för 1,0 promille
	oxazepam	50 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter som för 0,5 promille
	flunitrazepam	2 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter som för 0,5 promille
	flurazepam	15 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter som för 0,8 promille
		30 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter större än för 1,0 promille
	secobarbital	200 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter större än för 1,0 promille
	zopiklon	7,5 mg per kväll under 2 kvällar	Nedsatt prestation dagen efter som för 0,5–0,8 promille
	zolpidem	10 mg hos personer med sömnproblem	Ingen prestationsnedsättning dagen efter
	zaleplon	10 mg, 20 mg	Ingen prestationsnedsättning dagen efter
Lugnande medel	diazepam	10 mg	Nedsatt prestation som för 1,5 promille
	lorazepam	1,5 mg dagligen under 6 dagar	Kraftigt prestationsnedsättning dag 1 och dag 6
		2 mg dagligen under 8 dagar hos ångestpatienter	Kraftigt nedsatt prestation dag 1 och dag 8
Antidepressiva	doxepin	25 mg dagligen under 8 dagar	Nedsatt prestation dag 1 men ej dag 8
	amitryptilin	75 mg dagligen under 8 dagar	Nedsatt prestation dag 1 men ej dag 8

Genomgången visar att man i de flesta fall får ganska kraftiga prestationsnedsättningar dagen efter intag av sömnmedel. Vissa nyare sömnmedel ger dock mindre prestationsnedsättning än bensodiazepinpreparaten. Även de lugnande medlen och de antidepressiva medlen ger prestationsnedsättningar.

Staner m.fl. (2005). Effekter av sömnmedel studerades på en grupp individer som led av sömnbesvär. Enkeldoser och upprepade doser (varje kväll under en vecka) av zolpidem 10 mg, zopiklon 7,5 mg, lormetazepam 1 mg eller placebo intogs vid sänggåendet hos 23 patienter i en design med upprepade mätning bl.a. i en körsimulator. Man fann vid analysen inga skillnader mellan dag 1 och dag 8, varför data från de två mätillfällena slogs samman. Man fann då att zopiklon ökade antal kollisioner, medan lormetazepam ökade hastighetsvariationen samt avvikelser från gällande hastighetsbegränsning. Zolpidem hade däremot inga effekter på körbeteendet.

3.3.2 Antidepressiva medel

Ramaekers, Swijgman och O'Hanlon (1992). Effekter av två antidepressiva medel, moklobemid (MAO-hämmare) och mianserin (tetracykliskt antidepressivum), studerades i verklig bilkörning på motorväg. Behandlingen var moklobemid 200 mg två gånger dagligen och mianserin 10 mg tre gånger dagligen. Medicineringen pågick under 8 konsekutiva dagar. Testkörningen gjordes 2,5 timmar efter dagens sista dos, första och sista dagen. Effektmått var sidolägesvariation och tid till kollision (Time to collision), 18 friska försökspersoner deltog i en design med upprepad mätning. Sex körningar fick avbrytas då försöksledaren bedömde att personen i fråga var alltför sömning för att kunna fortsätta köra – fem av dessa skedde vid behandling med mianserin och den sjätte vid placebobehandling. Mianserin hade klara prestationsnedsättande effekter på sidolägesvariationen, medan moklobemid inte hade några effekter. Tid till kollision påverkades inte av någon behandling. Effekter på psykometriska tester studerades även. Utfallet var liknande vad man fann på bilkörningsuppgiften; effekt av mianserin på Critical flicker fusion, Critical tracking, delad uppmärksamhet, men inga effekter av moklobemid. De sedativa egenskaperna hos mianserin antas ligga bakom de erhållna effekterna.

O'Hanlon m.fl. (1998). Effekter av två antidepressiva medel studerades i verklig bilkörning på motorväg, på ett psykomotoriskt testbatteri (Critical tracking, Critical flicker fusion, delad uppmärksamhet) och på en 45 minuters vigilansuppgift (Mackworth clock test). Medlen var venlafaxin (SNRI-medel – ett strukturellt unikt antidepressivum) och mianserin. Behandlingen var venlafaxin 37,5 mg två gånger dagligen under 15 dagar, venlafaxin 37,5 mg två gånger dagligen under 7 dagar följt av till 75 mg två gånger dagligen från dag 8, mianserin 10 mg tre gånger dagligen under 7 dagar följt av 20 mg tre gånger dagligen från dag 8 samt placebo tre gånger dagligen under 15 dagar. Testning gjordes dag 1 och dag 7 samt efter dosökning dag 8 och dag 15. Effektmått i bilkörningen var sidolägesvariation och hastighetsvariation. Det var 22 friska försökspersoner som fullföljde studien. Mianserin hade stora prestationsnedsättande effekter, såväl under bilkörningen som på övriga tester, medan venlafaxin däremot hade ytterst små effekter på körbeteendet första veckan med doseringen 75 mg per dag och inga effekter alls efter dosökningen den åttonde dagen. Däremot hade venlafaxin en viss prestationsnedsättande effekt på vigilanstestet. Man drar slutsatsen att venlafaxin bör kunna användas på ett säkert sätt av personer som kör bil under normala förhållanden. Dock kan man inte utesluta att det eventuellt kan uppstå problem vid långkörning under monotona betingelser.

Ridout och Hindmarch (2001). Tianeptin är en nyare antidepressiv medicin som underlättar återupptagandet av serotonin. Syftet var att studera effekter på körprestation, 16 friska försökspersoner fick akutdoserna 12,5 mg och 37,5 mg, mianserin 30 mg och placebo i en design med upprepad mätning. Mianserin hade prestationsnedsättande effekter på Critical flicker fusion, valreaktionstid och bromsreaktionstid. Tianeptin hade däremot inga effekter.

Ward, Block och Dye (2002). Här går man igenom en stor mängd studier. Åtskilliga av dessa har visat att tricykliska antidepressiva (äldre preparat) ger försämrad kognitiv och psykomotorisk prestation. Effekterna är störst i studier med enkeldoser hos friska, äldre eller deprimerade personer. Effekterna tycks vara dosberoende. De största effekterna har observerats för amitryptilin och dotiepin; reaktionstidsförlängning upp till 100 ms och effekter på Critical flicker fusion, valreaktionstid och tracking som är större än av alkohol 0,8 promille. Vid långvarig behandling med tricykliska i terapeutisk dosering

eller då förbättring sker beträffande den underliggande depressionen finns det emellertid tecken som tyder på att prestationsnedsättningen skulle upphöra.

SSRI-preparat tycks på det hela taget inte påverka kognitiv prestation på ett negativt sätt vid akut intag av medlet. SSRI-preparat har jämförts med tricykliska antidepressiva (amitryptilin, doxepin, ordotiepin) och med placebo. Få studier uppvisar skillnader mellan SSRI och placebo, medan nästan samtliga uppvisar försämring för tricykliska hos friska försökspersoner. Fler studier behövs dock vad gäller effekter vid upprepad behandling.

Andra nyare typer av antidepressiva medel har studerats i liten omfattning. Venlafaxin har i en studie gett viss prestationsnedsättning, medan reboxetin hade mycket små eller inga liknande effekter. Moklobemid hade enligt några få studier inte några negativa effekter på psykomotorisk eller kognitiv prestation. Dessa medel behöver emellertid studeras ytterligare, såväl beträffande effekter vid akutintag, men särskilt vad gäller effekter över längre tid.

Vad gäller effekter på körprestation, fann man nio experimentella studier – åtta av dessa var gjorda i Holland av Ramaekers, Robbe, van Laar, O'Hanlon m.fl. och gällde verklig bilkörning på motorväg med sidolägesvariation som huvudsakligt effektmått, medan den nionde, utförd i England av Hindmarch-gruppen, analyserade effekter på bromsreaktionstid. Tricykliska hade betydligt större effekter än andra antidepressiva preparat. Mianserin, en andra generationens tricykliska, hade genomgående negativa effekter. Amitryptilin, imipramin, mirtazapin och doxepin hade också prestationsnedsättande effekter. Den enda tricykliska som inte hade negativa effekter var dotiepin, även om nefazodon, en tredje generationens tricykliska, bara hade liten effekt när doseringen höjdes från 100 mg till det dubbla. Studerade RIMA-preparat (selektiva monoaminoxidashämmare), moklobemid, brofaromin, hade inga effekter, med undantag för moklobemid gavs tillsammans med en bensodiazepin. Sammantaget tyder resultaten på att de nyare antidepressiva medlen, RIMA-medel och SSRI-medel (paroxetin och fluoxetin), ger färre och mindre prestationsnedsättande biverkningar vad gäller körprestationen.

Medicineringens varaktighet har visat sig ha stor betydelse för utfallet. Tricykliska tycks ha mycket större effekter i början än en vecka senare. Amitryptilin, imipramin och doxepin hade således klara effekter dag 1 men praktiskt taget inga effekter dag 8. Tolerans tycks alltså kunna utvecklas på så kort tid som en vecka. Doseringen har förmodligen också betydelse för effektens storlek. Denna fråga kräver dock mer forskning. Tid på dagen när läkemedlet tas kan också spela in, t.ex. vid sänggåendet eller under dagtid. Också den frågan behöver studeras ytterligare. Interaktioner mellan antidepressivt läkemedel och andra psykotropa medel liksom med alkohol kan också förmodas ha stor betydelse för utfallet.

Bara en av de nio studierna använde patienter, resten använde sig av friska försökspersoner. Resultatet för de två grupperna skulle kunna vara mycket olika. Man har oftast studerat effekterna av ett akutintag, medan användarna av antidepressiva medel använder medlet under längre tid. Effekter av en sådan längre tids behandling vore mycket mer intressant att studera. Noteras bör också att ingen av studierna rapporterade testmetodernas reliabilitet eller validitet. Därför går det inte heller att dra några slutsatser beträffande testmetodernas robusthet och ekologiska validitet.

Vad gäller effekter av antidepressiva läkemedel på trafikolyckor, har en del studier gjorts. Såväl case-control-studier som de flesta cohort-studier (man studerar sambandet mellan olycksinblandning under perioder man medicinerar med perioder där detta ej

sker) tyder på ökad olycksrisk i samband med användning av antidepressiva medel. Även om risken gäller särskilt för män, sker nästan en fördubbling av olycksrisken. Risken är störst för höga doser och hos dem som nyss börjat medicinera. Man har i stort sett endast studerat äldre typer av antidepressiva medel medan nyare typer av antidepressiva medel och deras roll som olycksfaktorer är i stort sett okänd. Ett problem vid tolkningen av de olika studierna är att man som mått på användning ofta använder sig av register över receptuttag. Man vet inte om personen i fråga använder medlet såsom ordinerat. Därför är det inte möjligt att dra slutsatser beträffande oberoende effekter av medicinanvändningen på olycksinblandningen.

Framtida forskning behöver ta hänsyn till en rad faktorer. Det är nödvändigt att ta hänsyn till doseffekter som en funktion av hur länge man använt medlet då effekten kan samvariera med toleransnivån som kan utvecklas vid utsträckt användning. Både friska och användare behövs som försökspersoner. Interaktioner med andra medel behöver också analyseras. Att använda registerdata som ett mått på användning duger inte utan en direkt mätning av drogförekomst hos olycksoffer krävs förutom tillförlitliga mått på användning i den icke-olycksinblandade populationen.

Ramaekers (2003). Här görs en översikt över studier av antidepressiva medel där man genomgående använt sig av den holländska köruppgiften, bilkörning på motorväg med sidolägesvariation, som huvudsakligt effektmått. Resultaten erhöles i nio placebo-kontrollerade studier med friska försökspersoner och en baslinjekontrollerad studie med patienter. Akuta doser med sedativa antidepressiva medel (amitryptilin, imipramin, doxepin, mianserin) hade effekter som var av liknande storleksordning som 0,8 promille alkohol eller högre. Efter en veckas behandling hade prestationen återgått till placebonivån med undantag för mianserin där effekterna kvarstod. Medicinering vid sänggåendet med sedativa antidepressiva medel (dotiepin, mianserin, mirtazapin) hade inga negativa effekter påföljande dag.

Icke-sedativa antidepressiva medel (moklobemid, fluoxetin, paroxetin, venlafaxin, nefazodon) hade i allmänhet inga effekter på sidolägesvariationen. I försöket med patienter ökade emellertid sidolägesvariationen påtagligt under en sex veckors behandling när icke-sedativa antidepressiva medel (fluoxetin 20 mg eller moklobemid 150 mg 2 ggr dagligen) intogs samtidigt som man medicinerade med en bensodiazepin som har med farmakokinetisk profil som är inkompatibel med använt antidepressivum. Särskilt för dem som kombinerade moklobemid med nordiazepam var prestationsförsämringen stor, i nivå med 0,8 promille alkohol.

Korrelationsanalyser visar att prestation på laborietester bara måttligt predicerar effekten av antidepressiva medel på sidolägesvariationen vid körtestet. Största inom-individ-sambanden finner man för höga doser. På spårningsuppgifter erhöles där $r=0,45$. Däremot erhöles starka samband mellan effekter av antidepressiva medel på sidolägesvariationen och antal patienter som rapporterar att man är sömning.

Richet m.fl. (2004). Effekter av milnacipran (SNRI-preparat – serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) på körprestation har studerats på friska försökspersoner. Intag av medlet skedde morgon och kväll, 50 mg vid varje tillfälle. Inga effekter av medlet kunde uppdagas (reaktionstid på auditiva och visuella stimuli under färd). Några effekter på laborietester (visuell, auditiv reaktionstid, Body sway) kunde inte heller påvisas.

Schmitt m.fl. (2004). I IMMORTAL-projektet har jämförelser gjorts mellan 24 patienter som led av depression men som inte fick någon behandling med 23 patienter med depression som använde SSRI-preparat mellan 1,5 månad och 1 år.

Man jämförde även med en kontrollgrupp om 24 matchade kontrollpersoner (matchade med avseende på ålder, kön, IQ och körvana).

Prestationen mättes på det standardiserade testet i verklig bilkörning, körning på motorväg med sidolägesvariation, som effektmått.

Det visade sig att den friska gruppen hade den minsta sidolägesvariationen, medan den obehandlade gruppen med depression hade den största sidolägesvariationen.

Prestationen mättes dessutom på tester som mäter minne, uppmärksamhet och psykomotorisk snabbhet samt på ytterligare ett test i verklig bilkörning, car following (effektmått hastighetsadaptation, tid till kollision, bromsreaktionstid). Här jämfördes endast två grupper med varandra, de som medicinerade och den friska gruppen. Patientgruppen presterade sämre på bilkörningstestet och på ett laborietest, Critical flicker fusion. Även upplevd depression mättes (Hamilton Depression Rating Scale).

Man drar slutsatsen att behandlingen hade gynnsamma effekter, såväl beträffande depressiva symptom som för körprestation. Emellertid presterade de behandlade personerna fortfarande sämre än de friska personerna.

Wingen m.fl. (2005). Två antidepressiva medel jämfördes med varandra vad gäller effekt på körprestation i verklig bilkörning (sidolägesvariation) och psykomotorisk funktion hos friska försökspersoner. Varje behandling varade i 15 dagar. Designen var upprepad mätning. Försökspersonerna fick en kvällsdos av escitalopram 10 mg (SSRI-preparat), mirtazapin 30 mg (noradrenalin- och serotoninautoreceptorhämmare) eller placebo från dag 1 till dag 7. Från dag 8 till dag 15 fick de i stället en kvällsdos escitalopram 20 mg, mirtazapin 45 mg eller placebo. Det visade sig att mirtazapin hade negativa effekter i akutskedet (dag 2). Detta gällde såväl sidolägesvariation som ett laborietest – delad uppmärksamhet. Inga effekter påvisades dock senare under behandlingen. Escitalopram hade däremot inga påvisbara effekter överhuvudtaget.

3.3.3 Antihistaminer

Ramaekers och O'Hanlon (1994). Enkeldoser av två andra generationens antihistaminer – acrivastin och terfenadin – har jämförts med en första generationens antihistamin difenhydramin i verklig bilkörning (körning på motorväg och car following). Doseringsarna var följande: acrivastin 8, 16 och 24 mg, terfenadin 60, 120 och 180 mg, difenhydramin 50 mg. Dessutom förekom en kombination – acrivastin 8 mg x pseudoefedrin (avsvällande näsmedel) 60 mg samt en placebobetingelse. Försökspersoner var 18 friska kvinnor 21–45 år. Designen var upprepad mätning. Motorvägstestet kördes vid två tillfällen, omkring 2 timmar respektive 4 timmar efter intag av medlet. Car following-testet kördes också vid två tillfällen, omkring 2,5 timmar respektive 4,5 timmar efter intag av medlet.

Difenhydramin hade en stor prestationsförsämrande effekt vid båda mättillfällena på båda testerna (sidolägesvariation samt reaktionstid). Acrivastin hade också vissa effekter; den lägsta dosen hade effekt på sidolägesvariationen vid det första mättillfället, medan de högre doserna försämrade prestationen på båda testerna vid det första mättillfället. Den högsta dosen hade effekter på båda testerna vid det andra mättillfället. Acrivastin i kombination med pseudoefedrin hade inga effekter. Inte heller terfenadin hade några effekter.

Vermeeren och O'Hanlon (1998). Man studerade effekter av två antihistaminer, fexofenadin och klemastin, på körprestation och psykomotoriska tester. I studien deltog

24 friska försökspersoner i en design med upprepad mätning. Fexofenadin gavs i fyra olika doseringar; 120 mg en gång om dagen på morgonen, 60 mg två gånger dagligen, 240 mg en gång om dagen på morgonen och 120 mg två gånger per dag. Klemastin gavs 2 mg två gånger dagligen och placebo två gånger dagligen. Behandlingen varade i fem dagar. Den femte dagen intogs alkohol i en mängd som gav BAK mellan 0,45 och 0,48 promille. Man testades 1,5 till 4 timmar efter intag av morgondosen dag 1, 4 och 5. Dag 5 testades man bara efter alkoholintaget. Körprestationen studerades i det vanliga holländska motorvägstestet (effektmaß sidolägesvariation). De psykomotoriska testerna utgjordes av Critical tracking, valreaktionstid och Sustained Attention.

Det visade sig att klemastin försämrade den laterala kontrollen såväl dag 1 som dag 4. Fexofenadin förorsakade däremot ingen prestationsförsämring. Jämförelse mellan dag 4 och dag 5 tyder på att alkoholintaget hade en prestationsförsämrande effekt. Emellertid gav intaget av läkemedel vid det tillfället ingen ytterligare försämring.

Weiler m.fl. (2000). Effekter på körprestation av fexofenadin (andra generationens antihistamin), difenhydramin (första generationens antihistamin) och alkohol har studerats i Iowa Driving Simulator. Doserna var engångsdoser fexofenadin 60 mg, difenhydramin 50 mg, alkohol ca 1 promille eller placebo. Försökspersoner var 40 personer 25–44 år som samtliga led av hösnuva. Huvudsakliga effektmaß var: Coherence (hålla konstant avstånd till framförvarande fordon), minsta följavstånd, sidolägesvariation, avåkningar från det egna körfältet, reaktionstid på fordon som plötsligt svänger ut på vägen.

Man fann att man presterade bättre beträffande coherence i alkohol- och fexofenadin-betingelserna än när man intagit difenhydramin. Minsta följavstånd erhöles för alkohol. Lateral kontroll var sämre efter att man intagit alkohol eller difenhydramin än när man intagit fexofenadin. Reaktionstiden var längre i alkoholbetingelsen än i fexofenadin-betingelsen. Självrapporterad dåsighet gav ett liknande utfall vid jämförelse mellan betingelserna, men hade bara mycket låga samband med prestationsmåten.

Slutsats: Fexofenadin hade inga påtagliga effekter på körprestationen. När man intagit alkohol presterade man bra på primäruppgiften (coherence), men inte på den sekundära uppgiften (lateral kontroll). Därför var det totala körprestationen nedsatt. Efter intag av difenhydramin var prestationen sämst, sämre än för alkohol.

Vermeeren, Ramaekers och O'Hanlon (2002). Emedastin är en antihistamin för behandling av hösnuva. Syftet var att jämföra effekterna av det medlet i doseringarna 2 mg och 4 mg två gånger dagligen med cetirizin 10 mg en gång dagligen och med placebo och studerade hur upprepade intag av dessa medel interagerar med alkohol vad gäller effekter på körprestation (sidolägesvariation vid verklig bilkörning på motorväg). Varje behandling gavs till 19 friska försökspersoner (nio män, 10 kvinnor; 21–45 år) i en design med upprepad mätning. Körprestationen mättes efter intag av morgondosen dag 1, 4 och 5. Alkoholdosen (gav omkring 0,5 promille) intogs före körningen dag 5. Båda emedastin-doserna försämrade körprestationen vid varje mättillfälle. Effekten av cetirizin var mindre. Den var signifikant när resultaten över testtillfällena slogs samman, men inte när varje mättillfälle analyserades separat. Kvinnorna blev mer påverkade än männen av båda preparaten. Alkoholen gav liknande prestationsförsämring i de olika betingelserna. Försökspersonerna kunde subjektivt bara skilja mellan dåsigheten förorsakad av medlet och placebo vid den första dosen emedastin 4 mg.

Slutsatsen dras att emedastin i doserna 2 mg och 4 mg två gånger dagligen är sederande och ger försämrad körprestation.

Potter, Schepers och van Niekerk (2003). Syftet var att utvärdera effekten av fexofenadin 180 mg (antihistamin som används mot hösnuva) på körbeteende, beslutsfattande och reaktionstid. I ett standardiserat "BMW advanced driving test" (Skidpan test, Pretoria, Sydafrika) och Vienna Psychomotor Test System deltog 259 försökspersoner. De delades in i två grupper där den ena fick fexofenadin och den andra placebo. Samtliga testades före intag av medlet och 2,6 timmar efter intaget. Resultatet blev att inga skillnader kunde påvisas mellan det aktiva preparatet och placebo.

Verster m.fl. (2003). Syftet var att undersöka effekter av två antihistaminer, det nya preparatet levocetirizin och första generationens difenhydramin, på körförmågan i normal trafik. I försöket deltog 48 friska försökspersoner. Designen var upprepad mätning. Medlet intogs i doseringen levocetirizin 5 mg, difenhydramin 50 mg och placebo en gång dagligen under fyra dagar. Testkörningen ägde rum 1,5 timme efter intaget dag 1 och dag 4. Försökspersonerna var instruerade att hålla ett konstant sidoläge och hålla en jämn hastighet av 95 km/h.

Det visade sig att sidolägesvariationen efter levocetirizin var ungefär lika stor som i placebobetingelsen. Difenhydramin hade däremot effekter vid båda testtillfällena. Dag 1 låg konfidensintervallet för sidolägesvariationen (skillnad i förhållande till placebo) delvis över den man funnit för alkohol 0,5 promille (+2,6 cm), vilket man tolkar som en kliniskt relevant försämring. Dag 4 var försämringen mera måttlig. Slutsatsen dras att i motsats till difenhydramin var körprestationen inte nämnvärt påverkad av levocetirizin 5 mg en gång dagligen.

Ridout m.fl. (2003). Syftet var att undersöka de akuta effekterna av fexofenadin 180 mg dels ensamt, dels tillsammans med en alkoholdos, på subjektivt upplevd sedation och på ett laborietestbatteri (subjektiv skattning av dåsighet, Critical flicker fusion, valreaktionstid) samt bromsreaktionstid på ett körtest. Jämförelser gjordes med hydroxizin 50 mg och placebo, såväl ensamt som i kombination med alkohol (0,43–0,50 promille). I försöket deltog 18 friska män. Testning genomfördes 1 timme, 3 timmar efter och 5 timmar efter intag av medlet. Fexofenadin med eller utan alkohol hade ingen effekt vare sig upplevelsemässigt eller på prestationsmåten. Däremot hade hydroxizin effekter på upplevd dåsighet, Critical flicker fusion och reaktionstid. Effekterna av hydroxizin förstärktes vid alkoholpåverkan. Däremot erhöles inga effekter på bromsreaktionstid, vilket sannolikt har att göra med stora variationer under försöket i yttre väderbetingelser. Man drar slutsatsen att fexofenadin 180 mg inte hade några negativa effekter vare sig upplevelsemässigt eller prestationsmässigt. Inte heller kombinationen fexofenadin x alkohol gav någon prestationsförsämring.

Vuurman m.fl. (2004). Första generationens antihistaminer (t.ex. difenhydramin) är sederande och innebär potentiell risk för dem som kör bil. Desloratadin är ett nyare preparat som inte är sederande vid terapeutiska doser och bör inte påverka körprestation eller psykomotorisk prestation. Syftet med studien var att jämföra effekter av desloratadin med difenhydramin och placebo hos friska försökspersoner på det standardiserade motorvägstestet (effektmaßt sidolägesvariation och hastighetsvariation vid körning på motorväg samt bromsreaktionstid och variation i avståndet till framförvarande bil vid car following) samt på konventionella laborietester. Det var 10 män och 8 kvinnor som var försökspersoner. Designen var upprepad mätning. Deltagarna fick enkeldoser av desloratadin 5 mg, difenhydramin 50 mg eller placebo. Två timmar efter intaget startade testsessionen. Inga skillnader mellan desloratadin och placebo noterades beträffande sidolägesvariation eller hastighetsvariation. Däremot var både sidolägesvariationen och hastighetsvariationen förhöjd i difenhydraminbetingelsen.

Bromsreaktionstiden var också längre för difenhydramin än i de andra två betingelserna, men ingen skillnad mellan desloratadin och placebo förelåg. Avståndsvariationen till framförvarande fordon påverkades inte av behandlingarna. På två av laborietesterna förelåg effekter av medicineringen – Stanford Sleepiness Scale, Delad uppmärksamhet – difenhydramin avvek från desloratadin och placebo men ingen skillnad noterades mellan de två sistnämnda betingelserna. Sambandet mellan sidolägesvariation och prestationen på laborietesterna var i allmänhet icke-signifikant, åter igen med två undantag; delad uppmärksamhet ($r=0,64$) och Stanford Sleepiness Scale ($r=0,69$). Slutsats: Desloratadin i terapeutisk dosering försämrar inte körprestationen.

Verster och Volkerts (2004). Här görs en sammanfattning av erhållna resultat beträffande effekter av antihistaminer i det holländska körtestet i verklig trafik. Första generationens antihistaminer ger prestationsförsämring både efter en engångsdos (triprolidin, difenhydramin, klemastin, dexklorfeniramin) och vid upprepade intag under fyra dagar (triprolidin, difenhydramin, klemastin, terfenadin). Viss toleransutveckling sker, men körförmågan kan fortfarande vara nedsatt. Andra generationens antihistaminer kan också ge försämrad körprestation (cetirizin, mizolastin, acrivastin, emedastin, mequitazin), men utfallet är beroende på dosering, kön, tid mellan intag och testning. Tolerans utvecklas efter 4–5 dagar, men försämringen har inte helt upphört. Tredje generationens antihistaminer (fexofenadin, levoceterizin) ger däremot ingen försämrad körprestation vare sig efter engångsdos eller vid upprepad behandling. Man bör dock notera att endast en av de genomgångna studierna använde patienter i behov av behandling.

Moskowitz och Wilkinson (2004). Man gjorde en översikt av litteratur rörande effekter av antihistaminer på körrelaterade prestationer och 130 publikationer från 1998 eller tidigare inkluderades.

Man inleder genomgången med en kritisk granskning av de epidemiologiska studier som gjorts av drogers effekter på trafiksäkerheten. Man påpekar bl.a. att det är stora svårigheter att i culpability-analyser kompensera för att man saknar en adekvat kontrollgrupp, framför allt beroende på mycket ofullständiga uppgifter beträffande andra faktorer som är relaterade till olycksinblandning. Epidemiologiska studier med kända populationer med verifierbar droganvändning borde kunna ge mer tillförlitlig information än studier som börjar med förare som skadats eller dödats i trafiken.

Epidemiologiska studier med första generationens antihistaminer tyder på en vis riskökning förorsakad av användning av antihistaminer. Med tanke på begränsningarna med dessa studier måste den experimentella metoden ses som den huvudsakliga metoden när man vill studera det direkta sambandet mellan droganvändning och aktuell körförmåga.

I genomgången har man delat in de använda preparaten i två grupper, första- respektive andra generationens antihistaminer. Till den första generationen hör klorfeniramin, klemastin, difenhydramin, hydroxyzin och triprolidin. Till den andra generationen hör astemizol, cetirizin, fexofenadin, loratadin och terfenadin.

Man drar slutsatsen att det finns visst men osäkert stöd från den epidemiologiska litteraturen för ett samband mellan antihistaminanvändning och olycksinblandning. Huvudsakligen har dessa studier gjorts på första generationens antihistaminer, varför fler studier behövs med de nyare preparaten. Från den experimentella litteraturen är däremot stödet starkt för att första generationens antihistaminer förorsakar prestationsförsämring och subjektiva upplevelser av sedation. Andra generationens antihistaminer ger mindre biverkningar. Även dessa kan dock ge sedation och prestationsförsämring i vissa fall och hos vissa individer. Inom båda grupperna (första- respektive andra generationen)

finns betydande variation mellan olika preparat vad gäller effekter på prestation och subjektiva effekter.

De flesta studier gäller effekter av engångsdoser, vilket är en brist då många tar antihistaminer under längre tid. Man har dock funnit tecken på viss toleransutveckling för första generationens antihistaminer. För andra generationens antihistaminer har man funnit såväl prestationsförsämring som frånvaro av effekt vid upprepad dosering. Detta behöver undersökas mer i detalj. En annan fråga som är otillräckligt utredd är effekter hos äldre.

Theunissen m.fl. (2004). Mequitazin, en s.k. icke-sederande andra generationens antihistamin har jämförts med två väletablerade antihistaminer, en första generationens antihistamin (dexklorfeniramin) och en andra generationens antihistamin (cetirizin), i ett försök med verklig bilkörning, laborietester och subjektiva mått. Preparaten gavs i engångsdoser till 18 friska försökspersoner i följande doseringar: Mequitazin 5, 10, 15 mg, cetirizin 10 mg samt dexklorfeniramin 6 mg. Man förväntade sig att mequitazin inte skulle vara helt fritt från sedativa effekter utan att en svag och dosrelaterad effekt skulle påvisas. Resultatet på bilkörningsuppgiften blev, som väntat, att dexklorfeniramin gav ökad SDLP (sidolägesvariation) och att SDLP ökade lineärt med stigande dos mequitazin. På lab-testerna erhöles effekter på delad uppmärksamhet, reaktionstiden förlängdes av mequitazin 15 mg. Även här förelåg ett lineärt samband mellan dos och effekt för mequitazin. För subjektiva mått visade det sig att alertness sänktes av dexklorfeniramin. Man konstaterar att effekterna av mequitazin är jämförbara med andra icke-sederande andra generationens antihistaminer, dvs. negativa effekter saknas i stort sett vid läge doser men blir tydliga vid högre doser. Cetirizin hade inga negativa effekter.

Theunissen, Vermeeren och Ramaekers (2006). Samma preparat studerades i ytterligare ett försök med samma testbatteri men i annan dosering. Här gav man 18 friska försökspersoner mequitazin 10 mg en gång dagligen, cetirizin 10 mg en gång dagligen och dexklorfeniramin 6 mg två gånger dagligen under åtta dagar i en design med upprepad mätning. Första dagen ökade SDLP med ca 2 cm som effekt av dexklorfeniraminintaget och ökade med 2,5 cm efter intag av mequitazin. Efter åtta dagar förelåg inte längre några effekter. Cetirizin hade inga negativa effekter.

Tashiro m.fl. (2005). I en studie med friska försökspersoner analyserades effekter av två antihistaminer, fexofenadin 120 mg och hydroxyzin 30 mg på bromsreaktionstid under verklig bilkörning. Man jämförde effekterna av preparaten under flera betingelser. En av dessa var där man endast körde och hade att reagera så snabbt som möjligt när en lampa tändes på motorhuven. I tre betingelser förekom dessutom användning av mobiltelefon (hands-free) av varierande komplexitet. När man bara körde förelåg inga effekter av medicineringen. Vid mobiltelefonanvändning var emellertid bromsreaktionstiden påtagligt förlängd för hydroxyzin medan inga effekter erhöles för fexofenadin.

3.3.4 Smärtstillande medel

Galski, Williams och Ehle (2000). En pilotstudie gjordes beträffande effekter av medicinering med opioider på körförmågan hos 16 patienter som led av ihållande svåra smärttillstånd. Samtliga använde någon långtidsverkande opioid, t.ex. morfin eller transdermal fentanyl (plåster) motsvarande 30 mg morfin eller högre. Jämförelser gjordes med två grupper av hjärnskadade patienter, en som efter rehabilitering klarat ett körtest (n=162) och en grupp som inte klarat sig på körtestet (n=165). De testades på ett testbatteri med psykometriska tester (visuell avsökning, uppmärksamhet, informations-

bearbetning) och i en Doron L225 körimulator. Man fann bara små skillnader mellan opioidgruppen och den grupp hjärnskadade som klarat körprovet. Den grupp hjärnskadade som inte klarat körprovet presterade dock sämre än de övriga. Man drar den försiktiga slutsatsen att behandling med opioider för svår smärta inte tycks ge försämrad körprestation. Man betonar dock de metodologiska svagheter med studien, framför allt att validiteten hos de använda testmetoderna kan ifrågasättas, att opioidgruppen var alltför liten, att viktiga kontrollgrupper saknades (t.ex. friska eller smärtpatienter som inte använde opioider) och dålig kontroll över andra faktorer än opioider som kan påverka körprestationen.

Lenné m.fl. (2003). Man gjorde jämförelser mellan olika substitutionsbehandlingar av heroinberoende personer vad gäller påverkan vid simulerad bilkörning. Personerna indelades slumpmässigt i tre jämförelsegrupper och behandlades under en 3-månadersperiod. En grupp (n=10) behandlades med metadon, en annan med LAAM (acetylmetadol) (n=13) och den tredje med buprenorfin (n=11). Man gjorde också jämförelser med en åldersmatchad kontrollgrupp som inte var droganvändare (n=21). De testades också med och utan alkohol (ca 0,5 promille). Man fann att alkoholen hade en prestationsnedsättande effekt på samtliga effektmått – ökad sidolägesvariation, ökad hastighetsvariation, ökad styrvinkelvariation och förlängd reaktionstid på en samtidig uppgift. Däremot fann man inga skillnader mellan de fyra jämförelsegrupperna. Man drar slutsatsen att personer som stabiliserats på en substitutionsbehandling med metadon, LAAM eller buprenorfin inte är nedsatta vad gäller körprestation. Man vet emellertid väldigt litet om hur läget är under de första dagarna eller veckorna efter insatt behandling.

Menefee m.fl. (2004). Tjugosju patienter med kronisk smärta som medicinerade med motsvarande lägre dos än 15 mg oxykodon sattes på en två månaders behandling med transdermal (plåsterapplicerad) fentanyl. Effekterna på simulerad bilkörning (Doron L-350 simulator) och på kognitiv prestation och balans analyserades. De testades före och efter att ha stabiliserats på fentanyl, 23 av försökspersonerna fullföljde studien. Man fann inga skillnader före-efter beträffande simulerad bilkörning. Däremot förelåg en förbättring över tid för spårning, minne och uppmärksamhet. I övrigt förelåg inga skillnader före-efter behandlingen med fentanyl. Man betraktar studien som en pilotstudie och vidare studier i ämnet rekommenderas.

Byas-Smith m.fl. (2005). Man studerade psykomotorisk prestation och körföråga hos patienter med kroniska smärtor som kontrollerades med smärtstillande medel av opioidtyp i jämförelse med friska personer. Deltagarnas körprestation utvärderades vid körning i stadsmiljö med den egna bilen. De testades dessutom på två laborietester – Test of Variables of Attention respektive Digit Symbol Substitution Test. Jämförelser gjordes mellan tre grupper – personer med ihållande smärta som behandlades med opioida läkemedel (n=21), personer med ihållande smärta men som inte medicinerade för detta (n=11) samt en frisk normalgrupp (n=50). En enda skillnad mellan grupperna erhöles, prestationen beträffande Digit Symbol Substitution var bättre hos normalgruppen än hos de två patientgrupperna. Man drar slutsatsen att smärtpatienter under opioidbehandling är kapabla att köra bil ett säkert sätt. Det är dock tänkbart att en betydande andel av dessa patienter kan ha försämrad psykomotorisk prestationsförmåga, vilket skulle kunna öka risken för olycka. Något absolut förbud att köra bil hos denna patientgrupp motsägs av dessa resultat.

3.3.5 Antiepileptika

Ramaekers m.fl. (2002). Man studerade effekter av antiepileptika på körprestationen hos en grupp friska försökspersoner. I en design med upprepad mätning medicinerade de under 15 dagar med antingen karbamazepin (äldre läkemedel som funnits tillgängligt sedan 1960-talet) eller remacemid (nyare läkemedel) med placebokontroll. Doseringen inleddes med 75 mg dagligen (remacemid) och 100 mg dagligen (karbamazepin) och stegrades till ett max mellan dag 9 och dag 12 (200 mg tre gånger dagligen för båda preparaten) för att gå ned igen mot slutet av behandlingen, remacemid 75 mg respektive karbamazepin 100 mg dag 15. Man använde sig av det holländska motorvägstestet inklusive car following. Testning ägde rum dag 8, 10 och 12. Man fann att det nyare medlet inte hade några effekter på körprestationen, medan karbamazepin gav ökad sidolägesvariation under hela behandlingen och försämrad hastighetsanpassning dag 8. Dessa effekter var av liknande storlek som för alkohol 0,5 promille. Slutsats: Karbamazepin vid de studerade doserna kan ge en viss prestationsnedsättning med konsekvensen att epilepsipatienter får förhöjd olycksrisk. Däremot påverkas inte körprestationen av remacemid vid de studerade doserna.

3.3.6 Neuroleptika

Soyka m.fl. (2005). Artikelns summerar resultaten av studier av körförmågan hos personer som lider av schizofreni och effekter av medicinering hos dessa, vilken består av olika typer av neuroleptika. Bara ett fåtal studier har gjorts. Några studier finns gjorda där man använt sig av laboratorietester, men bara två där man använt enkla typer av körsimulatorer. Inga studier finns dokumenterade där man studerat effekter i verklig bilkörning. Man sammanfattar: De få experimentella studier som gjorts av körförmågan hos schizofrenipatienter, behandlade med neuroleptika, har använt en ”naturalistisk” approach. Ingen har använt randomiserad design. I studier med kontrollgrupp har schizofrenipatienter som grupp presterat betydligt sämre än friska kontrollpersoner. I några studier har patienter som behandlats med nyare (s.k. atypiska) neuroleptika uppvisat mindre nedsättning än patienter som använt konventionella (typiska) neuroleptika. De två simulatorstudier som gjorts visade att patientgruppen presterade sämre än en kontrollgrupp beträffande körprestation och reaktionstid på ett rödljus (Wylie, Thompson och Wildgust, 1993) samt körde långsammare, korsade mittlinjen oftare och råkade oftare ut för olyckor än kontrollpersonerna (St Germain m.fl., 2005). Fler kliniska och experimentella studier behövs. Variabler som man behöver ta i beaktande i framtida studier är bl.a. effekter av olika medicineringar, doseringar, effekter av andra mediciner som intas samtidigt, psykopatologiska tillstånd och sjukdomens varaktighet.

3.3.7 Stimulantia

Ramaekers och Kuypers (2004). Man jämförde effekter av exstacy (MDMA 75 mg) med metylfenidat 20 mg – ett receptbelagt centralstimulerande amfetamin-liknande läkemedel som används för behandling av ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) – i verklig bilkörning. Försökspersoner var 18 exstacy-användare i en design med upprepad mätning. Körtestet ägde rum dels 3–5 timmar efter drogintaget, dels 24 timmar senare. Man fann att båda drogerna vid det första testtillfället gav minskad sidolägesvariation med omkring 2 cm, dvs. en prestationsförbättring. Car following påverkades bara av exstacy. Här fann man vid det första testtillfället att man överreagerade på inbromsningar av framförvarande fordon, dvs. en prestationsförsämring.

Dagen efter förelåg emellertid inte längre några effekter prestationsmässigt. Däremot rapporterade man ökad trötthet och sänkt vitalitet dagen efter intag av exstacy. Slutsatsen dras att exstacy har aktiverande eller stimulerande egenskaper som kan ge prestationsförbättring för vissa aspekter av köruppgiften men ge prestationsförsämring på andra aspekter.

Cox m.fl. (2000). Man studerade effekter på körprestation av metylfenidat hos sju unga män med ADHD. Jämförelser gjordes med sex män av liknande ålder och skolbakgrund som inte led av ADHD. Båda grupperna testades dels 1,5 timme efter intag av metylfenidat i pillerform, dels efter intag av placebo. Försöket gjordes i en Atari Research Driving Simulator. ADHD-gruppen hade tidigare använt medlet, men inte under det senaste halvåret. Effektmått var ett samlat prestationsmått, Impaired Driving Score. Resultatet blev att körprestationen hos ADHD-gruppen under placebobetingsen var sämre än hos kontrollgruppen. Efter intag av metylfenidat var skillnaden mellan grupperna betydligt mindre och inte längre signifikant. ADHD-gruppen blev klart förbättrad av behandlingen. Upplevelsemässigt skattade ADHD-gruppen sämre körprestation än kontrollgruppen i placebobetingsen, medan det inte längre förelåg någon skillnad mellan grupperna när man intagit metylfenidat. Resultatet tolkas som att personer med ADHD bör ha nytta av att inta stimulantia i samband med bilkörning.

Cox m.fl. (2004). Tolv unga män med ADHD testades i verklig bilkörning dels efter intag av metylfenidat (1 mg/kg i controlled release-form), dels när man inte intog medlet. Körprestationen under ett 45 minuters körpass i varierande trafikmiljöer skattades av en medåkande bedömare på två variabler, impulsiva fel och ouppmärksamhetsfel. Bedömningarna visade att impulsiva fel var sällsynta i båda betingelserna. Däremot var ouppmärksamhetsfel vanligare när man inte medicinerade. Man drar slutsatsen att metylfenidat i controlled release-form ger förbättrad körprestation hos unga män med ADHD. Speciellt får man en minskning av förarfel som beror på bristande uppmärksamhet.

Silber et al. (2005). Effekter av dextroamfetamin (0,42 mg/kg kroppsvikt) studerades i simulerad bilkörning. Försökspersoner var 20 friska personer (10 män, 10 kvinnor) utan aktuella drogproblem. Samtliga hade dock provat på amfetamin tidigare. Samtliga deltagare testades vid två tillfällen dels 2 timmar efter intag av dextroamfetamin, dels 2 timmar efter intag av ett placebopreparat. Testkörningarna gjordes i en CyberCAR LITE driver training and evaluation simulator (Thoroughbred Technologies Pyt Ltd). Man körde både i tätort och på motorväg och 34 variabler analyserades. Var och en av variablerna motsvarade ett förarfel, såsom kollisioner, sladd, fortkörning, för långsam körning, för korta följavstånd, vinglig körning, långsam reaktion vid nödstopp, felaktig signalering. Varje variabelpoäng multiplicerades med en "loading factor" som motsvarade hur allvarligt felet var och alla justerade variabelpoäng summerades till en totalpoäng. Man hade förväntat sig en prestationsförbättring som effekt av medlet. Emellertid erhöles en generell prestationsförsämring efter intag av det aktiva medlet under simulerad dagsbetingelse. Kraftiga bidrag till denna försämring var felaktig signalering, rödljuskörning och långsamma reaktionstider. Hastigheten var dock lägre i dextroamfetaminbetingelsen under körning på motorväg när en kritisk situation uppträdde. I simulerad mörkerbetingelse förelåg inga effekter av medlet. Prestationsförsämringen i dagsljusbetingelsen tror man kan förklaras av "perceptual narrowing" ("tunnel-seende") som en effekt av den förhållandevis höga doseringen.

3.3.8 Narkosmedel

Sinclair, Chung och Smiley (2003) En pilotstudie gjordes där man studerade effekter av 30 min generell anestesi (propofol, desfluran, fentanyl) vid simulerad bilkörning (STISIM interactive driving simulator). Jämförelse gjordes med 0,8 promille alkohol och med ingen påverkan. Tolv friska försökspersoner medverkade i en randomiserad design med fyra försökspersoner per betingelse. Simulatortester gjordes 2, 3 och 4 timmar efter anestesi samt vid samma tidpunkter i övriga två betingelser. Effektmått var reaktionstid på en perifer signal, hastighet, kollisioner och lateral position. Man fann klara effekter av alkohol vid samtliga tre mätillfällen, men inga effekter av anestesi.

Chung m.fl. (2005). Man jämförde simulerad körprestation hos 20 patienter som undergick en knäoperation under generell anestesi (midazolam, propofol och fentanyl) med en matchad kontrollgrupp av 20 friska personer. Matchningsvariabler var kön, ålder, BMI och skattad sömnhet enligt Stanford Sleepiness Scale. Den opererade gruppen uppvisade sänkt vakenhet och försämrade körprestation såväl före, men mer uttalat 2 timmar efter operationen. Effekterna var dock försvunna 24 timmar senare. Patienter kan således köra bil på ett säkert sätt ett dygn efter anestesi.

3.4 Översikter

Ray m.fl. (1992). En snabbgenomgång görs av läkemedels effekter på trafiksäkerheten - såväl experimentella som epidemiologiska fynd beskrivs. Mediciner med effekter på CNS (centrala nervsystemet), inklusive bensodiazepiner, cykliska antidepressiva, antihistaminer, narkotiska analgetika och medel mot hypoglykemi (lågt blodsocker) kan ha negativa effekter på körprestationen. Effekter har påvisats för yngre förare och vissa av dessa mediciner har också kopplats till ökad trafikolycksrisk. Även om personer över 65 år ofta använder dessa preparat och är känsligare för CNS-effekter, finns inga direkta data som visar om dessa mediciner påverkar körsäkerheten i denna population. Det finns stora behov av forskning på området.

Ray, Thapa och Shorr (1993). Författarna sammanfattar vad man vet om effekter av olika slags läkemedel hos gamla personer. Vanligt använda medel bland gamla som kan ha negativa effekter i bilkörning inkluderar bensodiazepiner, antidepressiva medel, opioida analgetika, antihistaminer och antidiabetika.

Hundratals studier som gjorts med bensodiazepiner visar en dosrelaterad prestationsförsämring, såväl i olika laborietester som i simulerad eller verklig bilkörning. En kvälldos av ett sömnmedel med lång halveringstid kan ge påtaglig prestationsförsämring följande dag, medan en jämförbar dos med ett korttidsverkande medel ger mindre försämring. För en given dos blir de prestationsförsämrade effekterna större hos äldre. Man har i körtester bl.a. visat att diazepam 10 mg har en prestationsförsämrade effekt liknande den av alkohol 1 promille. Liknande effekter har man funnit dagen efter intag av det långtidsverkande flurazepam 30 mg. Det epidemiologiska stödet för sambandet mellan bensodiazepiner och körsäkerhet är mer begränsat. Hos yngre förare visar 3 av 4 studier på en ökad olycksrisk bland användarna. Studier av senare datum där även gamla inkluderats tyder likaledes på en ökad olycksrisk som effekt av dessa medel.

Andra lugnande medel eller sömnmedel kan också ha negativa effekter, speciellt gäller detta barbiturater. Buspiron, ett nyare lugnande medel med mycket små sedativa effekter, har bl.a. i simulerad bilkörning visat sig ha antingen ingen effekt alls eller effekter som är mindre än för bensodiazepiner. Zolpidem, ett nyare sömnmedel med

kort halveringstid, har visat sig ha negativa effekter akut men inte dagen efter vare sig hos yngre eller äldre personer – vilka dock studerats endast i ringa omfattning.

Enkeldoser av cykliska antidepressiva ger försämrad prestation hos friska försökspersoner bl.a. i verklig bilkörning. Vissa data tyder på att effekterna skulle vara större hos äldre personer. Nyare typer av antidepressiva medel har dock mycket små prestationsnedsättande effekter, även hos äldre. I en epidemiologisk studie har man uppskattat en mer än fördubblad relativ olycksrisk förknippad med användandet av cykliska antidepressiva. Risken ökade med stigande dosering.

Mindre potenta opioider, kodein och propoxyfen, ger sedation och viss dosrelaterad prestationsförsämring. I simulerad bilkörning med unga förare har en engångsdos kodein 50 mg gett ökat antal avåknningar och kollisioner. Mer potenta opioider har kraftigare effekter. Effekter hos äldre har dock inte studerats. I de få epidemiologiska studier som gjorts har man inte kunnat visa på någon förhöjd olycksrisk relaterat till opioider. Fler studier av opioider behövs.

Sederande antihistaminer ger prestationsförsämring, såväl på laborietester som i simulerad eller verklig bilkörning. Icke-sederande antihistaminer ger dock ingen prestationsförsämring. I en epidemiologisk studie med äldre förare fann man ingen påtaglig riskökning förknippad med användandet av antihistaminer.

Ramaekers (1998). Författaren diskuterar begreppet "behavioural toxicity", vilket används för att beskriva de biverkningar som kan förekomma vid användning av olika typer av läkemedel. Det kanske starkaste stödet erhålls från epidemiologiska undersökningar.

Ray, Fought och Decker (1992) visade att bensodiazepiner och tricykliska antidepressiva (TCA), men inte opioida analgetika och antihistaminer, var associerade med ökad risk för inblandning i trafikolyckor hos äldre förare. Leveille m.fl. (1994) kunde inte upprepa dessa resultat för bensodiazepiner och opioider. De motsatta resultaten är lätt att förklara. Ray exkluderade användare av bensodiazepinhypnotika (sömnmedel) och koncentrerade sig på användare av lugnande medel, medan nästan samtliga bensodiazepinanvändare hos Leveille använde sömnmedel, speciellt det korttidsverkande triazolam med mycket små dagen-efter-effekter. Vad gäller opioider inkluderade Leveille hostmediciner som innehöll kodein, medan dessa uteslöts i Ray-studien.

Neutel (1995) beräknade den relativa risken (RR) att bli inblandad i en trafikolycka som funktion av tid sedan första förskrivningen av lugnande medel och sömnmedel av bensodiazepintyp. Hon fann att den relativa risken var störst i början men avtog med tiden som en effekt av toleransutveckling. Neutel beskrev i en annan artikel att under tre veckor efter en första förskrivning var flurazepam användare 5 ggr och användare av triazolam, diazepam och lorazepam 3 ggr överrepresenterade i trafikolyckor (RR).

Även resultat från experimentella studier stöder antagandet om behavioural toxicity. Bensodiazepiner har både hos friska frivilliga och hos patienter oftast visat sig ge kraftig försämring på tester som mäter psykomotorisk prestation. Den praktiska betydelsen av denna försämring har visats i en lång rad studier av bilkörning på allmän väg, där sidolägesvariation varit huvudmålet. Körprestationen försämras på ett dosrelaterat sätt, både hos friska försökspersoner och hos patienter. Nyare lugnande medel som tagits fram är buspiron, cyklopyrolloner (t.ex. zopiklon, suriklon) och imidazopyridiner (t.ex. alpidem). Med undantag för buspiron har emellertid även dessa nyare medel liknande prestationsnedsättande effekter som bensodiazepiner.

De önskade effekterna av tricykliska antidepressiva minskar påtagligt efter en-tre veckors behandling. Detta gäller både patienter och friska personer. Vissa kvardröjande effekter får man dock räkna med. De nyaste typerna av antidepressiva medel, RIMA-preparat (moklobemid, befloxaton), SSRI-preparat och venlafaxin, har betydligt mindre negativa effekter prestationsmässigt, bl.a. i bilkörning. Man har dock sett att vakenhetsnivån kan gå ner över en 2–3-veckors behandling med venlafaxin eller fluoxetin, vilket kan tolkas som en effekt av ackumulation över tid.

Fenotiaziner, såsom tioridazin och klorpromazin, har använts för behandling av schizofreni. De flesta ger kraftig sedation och koncentrationssvårigheter, trötthet och sömnhet. Dessa preparat har i stort sett ersatts av mer selektiva och potenta dopaminerga droger såsom haloperidol. Dessa ger mindre sedation än de tidigare preparaten. Den första substituerade benzamiden, sulprid, ger bara måttlig nedsättning av psykomotorisk och kognitiv prestation. Terapeutiska doser av dess efterföljare (remoxiprid, amisulprid) ger visserligen försämrade psykomotorisk prestation hos friska försökspersoner, men oftast i mindre grad än subterapeutiska doser av klorpromazin eller haloperidol. Effekter på bilkörning är i stort sett okända.

Första generationens antihistaminer (difenhydramin, triprolidin, elemastin, klorfeniramin) ger sömnhet och nedsatt prestation på kognitiva och psykomotoriska tester och på bilkörning hos friska försökspersoner. Andra generationens antihistaminer, som korsar blod-hjärna-barriären långsammare än föregångarna, har mindre negativa effekter. Effekterna beror på vilken drog man studerar och på dosering och varaktigheten i behandlingen. Flera av dessa preparat (akrivastin, cetirizin, mizolastin) har små effekter vid terapeutisk dosering. Andra (ebastin, fexofenadin, loratidin, terfenadin) har inga negativa effekter vid terapeutisk dosering men vid dubbel dos har effekter påvisats.

Även andra typer av läkemedel kan ha negativa beteendeeffekter. Betablockerare kan t.ex. ge depression och trötthet, sömnhet och yrsel.

Behrendorff (1999). Huvudresultat från internationella studier av drogförekomst i trafiken går kortfattat igenom. I en översikt av de Gier (1995) drogs en rad slutsatser beträffande situationen i åtta europeiska länder, bl.a. Sverige och Danmark. Enligt denna använde ca 10 % av befolkningen psykoaktiva droger minst en gång per år, 5 % använde illegala droger och 2 % missbrukade legala droger.

Man fann två roadside surveys, en från Australien (Starmer m.fl., 1997) och Tyskland (Krüger m.fl., 1995). Båda använde salivprover och fann liknande resultat. Av bilförarna hade 1 % använt illegala droger, framför allt cannabis eller stimulantia och 4 % hade intagit legala preparat, framför allt stimulantia, sömnmedel eller lugnande medel, eller droger utan negativa effekter.

I några studier intervjuades förare vid rastplatser eller akutmottagningar. Svaren visade att 5–10 % medgav användning av ”riskabla” droger, framför allt bensodiazepiner och 3–5 % medgav användning av illegala droger, framför allt cannabis eller amfetamin.

Ett antal studier redovisar förekomst av droger hos svårt skadade eller dödade förare eller andra trafikanter. Droger (legala, illegala) förekom hos 9–25 % av de dödade förarna och hos 7–16 % av de dödade trafikanterna. Hos 7–56 % förekom droger antingen enbart eller tillsammans med alkohol. Trots stora skillnader mellan länder visar alla analyser att såväl legala som illegala droger förekommer hos skadade eller dödade trafikanter, ofta tillsammans med alkohol. I Storbritannien hade andelen dödade förare som testades positivt för droger nått samma nivå som för alkohol, 22 %. Vad gäller de vanligast förekommande drogerna finns stora skillnader mellan länder i de

olika studierna. Detta kan bero på att studierna görs på olika sätt, man kan också spegla nationella skillnader beträffande droganvändning. Ett urval av litteraturen visar följande drogförekomst: bensodiazepiner 3–67 %, cannabis 6–48 %, kokain 5–45 %, opiater 3–28 % amfetamin 1–8 %. Alkohol var dock vanligare än droger.

Beräkningar av olycksrisker tyder på att risken att dödas ökar påtagligt för drogpåverkade förare, speciellt vid samtidig förekomst av drog och alkohol. Särskild risk tycks föreligga vid bensodiazepinanvändning (Neutel, 1995; Oster m.fl., 1990).

Danska studier uppvisar liknande tendenser som studier från andra länder. Droger, speciellt bensodiazepiner, cannabis, heroin och amfetamin, hade blivit vanligare hos förare som skadats i olyckor eller åkt fast för påverkad körning (utveckling mellan 1989 och 1995).

Mørland (2000). Här görs en sammanfattning av funna resultat vad gäller droger och trafik. Sex grupper av droger har studerats med experimentella och epidemiologiska metoder i en omfattning som medger vissa slutsatser vad gäller effekter på trafiksäkerheten. Dessa är bensodiazepiner och besläktade preparat, cannabis, opioider, amfetamin och besläktade preparat, antihistaminer och antidepressiva medel.

Bensodiazepiner: En stor mängd experimentella studier har gjorts. Vid en genomgång av dessa finner man ett nära lineärt samband mellan dos/serum-koncentrationer och prestationsförsämring för en mängd preparat; diazepam, nitrazepam, triazolam, temazepam, flunitrazepam, flurazepam, alprazolam, bromazepam, oxazepam och lorazepam. Det finns dock klara skillnader mellan individer vad gäller reaktionen på en viss serumkoncentration. I försök med simulerad bilkörning erhålls prestationsförsämringar. I verklig bilkörning har vissa bensodiazepiner och zopiklon gett ökad sidolägesvariation. Vissa bensodiazepiner använda som sömnmedel har gett prestationsförsämring i nivå med den som föreligger för alkohol 0,5–1 promille. Vissa preparat ger större prestationsnedsättning än andra. Huvudintrycket är emellertid att alla bensodiazepiner kan ge prestationsförsämring på de flesta effektmått. Effekterna tycks förstärkas vid samtidig alkoholpåverkan. Man har antagit att oroliga patienter skulle förbättra sin körprestation vid bensodiazepinbehandling. Det finns dock minst tre studier som visar att detta inte behöver vara fallet.

Epidemiologiska studier: 12 studier beskrivs där man försökt beräkna olycksrisker som effekt av bensodiazepinintag. Samtliga var väl utförda. I 10 av dessa fann man att bensodiazepinanvändning var associerad med ökad olycksrisk. Riskökningen var inte alltid stor, men i flera studier fann man ökad risk vid stigande bensodiazepindoser. I ett par fall fann man även att yngre användare var mer utsatta än äldre, risken var störst i början av behandlingen, risken var större för långtidsverkande preparat och risken ökade vid samtidig alkoholanvändning. Det samlade resultatet ger, enligt författaren, starkt stöd för antagandet om bensodiazepiners roll i trafikolyckor.

Författaren hävdar att terapeutisk användning av bensodiazepiner utgör en klar olycksrisk, vilken förmodligen är betydligt högre vid missbruk. Förekomsten av bensodiazepiner i förarpopulationen, bland förare misstänkta för påverkad körning och bland förare inblandade i allvarliga trafikolyckor tyder på att bensodiazepiner representerar ett kvantitativt stort trafiksäkerhetsproblem i många länder.

Opioider (alla preparat med morfinliknande aktivitet): I experimentella studier har man funnit att opioider kan ge prestationsförsämring, men denna beror på vilken opioid man testar, på dosering, på vilken population man studerar och på hur länge man använder medlet. Prestationsnedsättningen hos friska försökspersoner gäller särskilt psykomoto-

risk prestation, och inte så mycket kognitiv prestation, dvs. beteendet tenderade att bli långsammare men inte mer felaktigt. Dos-effekt-samband har visats för olika opioider hos friska försökspersoner. De flesta studier gäller terapeutisk dosering. Få studier har gjorts på missbrukargrupper. Kunskapen beträffande eventuella samband mellan serumkoncentrationer och effekter är dock bristfällig. I studier med friska försökspersoner har man funnit att bufrenorfin och pentazokin gav större försämring än morfin. Alkohol orsakade i en studie förstärkt effekt av kodein i simulerad bilkörning.

Epidemiologiska studier: I en studie beräknades den relativa risken för gamla förare som använde opioider att skadas i trafikolyckor till 1,8.

Författaren menar att användning av opioider utgör en olycksrisk, åtminstone hos personer som är ovana vid medlet och/eller använder höga doser.

Antihistaminer (används för behandling av bl.a. allergiska sjukdomar och åksjuka).

Experimentella studier: Äldre antihistaminer orsakar prestationsförsämring, i allmänhet på ett dosrelaterat sätt. Nyare antihistaminer har, med några undantag för höga doser, inga sådana effekter.

Epidemiologiska studier: Inga studier rapporterar förhöjd olycksrisk associerat med användandet av antihistaminer. Antihistaminanvändning tycks inte utgöra något viktigt trafiksäkerhetsproblem.

Antidepressiva medel: Experimentella studier: Äldre preparat (tri- och tetracykliska antidepressiva) har visat sig ge prestationsförsämring. Vid upprepad behandling har man funnit att prestationsförsämringen reduceras (både hos friska försökspersoner och hos patienter) och hos en del deprimerade patienter kunde prestationsförsämringen som effekt av depressionen minskas av cykliska antidepressiva. De moderna antidepressiva medlen tycks inte ha negativa effekter prestationsmässigt, utom i vissa fall med höga doser.

Epidemiologiska studier: I några studier har man beräknat förhöjd olycksrisk associerat med användningen av antidepressiva medel.

Författaren hävdar att användning av antidepressiva medel kan utgöra en olycksrisk, särskilt hos patienter som använt medlet bara en kort tid. Moderna antidepressiva medel representerar dock ingen påtaglig olycksrisk. Antidepressiva medel tycks inte förekomma i trafiken i tillräcklig omfattning för att kunna utgöra någon påtaglig trafiksäkerhetsrisk, möjligen med undantag för några få länder.

Huvudproblemet med drogpåverkad körning i USA och Europa har att göra med bensodiazepiner och liknande preparat, opioider och illegala droger som cannabis, amfetamin, kokain och andra stimulantia. Samtidig användning av mer än en drog är vanligt förekommande.

Författaren drar slutsatsen att det finns uppenbara luckor i vårt vetande beträffande vissa medicinska droger, drogkombinationer och trafiksäkerhet. Det finns behov av utveckling av experimentella metoder och att göra experimentella studier som kan visas vara relevanta för kritiska aspekter vid planering och genomförande av bilkörningsuppgiften och som kan registrera beteenden som är kritiska vid uppkomsten av trafikolyckor. Detta kräver samarbete mellan forskare med vitt skilda kunskaper och erfarenheter. Mer kunskaper behövs vad gäller terapeutiska drogers betydelse för trafiksäkerheten. Vad gäller epidemiologi skulle två typer vara speciellt intressanta. Randomiserade försök med patienter som behandlas med läkemedel med liknande terapeutisk effekt men med oklar och möjligen skilda effekter på olycksrisken skulle kunna genomföras. I sådana

epidemiologiska studier bör man screena de olycksdrabbade för droger och bestämma blodkoncentrationer, så att man kan utesluta effekter av andra medel eller missbruk av det studerade medlet. Den andra typen av studie är där man relaterar drogförekomst till orsaken eller skulden till olyckan. Vad gäller experimentella studier vore jämförelser mellan enkla tester som är lätta att administrera och mer komplexa tester eller testbatterier av stort värde. Field sobriety tests av olika slag bör utvärderas på misstänkta drograttfyllerister där resultat från olycksinblandade kan jämföras med ej olycksinblandade.

Christophersen (2002). De läkemedel som förefaller ha störst negativ effekt på trafik-säkerheten är bensodiazepiner. Ett problem när man beräknar olycksrisker är dock att förekomsten i den allmänna förarpopulationen är okänd med undantag för uppskattningar i Tyskland och Norge (ca 3–4 %). De flesta olycksstudier har visat att förekomsten är betydligt högre hos olycksförare. I vissa studier detekterade man bensodiazepiner hos 7–14 % av skadade förare och 41 % hos dödade förare. I en norsk studie var sambandet med olycksinblandning starkare för bensodiazepiner än för cannabis och amfetamin. Bland alla dödade och skadade förare mellan 1990 och 1999 i Norge påvisades bensodiazepiner hos 15 %. I flera studier där man studerat samband med bedömd skuld till olyckan har man påvisat förhöjd olycksrisk för bensodiazepiner. Olyckskvoten har beräknats till 2,5–3,9.

Ökad olycksrisk har också visats för andra läkemedel, t.ex. opioider, första generationens antihistaminer, muskelavslappande medel och barbiturater. Dock tycks förekomsten bland olycksförare och drograttfyllerimisstänkta vara betydligt lägre än för bensodiazepiner. För opiater finner man prevalenssiffror mellan 1 % och 4 %. Cykliska antidepressiva medel, som har hög användning, är däremot sällsynta hos olycksförare.

Vingilis och Macdonald (2002). Författarna gör en översikt beträffande tre droggrupper och trafikolyckor. Drog-grupperna är medel med lugnande/sövande effekter (CNS depressants – bensodiazepiner, opiater etc.), stimulantia (amfetamin, kokain etc.) och hallucinogener (LSD, meskalin etc.). Laboratoriestudier har visat att hallucinogener och bensodiazepiner ger prestationsförsämring, medan resultatet för metadon (opiat) är blandat och stimulantia kan ge prestationsförbättring. Det epidemiologiska stödet vad gäller drogers roll som olycksfaktorer är i det stora hela oklart. Men sammantaget (experimentella och epidemiologiska data) kan man dra några preliminära slutsatser. Cannabis är den vanligast illegala drogen i de flesta industrialiserade länder. Även om experimentella studier har visat på måttlig prestationsförsämring, har man inte funnit något stöd i epidemiologiska studier för att cannabis skulle ha någon nämnvärd inverkan på olyckor. Detta kan sannolikt förklaras på två sätt. Förare under inverkan av cannabis kör inte gärna bil. Om man ändå kör bil, kör man försiktigare genom att dra ned på farten och minskar på det sättet risken för olyckor. Stödet för bensodiazepiners roll som olycksfaktor är däremot mer övertygande. Experimentella studier visar prestationsförsämring och epidemiologiska studier visar att användare löper upp till sex gånger så stor risk att bli inblandade i trafikolyckor jämfört med personer som inte använder sådana preparat. Olycksrisken beror på typ av bensodiazepin, halveringstiden, och hur länge man använt drogen. För metadon är resultaten mer varierande och definitiva slutsatser kan inte dras. Stimulantia har i experimentella studier inte visat sig ha prestationsnedsättande effekter, utan kan tvärtom ge förbättrad prestation, speciellt på uppgifter som kräver uthållighet. Långvarig användning skulle dock kunna ge förändringar av personlighetsdrag och därigenom kunna ge förhöjd olycksrisk. Dessa droger kan vara vanebildande och utsättandet av drogen (användningen upphör) skulle kunna öka olycksrisken. Epidemiologiska studier har inte klart påvisat förhöjd olycksrisk för

stimulantia. Experimentella studier visar att hallucinogener ger prestationsförsämring, men inga epidemiologiska studier har visat någon förhöjd olycksrisk för dessa medel.

Braun och Christ (2002). Inom IMMORTAL-projektet gjordes en kortfattad litteraturöversikt över alkohol, droger och trafiksäkerhet. Man koncentrerar framställningen i huvudsak till europeiska studier.

- a. Drogförekomst vid vägkantsundersökningar: Få uppgifter finns beträffande droganvändningen hos allmänheten. En tysk (1992–1993) och en holländsk (veckoslutskvällar och nätter 1997–1998) studie nämns. I den holländska studien var cannabis vanligast (5,1 %) med opiater och amfetamin på andra plats (1,4 %). Bensodiazepiner påvisades hos 0,3 %. I den tyska studien var bensodiazepiner vanligast (2,6 %) med opiater och cannabis på andra och tredje plats (0,7 % respektive 0,6 %).
- b. Drogförekomst i olyckor: Studier i Norge (1993), Spanien (1992–1995) och Belgien (1995–1996) analyserade drogförekomst hos skadade eller dödade förare. I den norska studien studerades skadade förare, medan man i den spanska studerade dödade förare och i den belgiska såväl skadade som dödade förare:

Land	Vanligaste drog	Näst vanligaste drog	Näst näst vanligaste drog
Norge	Bensodiazepiner 13,7 %	Cannabis 7,6 %	Opiater 4,3 %
Spanien	Kokain 5,0 %	Opiater 3,1 %	Cannabis 1,5 %
Belgien	Bensodiazepiner 8,5 %	Opiater 7,5 %	Cannabis 6,0 %

Engelska uppgifter tyder på att mellan mitten på 1980-talet och andra hälften av 1990-talet hade förekomsten av illegala droger (särskilt cannabis) ökat kraftigt (ca 5 ggr), medan ingen ökning kunde ses för vare sig alkohol eller läkemedel. Även i Danmark fann man att drogförekomsten hos olycksdrabbade förare hade ökat över tid.

- c. Drogförekomst hos drograttfyllerimisstänkta: Det finns studier från Norge, Schweiz, Danmark, Finland, Italien, Skottland och Tyskland. Cannabis och opiater förekommer hos maximalt 42 % respektive 57 % och amfetamin upp till 21 %. För bensodiazepiner erhöles högsta procentandelar till 78 % (Skottland) och 53 % (Danmark).
- d. Analyser av bedömd skuld till olyckan: I ett par studier från första hälften av 1990-talet fann man i den ena studien förhöjd culpability rate för bensodiazepiner, men inte i den andra studien. I kombination med alkohol var sambandet med bedömd skuld högre i båda fallen.
- e. Man försöker sig också på att rangordna vilka droger som bör studeras mer i detalj pga. bedömd olycksrisk i kombination med förekomst. Man gör en preliminär gruppering enligt följande: Alkohol, bensodiazepiner och cannabis x alkohol ges hög prioritet, kokain relativt hög prioritet, medan cannabis och amfetamin ges medelprioritet och opiater, metadon och antihistaminer relativt låg prioritet och antidepressiva medel lägst prioritet.

Holland, Handley och Feetam (2003). I gjorda sammanfattningar av olika läkemedels risker i trafiken dras klart överensstämmande slutsatser. Framför allt gäller det risker

förknippade med lugnande medel och sömnmedel (speciellt bensodiazepiner), tri-cykliska och ”andra generationens” antidepressiva medel, centralt verkande analgetika och ”första generationens” antihistaminer. Emellertid har få studier ägnat särskilt intresse för de äldre förarnas problem i trafiken i samband med medicinanvändning.

Äldre människor använder mer mediciner än yngre. Äldre olycksinblandade har i större utsträckning än yngre tagit ”trafikfarliga” läkemedel, oavsett om man bedömts vara skyldig till olyckan eller ej. Inom den äldre gruppen av olycksinblandade ökar användningen av sådana läkemedel vid stigande ålder. Det är av vikt att komma ihåg att mediciner ordinerar för att behandla sjukdomar och olika utfall kan föreligga. Antingen har medicinen inte någon effekt, eller så kan den ge försämrad körförmåga, eller så kan den minska olycksrisken hos den behandlade patienten.

I experimentella studier kan man särskilja effekterna av sjukdomen från effekterna av medicineringen. Detta är däremot svårt i epidemiologiska studier.

Experimentella studier kan ge värdefull information angående läkemedels effekter, men det finns problem. Man kan t.ex. inte helt efterlikna ”fri” körning. De flesta studier använder sig av unga, friska försökspersoner som oftast får engångsdoser i terapeutisk dosering till skillnad från patienter som ofta använder medlet under längre tid. Dessa, framför allt äldre, lider dessutom ofta av flera besvär och använder ofta mer än en typ av läkemedel.

Epidemiologiska studier är väsentliga för att studera läkemedelspåverkan i det verkliga livet och för att validera resultaten från experimentella studier. Den stora förtjänsten är att resultaten är relevanta. Den ökade tillgängligheten av datoriserade databaser har gjort det möjligt att studera mycket stora grupper i ”farmako-epidemiologiska” survey-undersökningar. En databas av t.ex. polisrapporter eller sjukhusjournaler beträffande trafikolycksoffer kan matchas mot en databas med utfärdade receptförskrivningar. Detta är en kraftfull metod, men med få undantag har man bara lyckats upptäcka effekter av läkemedelsgrupper pga. att även vid stora populationer resulterar matchandet av två relativt sällsynta händelser, trafikolycka respektive recept på visst läkemedel, i alltför små tal. Med en sådan metod kan man inte kontrollera om personen i fråga verkligen använt medicinen som avsett. Inte heller har man kontroll över användningen av receptfria mediciner. Man kan inte heller särskilja effekterna av medicineringen från effekten av den åkomma man medicinerar för.

Äldre patienter uppvisar oftast förändrad känslighet för medicinering, speciellt vad gäller kognitiva effekter. Förändringen är oftast i form av en förstärkt effekt, inkluderande biverkningar, och effekterna av medlet kan förlängas avsevärt.

Antihistaminer (H_1 -antagonister): Äldre har rapporterats mer känsliga för sederande och antikolinerga effekter, vilka bl.a. kan bestå av förvirringstillstånd, försämrad syn, muntorrhet, av såväl första generationens som andra generationens antihistaminer. Försök i verklig bilkörning och på neuropsykologiska tester tyder på försämrad körprestation som effekt av första generationens sederande antihistaminer. Det är inte visat att fullständig tolerans utvecklas. Prestationsförsämringen kan vara större hos kvinnor än hos män. Antihistaminer har oftast inte analyserats i epidemiologiska studier och att man inte där lyckats påvisa förhöjd olycksrisk tyder snarare på att man inte har tillräckliga data, snarare än att olycksrisken inte skulle vara förhöjd. Då äldre patienter är extra känsliga för de prestationsnedsättande effekterna, kan man anta att olycksrisken hos dem skulle vara större än hos yngre. Andra generationens antihistaminer bör användas av äldre personer, men de kan inte antas vara helt riskfria.

Ångestdämpande medel: Äldre personer har visat sig vara känsligare för effekterna av bensodiazepiner på neuropsykologiska tester för en given dos. Effekterna varar också längre och kan dröja sig kvar längre efter avslutad behandling än hos yngre. Några epidemiologiska studier som tyder på ökad risk för olycksinblandning är gjorda framför allt på äldre. I två studier där man jämförde olika åldersgrupper fann man dock ingen skillnad mellan äldre och yngre. Påvisade dos-respons-samband tyder på att det är medicineringen och inte ångestillståndet som ligger bakom den förhöjda olycksrisken. Ett nyare alternativ, buspiron, har mindre prestationsnedsättande effekter. Det medlet har dock inte undersökts epidemiologiskt.

Sömnmedel: Det finns få studier av residualeffekter av sömnmedel i verklig bilkörning och tillkomsten av nyare sömnmedel betyder att farmako-epidemiologiska studier kanske inte representerar aktuella risker med preparaten. De flesta experimentella studier tyder dock på att risken är större när man använder äldre, långtidsverkande sömnmedel än för nyare preparat. Några tydliga skillnader mellan yngre och äldre användare har man inte funnit i gjorda studier. Sömnmedel av bensodiazepintyp bör förskrivas med försiktighet till alla åldersgrupper.

Antidepressiva medel: Tricykliska antidepressiva kan ge försämrad prestation av förmågor som är viktiga i bilkörning. Detta har också visats i verklig bilkörning. Det finns stöd för antagandet att äldre skulle vara mer känsliga för dessa effekter än yngre, vilket bekräftas av en brittisk studie beträffande olycksinblandning. SSRI-preparat har betydligt mindre effekter psykomotoriskt än tricykliska antidepressiva. I den epidemiologiska studie där man undersökt SSRI-preparat (Barbone m.fl., 1998) fann man ingen förhöjd olycksrisk för dessa. SSRI-preparat tycks vara ett säkrare val för äldre förare än tricykliska. I en studie från 2000 (McGwin m.fl.), där man inte fann någon ökad olycksrisk för antidepressiva som läkemedelsgrupp skulle detta eventuellt kunna förklaras av att SSRI-preparat i stor utsträckning kommit att ersätta de äldre preparaten. Vad gäller andra typer av antidepressiva medel vet man inte så mycket, men även dessa tycks vara mindre riskabla att använda än tricykliska.

Hjärtmediciner: I en epidemiologisk studie (McGwin m.fl., 2000) fann man förhöjd olycksrisk hos äldre bilförare för ACE-hämmare (kärlvidgande) och för antikoagulanter (hämmar blodets koagulering). För betablockerare fann man en tendens till förhöjd risk (ej signifikant).

Vermeeren (2004). Risken för hangover-effekter, dvs. kvardröjande sömnlighet och nedsatt prestationsförmåga dagen efter man intagit ett sömnmedel vid sänggåendet är ett av huvudproblemen med sömnmedel. Enligt tidigare översikter beträffande effekter av sömnmedel dagen efter man intagit medlet vid sänggåendet, bör man använda sig av ett sömnmedel som har kort halveringstid. Dosen bör också vara så låg som möjligt.

Artikeln gör en översikt av riskberäkningar som gjorts beträffande sömnmedel med epidemiologiska metoder samt resultat från experimentella studier beträffande dagen-efter-effekter av elva olika sömnmedel (flunitrazepam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem och zopiklon).

Innan bensodiazepiner introducerades behandlades sömnproblem med bromid och barbiturater. Flurazepam var den första bensodiazepinen som introducerades för behandling av sömnproblem. Detta skedde 1971. Bensodiazepiner hade stora fördelar framför de äldre preparaten, men residualeffekterna var påtagliga. På 1980-talet introducerades korttidsverkande bensodiazepiner med mindre dagen-efter-effekter.

Problem förelåg emellertid även för dessa, såsom toleransutveckling och problem vid utsättandet (när man slutar använda medlet).

Två studier har analyserat risker med att använda sömnmedel och lugnande medel (endast bensodiazepiner) separat (Neutel, 1995, 1998; Barbone m.fl., 1998). Neutel fann att oddskvoten för trafikolyckor beträffande sömnmedel de första två veckorna efter receptuttag var 6,5. Oddskvoten avtog med tiden efter receptuttaget; 3,9 efter 4 veckor och 1,4 efter 2 månader. Resultaten tyder på toleransutveckling (liknande förändring över tid erhöles även för lugnande medel). Barbone fann att olycksrisken var förhöjd för bensodiazepiner generellt, men däremot ingen förhöjd olycksrisk för sömnmedel, med undantag för zopiklon (oddskvot 4,0), det enda sömnmedlet i studien med halveringstid understigande 6 tim. I båda studierna fann man ett dos-respons-förhållande.

Leveille m.fl. (1994) undersökte sambandet mellan sömnmedelsanvändning och olycksrisker hos äldre, men fann ingen ökad olycksrisk som funktion av användning av sömnmedel. Hemmelgarn m.fl. (1997) fann förhöjd olycksrisk hos äldre personer, men endast för bensodiazepiner med lång halveringstid, inte för bensodiazepiner med kort halveringstid (<24 timmar). Riskerna var störst första veckan och avtog därefter.

Bensodiazepinanvändning är i allmänhet associerad med förhöjd olycksrisk hos yngre och äldre, men risken tycks vara störst hos personer under 60 år. Medan lugnande medel ger riskökning, är utfallet för sömnmedel mindre konsistent. Stödet är ändå tillräckligt starkt för att man ska kunna dra slutsatsen att sömnmedel kan ge förhöjd olycksrisk, beroende på drog, dosering och patientkaraktäristika. Risken ökar generellt med ökande halveringstid, men kort halveringstid är ingen garanti för att inte medlet ska vara säkert att använda. Andra viktiga faktorer är dos, toleransutveckling och samtidig användning av andra preparat.

Man får här inte glömma bort att epidemiologiska data reflekterar statistiska samband och demonstrerar inte orsakssamband. Det är mycket svårt att hålla isär effekterna av medicineringen från effekterna av sjukdomen eller åkomman som patienten medicinerar för. Ingen av nämnda studier har heller lyckats med detta.

Det bästa sättet att studera effekter av specifika läkemedel vid olika doseringar är att utföra experimentella studier. Författaren gör en summering av en survey som gjordes 1989 och 1990 riktad till 45 experter som gjorde bedömningar av effekter av olika preparat på trafiksäkerheten. Vidare redogör hon för en meta-analys, utförd 1998 av Berghaus, baserad på 812 experimentella studier som analyserade effekter av 248 läkemedel, inkluderande 11 sömnmedel. Dessutom sammanfattar hon resultaten från studier där den holländska standardiserade köruppgiften (körning på motorväg med sidolägesvariation som huvudmått) använts. Hon gör därefter en summering för olika sömnmedel baserat på de här tre källorna och drar slutsatser beträffande effekter på trafiksäkerheten:

Sömnmedel med kort halveringstid:

Zaleplon 10 mg, 20 mg är det sömnmedel som ger de minsta residualeffekterna tack vare sin mycket korta halveringstid (1 timme). Inga effekter har demonstrerats dagen efter intag.

Zolpidem 10 mg har inte visat sig ha några residualeffekter efter 8 timmars sömn efter att man tagit medlet vid sänggåendet. För högre doser har dock residualeffekter påvisats.

Zopiklon 5 mg antas inte ge några residualeffekter, medan 10 mg ger nedsatt prestation dagen efter intag. Resultatet för 7,5 mg är mer blandat. Man rekommenderar att man bör

avstå från den dosen om man ska utföra arbete som på något sätt är krävande nästa dag och där nedsatt prestation skulle kunna innebära fara.

Triazolam 0,5 mg kan ge påtagliga residualeffekter, 0,25 mg kan ha vissa effekter första timmen efter uppstigandet. Effekterna av 0,125 mg är liknande vad man funnit för Zaleplon 5 mg, dvs. inga residualeffekter följande morgon.

Midazolam har inte studerats särskilt mycket (används mest som premedicinering vid mindre kirurgiska ingrepp). Dosen 15 mg kan ge vissa residualeffekter, medan 7,5 mg sannolikt inte har några sådana effekter.

Sömnmedel med medellång halveringstid:

Temazepam är tillgängligt i två former, SGC (soft gel capsule) och HGC (hard gel capsule). Den sistnämnda absorberas långsammare och ger en mer långvarig effekt. Temazepam SGC 20 mg ger sannolikt inga residualeffekter efter en natts sömn (>8 timmar).

Lormetazepam kan också fås i två former, som kapsel eller som tablett. Tabletterna absorberas långsammare. 1-mg-kapslar ger sannolikt inga residualeffekter 8 timmar efter intag, medan samma dos i tablettform kan ha små effekter på körprestationen 8–12 timmar efter intag. Effekterna av 2-mg-kapslar tycks vara måttliga 8 till 12 timmar efter intag. De är jämförbara med alkohol (0,5 promille) vad gäller körprestation.

Loprazolam har en brant dos-respons-kurva. Residualeffekten på körprestation av 1 mg är liknande 0,5 promille alkohol, men 2 mg har effekter som är betydligt större än 1 promille alkohol. Residualeffekterna av 2 mg kan kategoriseras som stora och effekterna avtar långsamt över tid.

Sömnmedel med lång halveringstid:

Nitrazepam 10 mg har kraftiga effekter (liknande 0,5 till 1 promille alkohol), medan 5 mg har i en del studier måttliga effekter 8 timmar efter intag, dock inte på det holländska standardiserade körtestet där man inte funnit några effekter.

Flunitrazepam 2 mg har måttliga residualeffekter (som 0,5 promille alkohol), medan 1 mg också kan ha effekter på morgonen, vilka dock avtar snabbare.

Flurazepam 30 mg kan ge kraftiga residualeffekter (mer än 1,0 promille alkohol) som kvarstår hela dagen. Effekterna har tilltagit under 8 natters kontinuerlig användning, vilket tyder på ackumulation i plasma. Effekterna av 15 mg var liknande de för alkohol 0,5 till 0,8 promille.

Walsh m.fl. (2004:2) gör en summarisk genomgång av droger och trafiksäkerhet. Man refererar bl.a. erhållna resultat för olika läkemedelsgrupper. Bensodiazepiner utgör en betydande trafiksäkerhetsrisk, både i terapeutiska doser och betydligt större för högre doser. Opioider inkluderar båda mediciner och illegala droger. De utgör en trafiksäkerhetsrisk, speciellt hos personer utan tidigare drogerfarenhet. Psykostimulantia tycks utgöra en trafiksäkerhetsrisk, åtminstone vid höga doser. Första generationens antihistaminer kan utgöra en trafiksäkerhetsrisk. Tricykliska antidepressiva kan utgöra en trafiksäkerhetsrisk, speciellt i början av behandlingen.

Det finns behov av ytterligare forskning. Mer forskning behövs både för vanligt använda droger, nya droger och olika drogkombinationer och kombinationer drog x alkohol. Sådana studier bör standardiseras så att jämförbarhet möjliggörs. Inom det epidemiologiska fältet behövs mer kunskap om läkemedels effekter vid terapeutiska doser. Studier där man analyserar skuldfrågan i relation till droganvändning i olyckor bör

prioriteras. Som bakgrundsinformation i olycksanalyser krävs större vägkantsundersökningar för att få information om droganvändningen hos förarpopulationen generellt. Användandet av salivprover kombinerat med reliabla on-site-tester för de vanligaste drogtyperna har stor potential i den typen av studie. Jämförelser mellan enkla prestationstester med mer komplexa testbatterier vore viktiga att utföra. Dessutom behövs mer internationellt samarbete inom det här området.

Ogden och Moskowitz (2004). En översikt över alkohol och drogers effekter på körprestation har gjorts. Avsnittet som gäller läkemedel är kortfattat, men en del av författarnas slutsatser kan redogöras för. Ångestdämpande medel: Bensodiazepingruppen innefattar lugnande medel, sedativa, antikonvulsiva och sömnmedel. Typexempel är diazepam, oxazepam, nitrazepam och flunitrazepam. Dessa har i stort sett ersatt barbiturater vid behandling av ångest och sömnproblem på grund av deras effektivitet och säkerhet. Data tyder på ökad risk för personskadaolycka hos förare som använder ångestdämpande medel. Effekten förstärks av alkohol. Bensodiazepiner har visat sig ge liknande effekter på körprestationen som alkohol. Prestationsnedsättningen är störst de två första veckorna av behandling. Antidepressiva medel: Tricykliska antidepressiva kan ge försämrad körprestation, medan antidepressiva av SSRI-typ har mindre effekter på körbeteendet. Stimulantia: Små doser kan ge förbättrad kognitiv prestation och reaktionstid, men amfetamin har visat sig försämra prestationen vad gäller delad uppmärksamhet och perception i det perifera synfältet. Opioida analgetika: De opioida drogerna, heroin, metadon, kodein och närbesläktade medel, används för smärtlindring och mot hosta. Även om effekterna är små i jämförelse med alkohol, har man observerat akut sedation och prestationsförsämring på ett dosrelaterat sätt. Metadon som används vid långtidsbehandling av opiatmissbrukare ger efter en initial stabiliseringsperiod ingen förhöjd olycksrisk.

Beirness, Simpson och Williams (2006). Man diskuterar bl.a. bensodiazepiner som trafikolycksfaktorer. Många droger, bl.a. cannabis, bensodiazepiner, barbiturater, antidepressiva medel och vissa antihistaminer ger försämring av förmågor som är viktiga i bilkörning. Resultat från laborietester är informativa men av begränsat värde som en indikator på olycksrisk. En effekt på ett sådant test behöver inte visa sig i trafiken, eftersom drogen kan leda till andra förändringar av körbeteendet. Laborietester kan analysera effekter på förmågor, men inte på bedömning, vilket har stor betydelse i bilkörning. Även om effekter visats på tester i laboriet, kan olycksrisken vara påverkad men behöver inte vara det.

Man redovisar resultat från utförda case-control-studier och farmako-epidemiologiska studier. I gjorda studier finner man stöd för ökad risk som effekt av användning av bensodiazepiner.

4 Summering

Här följer en summering av resultat erhållna i riskstudier och experimentella studier, uppdelade på läkemedelstyper. Resultat från de experimentella studierna gäller enbart studier i verklig eller simulerad bilkörning.

Lugnande medel och sömnmedel

Flertalet *epidemiologiska riskstudier* visar att användning av bensodiazepiner är förknippad med en förhöjd risk att råka ut för en trafikolycka. I case-control-studier har den relativa risken (oddskvot) att råka ut för en allvarlig trafikolycka beräknats till mellan 1,62 och 5,1 (Barbone m.fl., 1998; Mura m.fl., 2003; Movig m.fl., 2004; Assum m.fl., 2005; Dussault m.fl., 2002).

Den relativa risken tycks vara högre när man nyligen börjat använda medlet än när man använt det en tid. Neutel (1995, 1998) fann att oddskvoten för lugnande medel gick ned från OR=13,5 första veckan till OR=2,5 när man använt medlet 4 veckor. För sömnmedel var motsvarande oddskvoter OR=9,1 och OR=3,9. Dessutom fann man att personer som använt medlet vid flera tillfällen hade mindre riskökning än förstagångs-användare. Hemmelgarn m.fl. (1997) erhöll resultat i samma riktning; den relativa risken för äldre personer att bli inblandade i en trafikolycka inom en veckas användning av ett långtidsverkande preparat var 1,45. Vid användning upp till ett år hade den relativa risken gått ned till 1,26. För korttidsverkande medel kunde däremot ingen riskökning noteras. Även Barbone m.fl. (1998) fann att den relativa risken för bensodiazepiner med lång halveringstid var förhöjd (OR=2,03). Man påvisade även ett dos-respons-samband. För lugnande medel med lång halveringstid påvisades en riskökning (OR=2,22). Någon riskökning för långtidsverkande sömnmedel framkom emellertid inte, men för det korttidsverkande sömnmedlet zopiklon erhöles en riskökning. Författarna vill förklara utfallet med residualeffekter av medlet, vilka visats i flera experimentella studier.

Neutel (1998) analyserade betydelsen av bensodiazepinanvändarnas ålder och fann att den relativa risken för flurazepam var större för personer under 60 år än för äldre personer (OR=6,1 respektive OR=3,4). Även Barbone m.fl. (1998) påvisade åldersskillnader. Störst olyckrisk erhöles för personer under 30 år (OR=2,66). Risken minskade med stigande ålder för att helt upphöra för personer över 65 år. Flera studier har inriktat sig på äldre förare. Utfallet i de olika studierna är något motsägelsefulla. McGwin m.fl. (2000) fann ett klart samband med olycksinblandning för bensodiazepiner (OR=5,2). Även Ray, Fought och Decker (1992) fann att den relativa risken för äldre användare av bensodiazepiner var förhöjd. Den relativa risken ökade vid stigande dosering. Hemmelgarn m.fl. (1998) påvisade förhöjd olycksrisk för långtidsverkande medel. Leveille m.fl. (1994) jämförde olycksdrabbade personer äldre än 65 år med en kontrollgrupp som inte varit inblandade i någon trafikolycka. Den relativa risken förknippad med bensodiazepinanvändning var dock ej signifikant. Ramaekers (1998) förklarar de motstridiga resultaten hos Ray, Fought och Decker och Leveille m.fl. med att de förstnämnda koncentrerade sig på användare av lugnande medel, medan nästan samtliga bensodiazepinanvändare hos Leveille använde sömnmedel. Emellertid fann Sims m.fl. (2000) att den relativa riskökningen för äldre förare var signifikant för sömnmedel (RR=2,92).

Vaa (2003) gjorde en meta-analys av case-control-studier beträffande effekter av olika faktorer på risken att råka ut för en trafikolycka. För bensodiazepiner beräknades förhöjd olycksrisk till RR=1,54.

Ett antal studier har också gjorts där man analyserat samband mellan bedömd skuld till olyckan och användandet av bensodiazepiner hos förarna. I flera av dessa studier har man inte kunnat påvisa något sådant samband (Terhune m.fl., 1992; Benzodiazepine/Driving Collaborative Group, 1993; Currie m.fl., 1995; Drummer m.fl., 2004). Endast i ett fall (Longo m.fl., 2000:1, 2000:2) fann man ett samband mellan skuld och bensodiazepinanvändning. Andelen skyldiga var förhöjd för dem med nivåer som översteg den terapeutiska. Förare som kombinerat bensodiazepiner med alkohol har emellertid i betydligt större utsträckning bedömts skyldiga till olyckan än förare som inte använt alkohol eller droger (Terhune m.fl., 1992; Benzodiazepine/Driving Collaborative Group, 1993; Longo m.fl., 2000:1, 2000:2).

Bedömd skuld till olyckan har således bara i enstaka fall kunnat knytas till bensodiazepinförekomst. En anledning till detta kan vara att man har studerat för få olyckor och av den anledningen haft svårt att finna signifikanta resultat.

Mørland (2000) sammanfattade kunskapsläget vad gäller olycksrisker som effekt av bensodiazepinintag. Riskökningen är inte alltid stor, men i flera studier finner man ökad risk vid stigande bensodiazepindoser. I ett par fall fann man även att yngre användare var mer utsatta än äldre, risken var störst i början av behandlingen, risken var större för långtidsverkande preparat och risken ökade vad samtidig alkoholanvändning. Det samlade resultatet ger starkt stöd för antagandet om bensodiazepiners roll i trafikolyckor. Terapeutisk användning av bensodiazepiner utgör en klar olycksrisk, vilken förmodligen är betydligt högre vid missbruk.

Även Vermeeren (2004) har gjort en sammanfattning av kunskapsläget. Hon skriver att bensodiazepinanvändning i allmänhet är associerad med förhöjd olycksrisk hos både yngre och äldre, men risken tycks vara störst hos personer under 60 år. Medan lugnande medel ger riskökning, är utfallet för sömnmedel mindre konsistent. Stödet är ändå tillräckligt starkt för att man ska kunna dra slutsatsen att sömnmedel kan ge förhöjd olycksrisk, beroende på drog, dosering och patientkaraktäristika. Risken ökar generellt med ökande halveringstid, men kort halveringstid är ingen garanti för att medlet ska vara säkert att använda. Andra viktiga faktorer är dos, toleransutveckling och samtidig användning av andra preparat.

Ett stort antal *experimentella studier* av en mängd olika bensodiazepinpreparat har gjorts. Akuteffekter av bensodiazepiner som används som lugnande medel har påvisats i en mängd fall. Vad gäller sömnmedel har man kunnat påvisa dagen-efter-effekter för en mängd preparat, framför allt medel med lång halveringstid. Man har oftast studerat effekter på friska försökspersoner och inte på användare av medlet. Här begränsar vi oss till studier i verklig bilkörning eller i simulerad bilkörning.

Törnros (1997) gjorde en genomgång av litteraturen beträffande bensodiazepiners effekter på körprestation. Av litteratursammanställningen framgår att negativa akuteffekter av ett bensodiazepinintag har erhållits i de allra flesta fall. Effekterna är starkt dosberoende. Prestationsförsämrande effekter av bensodiazepiner har erhållits framför allt av enkeldoser eller i början av en medicineringsperiod. I ett antal studier har man även funnit att effekten kan förstärkas av alkohol. Relativt stor alkoholmängd tycks dock krävas.

Det finns också några nyare studier av körprestation och sömnmedel/lugnande medel. Man har därvid påvisat prestationsnedsättande effekter av lugnande medel, i såväl bilkörning på inhägnad bana (Mercier-Guyon, Lejay och Choay, 1999) som i motorvägskörning i verklig trafik (van Laar, Volkerts och Verbaten, 2001; Verster och Volkerts, 2004) som i simulerad bilkörning (Vanakoski, Mattila och Seppälä, 2000).

I studier av sömnmedel (Bocca m.fl., 1999; Vermeeren m.fl., 2002; Verster m.fl., 2002; Iudice m.fl., 2002; Partinen m.fl., 2003; Staner m.fl., 2005) har man funnit prestationsnedsättande effekter dagen efter intag för zopiklon medan utfallet för zolpidem och lormetazepam är mera blandat. Zaleplon och temazepam hade däremot inga effekter.

Bensodiazepinanvändares körprestation studerades av Törnros m.fl. (2001). Den enda effekten man fann var att hastighetsvariationen var större hos användarna jämfört med en kontrollgrupp av friska personer.

En del nyare sammanfattningar av bensodiazepiners effekter i experimentella studier har också gjorts.

Drummer (2002) sammanfattade dokumenterade beteendeeffekter. Vanliga terapeutiska doser av diazepam, flunitrazepam, flurazepam, loprozepam, lorazepam, nitrazepam och triazolam kan försämra förmågor som behövs när man kör bil. Detta gäller särskilt långtidsverkande bensodiazepiner när de testas på morgonen efter en dos vid sänggåendet och när personer testas inom några få timmar efter intag av medlet. De korttidsverkande sömnmedlen oxazepam, lormetazepam och i mindre utsträckning temazepam uppvisar små eller inga effekter på psykomotoriska färdigheter morgonen efter intag av medlet. De negativa effekterna av bensodiazepiner är i många fall minst lika stora som effekter av 0,5 promille alkohol. Både diazepam och lorazepam ger försämrad körprestation vid upprepad dosering. Dock har viss toleransutveckling påvisats. Intag av alkohol i samband med bensodiazepinintag har oftast visat sig ge ytterligare försämring.

Verster, Veldhuijzen och Volkerts (2004) gör en genomgång av litteraturen rörande effekter av sömnmedel på körförmågan i verklig bilkörning på motorväg och jämför med akuteffekter av alkohol. I vissa fall får man effekter som är betydligt större än för 0,5 promille alkohol.

Vermeeren (2004) sammanfattar hangover-effekter av olika sömnmedel. Zaleplon är det sömnmedel som ger de minsta residualeffekterna tack vare sin mycket korta halveringstid. Zolpidem i låg dos har inte visat sig ha några residualeffekter. För högre doser har dock residualeffekter påvisats. Zopiklon kan ge nedsatt prestation dagen efter. Även de korttidsverkande triazolam kan ge residualeffekter och midazolam kan ha vissa residualeffekter. Sömnmedel med längre halveringstider (nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam) kan ha större residualeffekter. Effekterna tilltar efter en veckas kontinuerlig användning, vilket tyder på ackumulering i plasma.

Mørland (2000) sammanfattar effekterna av bensodiazepiner. Man har påvisat ett nära lineärt samband mellan drogkoncentrationer och prestationsförsämring för en mängd bensodiazepinpreparat. Vissa preparat ger större prestationsnedsättning än andra, men alla bensodiazepiner kan ge prestationsförsämring på de flesta effektmått. Effekterna tycks förstärkas vid samtidig alkoholpåverkan. Man har trots att oroliga patienter skulle förbättra sin körprestation vid bensodiazepinbehandling. Det finns dock minst tre studier som visar att detta inte behöver vara fallet. Terapeutisk användning av bensodiazepiner utgör en klar olycksrisk, vilken förmodligen är betydligt högre vid missbruk. Förekomsten av bensodiazepiner i förarpopulationen, bland förare misstänkta för

påverkad körning och bland förare inblandade i allvarliga trafikolyckor tyder på att bensodiazepiner representerar ett stort trafiksäkerhetsproblem i många länder.

Överensstämmelsen mellan resultat i riskstudier och i experimentella studier är påfallande god för bensodiazepiner: Effekterna är störst hos förstagångsanvändare och i början av en medicineringsperiod. Effekten ökar med stigande dos. Lugnande medel tycks ha större effekter än sömnmedel. Långtidsverkande sömnmedel har större effekter än korttidsverkande sömnmedel. Effekten förstärks av samtidig alkoholpåverkan.

Antidepressiva medel

Trafikolycksrisker hos äldre bilförare har analyserats av Hu m.fl. (1998), Ray, Fought och Decker (1992) och Leveille m.fl. (1994). Den relativa risken beräknades öka till drygt det dubbla för antidepressiva medel. I en av studierna fann man att den relativa risken gick upp vid stigande dosering.

Sagberg (2006) beräknade den relativa risken för dem som bedömts skyldiga jämfört med dem som inte bedömts vara skyldiga till olyckan. Han fann att användandet av antidepressiva medel var förknippat med ökad skuld.

Emellertid finns även studier där man inte lyckats påvisa någon förhöjd olyckrisk. Barbone m.fl. (1998) beräknade oddskvoten till mindre än 1 för såväl tricykliska antidepressiva som för SSRI-preparat. Currie m.fl. (1995) kunde inte knyta användandet av antidepressiva medel till bedömd skuld.

Det finns även en studie som pekar på gynnsamma effekter av antidepressiv medicinering. Lam m.fl. (2005) studerade samband mellan självmordstankar, användande av antidepressiva läkemedel och trafikskador. Olycksriskerna var förhöjda för de förare som haft självmordstankar men som inte medicinerat (OR=4,2). För förare med självmordstankar som använt antidepressiv medicin var däremot olycksriskerna lägre och icke-signifikant.

Vaa (2003) gjorde en meta-analys utgående från case-control-studier där man studerat effekter av medicinanvändning på trafikolycksrisker. För cykliska antidepressiva medel erhöles en förhöjd olyckrisk; den relativa risken beräknades till RR=1,42.

Det finns en del *experimentella studier* där man funnit prestationsnedsättande effekter av antidepressiv medicinering. Framför allt gäller det äldre typer av antidepressiva medel.

Ramaekers, Swijgman och O'Hanlon (1992) och O'Hanlon m.fl. (1998) studerade effekter av mianserin (ett äldre läkemedel). Upprepad behandling hade klara prestationsnedsättande effekter vid körning på motorväg. Även Ridout och Hindmarch (2001) påvisade prestationsnedsättande effekter av mianserin. Wingen m.fl. (2005) studerade effekter av mirtazapin, som har sederande effekter, i verklig bilkörning. Det visade sig att medlet hade negativa effekter i början av behandlingen. Inga effekter påvisades dock senare under behandlingen.

Nyare typer av antidepressiva medel har betydligt mindre prestationsnedsättande effekter. Ramaekers, Swijgman och O'Hanlon (1992) studerade effekter av moklobemid i bilkörning på motorväg. Ingen effekt av medicineringen kunde påvisas. O'Hanlon m.fl. (1998) studerade effekter av venlafaxin i samma testsituation. Venlafaxin hade ytterst små effekter de första dagarna och inga effekter alls efter åtta dagars upprepad behandling. Ridout och Hindmarch (2001) påvisade inga prestationsnedsättande effekter av tianeptin. Richet m.fl. (2004) studerade effekter av milnacipran på körprestation.

Inga effekter av medlet kunde upptäckas. Wingen m.fl. (2005) studerade effekter av escitalopram (SSRI-preparat) i verklig bilkörning. Inga effekter kunde påvisas under den två veckor långa behandlingen.

Schmitt m.fl. (2004) gjorde jämförelser mellan patienter som led av depression men som inte fick någon behandling, patienter med depression som använde SSRI-preparat och friska försökspersoner. Det visade sig att den friska gruppen hade den bästa körprestationen, medan den obehandlade gruppen med depression hade sämst körprestation. De som medicinerade presterade sämre än den friska gruppen men bättre än den obehandlade gruppen. Slutsatsen dras att behandlingen hade gynnsamma effekter, såväl beträffande depressiva symptom som körprestation.

Ramaekers (2003) gjorde en översikt över studier där man använt sig av bilkörning på motorväg. Akuta doser med sedativa antidepressiva medel hade stora effekter, ungefär som 0,8 promille alkohol eller högre. Efter en veckas behandling hade prestationen emellertid återgått till placebonivån med undantag för mianserin där effekterna kvarstod. Medicinering vid sänggåendet med sedativa antidepressiva hade däremot inga negativa effekter påföljande dag. Icke-sedativa antidepressiva medel hade i allmänhet inga effekter. I ett försök med patienter ökade emellertid sidolägesvariationen påtagligt under en sex veckors behandling när icke-sedativa antidepressiva medel intogs samtidigt som man medicinerade med ett bensodiazepinpreparat. Särskilt för dem som kombinerade moklobemid med nordiazepam var prestationsförsämringen stor.

Ray, Thapa och Shorr (1993) och Holland, Handley och Feetam (2003) summerar erhållna effekter av antidepressiva medel hos äldre bilförare. Enkeldoser av cykliska antidepressiva ger försämrad körprestation hos friska försökspersoner. Man har uppskattat en mer än fördubblad relativ olycksrisk förknippad med användandet av cykliska antidepressiva. Risken ökar med stigande dosering. Vissa data tyder på att effekterna skulle vara större hos äldre personer än hos yngre. Nyare typer av antidepressiva (SSRI-preparat) har dock mycket små prestationsnedsättande effekter, även hos äldre. I den epidemiologiska studie där man undersökt SSRI-preparat fann man heller ingen förhöjd olycksrisk för dessa.

Ward, Block och Dye (2002) har summerat kunskapsläget beträffande antidepressiva medel. Vad gäller körprestation har man funnit att tricykliska hade betydligt större effekter än andra antidepressiva medel. Mianserin hade genomgående negativa effekter. Amitryptilin, imipramin, mirtazapin och doxepin hade också prestationsnedsättande effekter. Den enda tricykliska som inte hade negativa effekter var dotiepin. RIMA-preparat, moklobemid och brofaromin, hade inga effekter, med undantag för moklobemid när det gavs tillsammans med en bensodiazepin. Sammantaget tyder resultaten på att de nyare antidepressiva medlen, RIMA-medel och SSRI-medel (paroxetin, fluoxetin), har mindre prestationsnedsättande effekter. Medicineringens varaktighet har visat sig ha stor betydelse för utfallet. Tricykliska tycks ha mycket större effekter i början än en vecka senare. Doseringen har förmodligen också betydelse för effektens storlek. Tid på dagen när läkemedlet tas kan också spela in. Interaktioner med andra medel kan också ha stor betydelse. Nästan alla studier har använt sig av friska försökspersoner. Man har oftast studerat effekterna av ett akutintag, medan användarna av antidepressiva medel använder medlet under längre tid. Vad gäller effekter av antidepressiva läkemedel på trafikolyckor, påpekar Ward, Block och Dye att de flesta studier tyder på ökad olycksrisk i samband med användning av dessa medel. Risken är störst för höga doser och hos dem som nyss börjat medicinera. Man har emellertid i stort sett endast

studerat äldre typer av antidepressiva medel, medan effekten av nyare typer och deras roll som olycksfaktorer är i stort sett okänd.

Mørland (2000) sammanfattar effekterna av antidepressiva medel. Äldre preparat (tri- och tetracykliska antidepressiva) har visat sig ge prestationsförsämring. Vid upprepad behandling har man däremot funnit att den initiala prestationsförsämringen minskar (både hos friska försökspersoner och hos patienter). Depressionen i sig kan ge prestationsförsämring, vilken dock kan reduceras av intag av cykliska antidepressiva. De moderna antidepressiva medlen tycks inte ha negativa effekter prestationsmässigt, utom i vissa fall med höga doser. Användning av äldre typer av antidepressiva medel kan utgöra en olycksrisk. Antidepressiva medel tycks dock inte förekomma i trafiken i tillräcklig omfattning för att kunna utgöra någon påtaglig trafiksäkerhetsrisk, möjligen med undantag för några få länder.

Också för antidepressiva medel finns viss överensstämmelse mellan resultat i riskstudier och i experimentella studier. Äldre typer av dessa medel kan knytas till ökad olycksrisk samt ha prestationsnedsättande effekter. Det tycks även föreligga ett dos-respons-förhållande i båda typerna av studier.

Antihistaminer

Inga starka belägg föreligger i *epidemiologiska studier* för att användningen av antihistaminer skulle medföra ökad risk för trafikolycka. Ray, Fought och Decker (1992) och Leveille m.fl. (1994) fann ingen riskökning hos äldre förare. Vaa (2003) utförde en meta-analys beträffande effekter av sjukdom, fysisk eller mental nedsättning, medicinering och ålder på risken att råka ut för en trafikolycka. För antihistaminer erhöles ett icke-signifikant resultat.

Christophersen (2002) hävdar dock att ökad olycksrisk har visats för första generationens antihistaminer. Holland, Handley och Feetam (2003) framför liknande åsikter, då man skriver att antihistaminer oftast inte har analyserats i epidemiologiska studier, och där man inte lyckats påvisa någon förhöjd olycksrisk, kan detta mer ha att göra med att man inte haft tillräckligt med data snarare än att olycksrisken inte skulle vara förhöjd. Även Moskowitz och Wilkinson (2004) hävdar att olycksrisken kan vara förhöjd. Skegg m.fl. (1979) beräknade den relativa risken för antihistaminer till 1,8, men författarna påpekade att olycksmaterialet var för litet för att resultatet skulle bli signifikant. Warren m.fl. (1981) fann att skulden till olyckan (culpability rate) förknippat med antihistaminer var förhöjd med 50 %. Moskowitz och Wilkinson drar slutsatsen att det finns visst men osäkert stöd från den epidemiologiska litteraturen för ett samband mellan antihistaminanvändning och olycksinblandning. Huvudsakligen har dessa studier gjorts på första generationens antihistaminer.

Även om läget är oklart vad gäller olycksrisker, är läget betydligt klarare beträffande effekter av antihistaminer på körprestation som visats i *experimentella studier*. Första generationens antihistaminer har i ett flertal studier visats ha prestationsnedsättande effekter. Effekter av difenhydramin har analyserats i flera studier (Ramaekers och O'Hanlon, 1994; Weiler m.fl., 2000; Verster m.fl., 2003; Vuurman m.fl., 2004). Kraftiga prestationsförsämrade effekter vid bilkörning har dokumenterats såväl hos friska försökspersoner som hos personer med hörsnuva. I en studie skedde viss återhämtning efter några dagars användning. Vermeeren och O'Hanlon (1998) studerade effekter av klemastin. Den laterala kontrollen försämrades såväl dag 1 som dag 4. Theunissen m.fl. (2004) och Theunissen, Vermeeren och Ramaekers (2006) studerade effekter av dexklorfeniramin. Första dagen ökade sidolägesvariationen som

effekt av dexklorfeniraminintaget. Efter åtta dagar förelåg däremot inte längre några effekter. Ridout m.fl. (2003) undersökte akuta effekter av hydroxizin. Inga effekter framkom dock. Även Tashiro m.fl. (2005) studerade effekter av hydroxizin i bilkörning. När man bara körde förelåg inga effekter av medicineringen. Vid mobiltelefonanvändning var däremot bromsreaktionstiden påtagligt förlängd för hydroxizin.

Nyare, s.k. andra generationens antihistaminer, har mindre prestationsnedsättande effekter. Ramaekers och O'Hanlon (1994) studerade effekter av två andra generationens antihistaminer, acrivastin och terfenadin. Acrivastin hade vissa effekter på körprestationen; en låg dos hade effekter 2 timmar efter intag, medan högre doser också hade effekter 2 timmar senare. Acrivastin i kombination med pseudoefedrin hade inga effekter. Inte heller terfenadin hade några effekter. Fexofenadin har studerats i flera fall (Vermeeren och O'Hanlon, 1998; Weiler m.fl., 2000; Potter, Schepers och van Niekerk, 2003; Ridout m.fl., 2003; Tashiro m.fl., 2005). Inga prestationsnedsättande effekter har dokumenterats. Theunissen m.fl. (2004) och Theunissen, Vermeeren och Ramaekers (2006) jämförde mequitazin, en icke-sederande andra generationens antihistamin med en annan andra generationens antihistamin, cetirizin. Cetirizin hade inga negativa effekter. Effekterna av mequitazin var jämförbara med andra icke-sederande andra generationens antihistaminer – negativa effekter saknas i stort sett vid lägre doser men blir tydliga vid högre doser. Efter drygt en veckas användning förelåg emellertid inte längre några effekter av medicineringen. Vermeeren, Ramaekers och O'Hanlon (2002) jämförde effekterna av emedastin – en antihistamin för behandling av hösnuva – med cetirizin. Emedastin försämrade körprestationen, medan effekten av cetirizin var mindre. Kvinnor blev mer påverkade än män av båda preparaten. Slutsatsen dras att emedastin i de använda doseringarna är sederande och ger försämrad körprestation.

Ännu nyare s.k. tredje generationens antihistaminer har även testats. Verster m.fl. (2003) studerade effekter av levocetirizin. Körprestationen påverkades inte av läkemedelsintaget. Vuurman m.fl. (2004) studerade effekter av desloratadin på det standardiserade motorvägstestet. Ingen effekt kunde noteras.

Verster och Volkerts (2004) och Ramaekers (1998) sammanfattar effekter av antihistaminer. Första generationens antihistaminer ger prestationsförsämring både efter en engångsdos och vid upprepade intag under flera dagar. Viss toleransutveckling sker, men körförmågan kan fortfarande vara nedsatt. Andra generationens antihistaminer kan också ge försämrad körprestation, men utfallet är beroende på dosering, kön, tid mellan intag och testning. Tolerans utvecklas efter 4–5 dagar, men försämringen har inte helt upphört. Tredje generationens antihistaminer ger däremot ingen försämrad körprestation vare sig efter engångsdos eller vid upprepad behandling.

Mørland (2000) sammanfattar effekterna av antihistaminer. Äldre antihistaminer orsakar prestationsförsämring, i allmänhet på ett dosrelaterat sätt. Nyare antihistaminer har, med några undantag för höga doser, inga sådana effekter. Inga studier rapporterar förhöjd olycksrisk. Författaren drar också slutsatsen att antihistaminanvändning inte tycks utgöra något viktigt trafiksäkerhetsproblem.

Smärtstillande medel

Visst stöd föreligger i *epidemiologiska studier* för att användningen av smärtstillande medel kan medföra ökad trafikolycksrisk. Leveille m.fl. (1994) undersökte om användandet av smärtstillande medel ökar risken hos äldre bilförare. Den beräknade relativa olycksrisken var förhöjd, OR=1,8. Ray, Fought och Decker (1992) fann emellertid ingen förhöjd risk för smärtstillande medel. Ramaekers (1998) menar att de

motstridiga resultaten kan förklaras av att Leveille inkluderade hostmediciner med kodeininnehåll, medan dessa var exkluderade i Ray-studien.

Fishbain m.fl. (2002) sammanfattar resultat från en mängd studier av smärtstillande medel. En enda studie uppvisar samband med olyckor hos äldre förare (Leveille m.fl., 1994). Vad beträffar samband mellan opioidanvändning och trafikolyckor med dödlig utgång, fann man tio studier som undersökt detta. Dock var förekomsten klart lägre än de uppskattningar man gjort beträffande förekomst bland förare i allmänhet. Endast en studie uppvisar ett samband med användning av dextropropoxyfen hos äldre förare.

Ogden och Moskowitz (2004) hävdar att metadon som används vid långtidsbehandling av opiatmissbrukare efter en initial stabiliseringsperiod inte utgör någon förhöjd olycksrisk.

I en responsibility-studie (Terhune m.fl., 1992) kunde man inte finna någon förhöjd olycksrisk för smärtstillande medel.

Vaa (2003) gjorde en meta-analys beträffande effekter av medicinerings på risken att råka ut för en trafikolycka. Ingående studier hade använt case-control-metodik. För analgetika av opioid typ erhöles förhöjd relativ olycksrisk, RR=1,21.

Experimentella studier har också gjorts beträffande smärtstillande medel. Enligt dessa tycks inte behandling med smärtstillande medel hos smärtpatienter medföra någon sänkt körprestation.

Menefee m.fl. (2004) behandlade patienter med kronisk smärta som medicinerade med fentanyl under två månader. De testades före och efter att ha stabiliserats på fentanyl. Man fann inga skillnader före-efter i simulerad bilkörning. Byas-Smith m.fl. (2005) studerade körförmågan hos patienter med kroniska smärtor som behandlades med smärtstillande medel av opioidtyp. Jämförelser gjordes mellan personer med ihållande smärta som behandlades med opioida läkemedel, personer med ihållande smärta som inte medicinerade samt en frisk normalgrupp. Körprestationen visade sig inte vara nedsatt av medicineringsen. Man drar slutsatsen att smärtpatienter under opioidbehandling är kapabla att köra bil på ett säkert sätt. Lenné m.fl. (2003) jämförde olika substitutionsbehandlingar av heroinberoende personer i simulerad bilkörning. Man jämförde metadon, LAAM (acetylmadol) och buprenorfin. Man jämförde även med en kontrollgrupp som inte var droganvändare. Inga skillnader mellan jämförelsegrupperna förelåg.

Effekter föreligger dock i studier med friska försökspersoner. Ray, Thapa och Shorr (1993) sammanfattade funna effekter. Mindre potenta opioider, kodein och propoxyfen, ger sedation och viss dosrelaterad prestationsförsämring. I simulerad bilkörning med unga förare har kodein gett ökat antal avåkningar och kollisioner. Mer potenta opioider har kraftigare effekter. Effekter hos äldre förare har dock inte studerats.

Mørland (2000) sammanfattar effekterna av opioider. I experimentella studier har opioider gett prestationsförsämring, men effekten beror på vilken opioid man testat, på dosering, på vilken population man studerar och på hur länge man använder medlet. Prestationsnedsättningen hos friska försökspersoner gäller särskilt psykomotorisk prestation, och inte så mycket kognitiv prestation, dvs. beteendet tenderar att bli långsammare men inte mer felaktigt. Dos-effekt-samband har visats för olika opioider hos friska försökspersoner. De flesta studier gäller terapeutisk dosering. Alkohol orsakade i en studie förstärkt effekt av kodein i simulerad bilkörning. Författaren hävdar att användning av opioider kan utgöra en olycksrisk. Christophersen (2002) skriver dock att förekomsten bland olycksförare och drograttfyllerimisstänkta tycks vara relativt låg, varför problemet bör vara mindre än för vissa andra medel.

Övriga läkemedel

McGwin m.fl. (2000) analyserade samband mellan läkemedel och trafikolyckor hos äldre. Användning av vissa läkemedelsgrupper var relaterat till förhöjd olycksinblandning, bl.a. NSAID-preparat (antiinflammatoriska, smärtlindrande, febernedsättande) (OR=1,7), ACE-hämmare (kärilvidgande-blodtryckssänkande) (OR=1,6) och antikoagulanter (OR=2,6). För betablockerare förelåg endast en tendens till ökad olycksinblandning.

Etminan m.fl. (2004) analyserade i en case-control-studie förekomst av litium (som används för behandling av mani-depressiv sjukdom) hos äldre personer inblandade i trafikolyckor. Man studerade även ett annat läkemedel som också används för behandling av manodepressivitet, karbamazepin (antiepileptiskt och stämningsutjämnande medel). Användning av litium visade sig vara associerat med förhöjd olycksinblandning (OR=2,06). Däremot var användning av karbamazepin inte associerat med olycksinblandning.

Effekter av antiepileptika (medel för behandling av epilepsi) hos friska försökspersoner har studerats av Ramaekers m.fl. (2002). Medicinering skedde under 15 dagar med antingen karbamazepin (äldre läkemedel) eller remacemid (nyare läkemedel). Det nyare medlet hade inga effekter på körprestationen, medan karbamazepin gav ökad sidolägesvariation under hela behandlingen och försämrade hastighetsanpassning efter halva försökstiden.

Soyka m.fl. (2005) och Ramaekers (1998) summerar studier av körförmågan hos personer som lider av schizofreni och effekter av medicinering. Två simulatorstudier visade att patientgruppen presterade sämre än en kontrollgrupp. Patienter behandlade med nyare neuroleptika uppvisar mindre nedsättning än patienter som använder konventionella neuroleptika.

Effekter av medicinering med metylfenidat som används för behandling av ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) har studerats i en simulatorstudie och i en studie i verklig bilkörning. Cox m.fl. (2000) studerade effekter av medicineringen hos unga män med ADHD. Jämförelser gjordes med en kontrollgrupp av personer som inte led av ADHD. Körprestationen hos ADHD-gruppen var sämre än hos kontrollgruppen, men efter medicinering med metylfenidat var skillnaden mellan grupperna inte längre signifikant. Även Cox m.fl. (2004) studerade effekter av metylfenidat hos unga män med ADHD. Körprestationen skattades av en bedömare. Impulsiva fel var sällsynta i båda betingelserna, medan ouppmärksamhetsfel var vanligare när man inte medicinerade. Medicineringen tycks således ha haft positiva effekter för körprestationen hos användarna. Även Ramaekers och Kuypers (2004) studerade effekter av metylfenidat i verklig bilkörning. Försökspersoner var extacy-användare. Man fann att medicineringen gav minskad sidolägesvariation, dvs. en prestationsförbättring. Dagen efter förelåg emellertid inte längre några effekter prestationsmässigt. Silber et al. (2005) studerade effekter av dextroamfetamin hos friska försökspersoner i simulerad bilkörning. En generell prestationsförsämring erhöles efter intag av det aktiva medlet under simulerad dagsbetingelse. Kraftiga bidrag till denna försämring var felaktig signalering, rödljuskörning och långsamma reaktionstider. Hastigheten var dock lägre i dextroamfetaminbetingelsen under körning på motorväg när en kritisk situation uppträdde. Effekterna, menar man, kan bero på "perceptual narrowing", försorsakad av den förhållandevis höga doseringen.

En annan typ av medicin som studerats experimentellt är narkosmedel. Sinclair, Chung och Smiley (2003) studerade effekter på friska försökspersoner av 30 minuter generell anestesi. Man påvisade inga effekter av anestesi. Chung m.fl. (2005) jämförde simulerad körprestation hos patienter som undergick en knäoperation under generell anestesi med en matchad kontrollgrupp. Den opererade gruppen uppvisade sänkt vakenhet och försämrad körprestation såväl före, men mer uttalat 2 timmar efter operationen. Inga effekter förelåg dock 24 timmar senare.

5 Diskussion

Metoder för riskanalys

När man ska försöka utvärdera vilka risker i trafiken användningen av olika medicinska preparat kan tänkas ha, finns det ett antal problem av metodologisk art man måste ta hänsyn till. Case-control-studier där man jämfört drogförekomst hos olycksdrabbade med en matchad kontrollgrupp är svåra att utföra, vilket förklarar att endast ett fåtal har gjorts. Drogförekomst i trafikolyckor är relativt sällsynt, vilket kräver att man samlar in data för ett stort antal olyckor för att signifikanta skillnader ska kunna upptäckas. För droger som används sparsamt av trafikanterna krävs givetvis data från ett ännu större antal olyckor. Bilden kompliceras också av att ett visst läkemedel ofta förekommer tillsammans med andra medel, både andra droger och, framför allt, alkohol. Provtagning för analys av drogförekomst är en besvärlig och dyrbar procedur, speciellt från förare som inte är olycksdrabbade (kontrollgruppen). Att skapa en lämplig kontrollgrupp är det svåraste när man ska göra en case-control-studie. Ett krav är att kontrollgruppen ska vara representativ för den population som cases härrör ur. Olycksgruppen och kontrollgruppen ska vara så lika varandra som möjligt, med undantag för droganvändningen. Då duger det inte att ta ett slumpmässigt urval ur förarpopulationen eller att, som gjorts i några fall, som kontrollgrupp välja personer i andra sammanhang än i trafiken, t.ex. personer som intagits på sjukhus av andra skäl än att ha skadats i en trafikolycka. Man är tvungen att matcha grupperna i förhållande till varandra. Ju bättre man matchar med avseende på relevanta variabler, desto större är möjligheten att erhålla tillförlitliga resultat. Ett annat, och mycket stort problem i case-control-studierna är att då de inblandade personerna har full frihet att vägra att delta i studien, blir det ofrånkomligt mer eller mindre stora bortfall av data. Sannolikheten för betydande bortfall i kontrollgruppen samt att bortfallet ska vara av systematisk art är stor med högre drogförekomst hos dem som vägrar att delta. Särskilt gäller detta givetvis illegala preparat, men problemet föreligger även för legala preparat. Konsekvensen blir att den skattade olycksrisken blir högre än den sanna. Om man med case-control-metodik ska kunna få tillförlitliga resultat krävs att möjligheten att vägra att delta tas bort, åtminstone temporärt. Detta borde inte vara en omöjlighet, särskilt i de fall man gör stora, dyrbara studier på nationell eller EU-nivå.

Culpability-studier försöker undgå det komplicerade problemet med att skapa en lämplig kontrollgrupp genom att enbart studera olycksdrabbade förare, varvid man delar in dessa i två grupper, en där föraren bedöms skyldig och en där föraren inte bedöms skyldig till olyckan. Den mest uppenbara begränsningen är att också den som bedöms vara utan skuld också kan ha bidragit till olyckan. Ett subjektivt moment kommer ofrånkomligt in i bedömningen av skuldfrågan. Man kan också misstänka att polisen tenderar att bedöma den som är påverkad av något preparat som skyldig i högre grad än den som är opåverkad, vilket felaktigt höjer den skattade olycksrisken.

Farmako-epidemiologiska studier, där man analyserar data tagna ut stora datafiler, lider av den svagheten att man inte vet om, eller av vad, eller i vilken utsträckning, droganvändaren var påverkad vid olyckstillfället. Inte heller vet man om kontrollpersonerna var påverkade av någon drog (eller alkohol) under jämförelseperioden.

För att komma tillrätta med de stora svårigheterna att göra epidemiologiska studier som medger tillförlitliga slutsatser beträffande kopplingen mellan droganvändning och olycksrisker, rekommenderar Baldock (2007) att man bör göra case-control-studier ungefär som Borkenstein m.fl. (1974) gjorde beträffande alkohol, där data från kontrollpersoner insamlas på samma platser och vid samma tidpunkt på dygnet och samma

veckodag som där olyckan inträffade. Man bör matcha med avseende på potentiella störande faktorer, såsom ålder, kön, tid på dagen, veckodag, köriktning etc. Intervju-data bör också inhämtas för kontroll av bakomliggande faktorer såsom körerfarenhet, körsätt, sömnhet, alkoholvanor etc. för att i möjligaste mån säkerställa att erhållna effekter inte beror på sådana faktorer.

Vad gäller problemet med kontrollgrupper i olycksanalyser, borde det vara lättare att skapa en adekvat kontrollgrupp när man använder en design som jämför olycksinblandningen hos läkemedelsanvändare och kontrollpersoner som inte använder läkemedel (kohort-design) än när man använder en case-control-design (jämförelse vad gäller läkemedelspåverkan hos olycksinblandade och kontrollpersoner som inte är inblandade i trafikolyckor). Kunde man på något sätt verifiera i vad mån läkemedelsanvändarna var påverkade av ett läkemedel (enbart läkemedlet eller detta i kombination med andra prestationspåverkande medel) vid olyckstillfället och att kontrollpersonerna inte använde läkemedel eller något annat riskhöjande medel (t.ex. alkohol) under jämförelseperioden borde möjligheten att erhålla bra data öka. Att använda de olycksinblandade personerna som sina egna kontroller (Barbone m.fl., 1998) är också en lovande idé.

Oavsett val av undersökningsdesign, kan inga deltagare tillåtas vägra att delta i studien, vilket kräver förändrad lagstiftning. Även med detta tillvägagångssätt kvarstår emellertid det mycket svårösta problemet att särskilja effekterna av ett visst läkemedel från effekterna av den åkomma eller sjukdom för vilken man medicinerar.

Hur väl man än utför en analytisk epidemiologisk studie finns det ingen möjlighet att med någon exakthet göra beräkningar av olycksrisker som effekt av läkemedelspåverkan. Att visa att en förhöjd olycksrisk beror just på det studerade läkemedlet och inte på något annat är inte praktiskt möjligt. Huvudmetoden för att studera trafiksäkerhetseffekter av läkemedel (och andra droger) måste vara den experimentella, där man ger läkemedlet till ett antal försökspersoner under strikt kontrollerade betingelser. Bara med experimentell metodik kan man få detaljerad kunskap kring en mängd faktorer som kan ha betydelse för utfallet. Man kan således studera effekter av olika doseringar (med placebokontroll) under olika långa medicineringsperioder hos friska försökspersoner och hos användargrupper. Man kan också studera effekter av samtidig påverkan av andra medel.

Experimentella metoder

En självklar fördel med experimentella studier är att man kan göra sådana studier utan att behöva vänta på att ett stort antal olyckor ska äga rum. Experimentella studier lider emellertid också av tolkningsproblem. Kausalitetsproblemet är i stort sett löst, men validiteten kan ifrågasättas. En påvisad effekt av ett läkemedel på ett prestationstest behöver inte nödvändigtvis betyda att olycksrisken också ökar. Den påvisade prestationsnedsättningen kanske är så liten att den inte har någon större relevans i trafiken. I verkligheten finns ofta möjligheter för viss kompensation för prestationsnedsättningen – man kan köra långsammare och/eller med ökade säkerhetsmarginaler (vilket sannolikt förklarar att cannabisanvändning inte tycks påverka olycksrisken) eller man kan undvika att köra under besvärliga trafikförhållanden (halka, mörker, rusningstrafik). Ett annat problem är att man oftast studerar effekter av korttidsbehandling hos unga friska försökspersoner, som inte alls har något behov av medicinen i fråga, medan användarna använder läkemedlet just för att mildra de besvär som förorsakas av en viss sjukdom eller åkomma. Användarna är dessutom ofta äldre personer som använder medicinen under längre tid. Det är uppenbart att effekter hos användarna borde studeras i betydligt högre utsträckning än vad som sker i dag. Här kommer givetvis etiska frågeställningar

in i bilden. Kan det t.ex. ses som etiskt försvarbart att utsätta personer som behöver ett visst läkemedel för placebobehandling, vilket egentligen krävs för att man ska kunna dra slutsatser om effekter av läkemedlet?

Vilka testmetoder som bör användas i experimentella studier av läkemedelseffekter har diskuterats under lång tid. Man har bl.a. försökt att utröna vilka beteenden i en testsituation som kan vara relaterade till olycksinblandning (Ranney, 1994). Ett körbeteende som uppvisat ett sådant samband är förmågan att snabbt upptäcka faror (hazard perception ability) (Quimby m.fl, 1986). Två mått på körstil som visat sig ha ett visst samband med olycksinblandning är körhastighet och avvikande körbeteende (deviant driving behaviour). Andra beteenden som uppvisat samband med olycksinblandning är dynamisk synskärpa och förmågan att snabbt upptäcka figurer mot en komplex bakgrund (fältberoende) och förmågan att snabbt ändra uppmärksamhetsinriktning till relevanta stimuli (selektiv uppmärksamhet). Vanliga prestationsmått som enkel reaktionstid och spårning (tracking) har emellertid inte uppvisat något samband med olycksinblandning. Sambanden är dock genomgående mycket svaga, vilket är helt naturligt då man i testsituationen mätt mer eller mindre stabila egenskaper medan olyckor i många fall kan relateras till situations-specifika faktorer som alkohol eller trötthet. En annan faktor som bidrar till de låga sambanden är de komplexa orsakssambanden bakom trafikolyckor.

En annan typ av information som skulle kunna vara till hjälp vid val av testmetoder är att via olycksanalyser försöka utröna vilka orsaksfaktorerna kan vara. En stor sådan studie gjordes av Treat m.fl. (1977). "Recognition errors" följt av "decision errors" var de viktigaste kategorierna vad gäller "human direct causes" bakom trafikolyckor. "Performance errors" var betydligt ovanligare. Bland mer specifika "human direct causes" var de vanligaste faktorerna "improper lookout" följt av "excessive speed". Uppmärksamhet kom på tredje plats och "improper evasive action" som fjärde viktigaste faktor. Alkoholrelaterade olyckor analyserades också. Den vanligaste faktorn bakom dessa olyckor var dåsighet eller insomnande bakom ratten. I mindre utsträckning ökade alkohol olycksrisken förorsakad av hög hastighet, överkompensation eller distraktion.

Då det bevisligen är svårt att använda sig av olycksinblandning som yttre kriterium vid validering av testmetoder har andra kriterier föreslagits. McKenna, Duncan och Brown (1986) föreslog att man i stället för olyckor borde använda sig av förarfel som kriterier. Sivak (1981) föreslog att man bör använda beteendemått/prestansmått med hög face validity och som är känsliga för påverkan av alkohol, droger eller trötthet.

Brookhuis, de Waard och Fairclough (2003) diskuterar begreppet "driver impairment" och menar att tre slags metoder kan komma till användning när man, baserat på beteende, vill bestämma huruvida försämrad körprestation föreligger:

- a. driving under adverse circumstances. Körsituationen manipuleras så att försämrad körprestation tvingas fram (exempel alkoholpåverkan, sömnbrist, visual occlusion). De beteenden som påverkas av sådana manipulationer kan användas vid definitionen av nedsatt körprestation
- b. critical incidents (accident precursors). Föraren utsätts för yttre stressorer så att en avkörning, kollision eller dylikt tvingas fram. De förarfel som predicerar sådana olyckshändelser kan då användas som definition på nedsatt körprestation
- c. expertbedömningar av vilka beteenden som utgör viktiga faktorer bakom olyckor. Metoden är en subjektiv motsvarighet till critical incidents-metoden.

Utgående från sådana analyser gäller det sedan att operationalisera förarfel/körbeteenden i kvantitativa termer så att de kan användas i experimentella studier.

För val av testmetoder i studier av läkemedelseffekter kan en vägledning vara att se på vilka beteenden som visat sig påverkas på ett tydligt sätt av droger och/eller alkohol. Mått på lateral kontroll av fordonet har använts mycket flitigt. Sidolägesvariationen har visat sig öka som en effekt av alkohol och en mängd droger (cannabis, lugnande medel/sömnmedel, äldre typer av antihistaminer, antidepressiva och anti epileptika.). Ett annat mått på lateral kontroll som påverkats negativt av alkohol, lugnande medel/sömnmedel och antihistaminer är lane deviations (korsning av sidolinje). Styrbeteendet har också påverkats med ökad variation av rattörelserna som effekt av alkohol och antihistaminer. Hastighetsmått har också visat sig påverkbara. Hastigheten ökade som effekt av alkohol, medan hastigheten gick ned som effekt av cannabis. Hastighetsvariationen ökade för alkohol, lugnande medel och äldre typer av antihistaminer och antidepressiva medel. Effekter vid interaktioner med andra fordon har också studerats. Följvståndet vid car following minskade för alkohol, medan det ökade för cannabis. Variationen hos följavståndet ökade för alkohol och för äldre typer av anti epileptika. Man har också analyserat förmågan att upptäcka, och reagera på, mer eller mindre kritiska situationer under körning. Försämrad reaktionstid (vid inbromsning hos framförvarande fordon, upptäckt av hinder, trafiksignaler, sekundär uppgift) har här visats för alkohol och för lugnande medel och cannabis.

I avancerade körsimulatorer har man närmast obegränsade möjligheter att välja vilka beteenden man vill studera – på operationell nivå (sidolägeshållning, hastighetshållning, inbromsning etc.), på taktisk nivå (manövrering, omkörningsbeteende etc.) eller på strategisk nivå (t.ex. vägval). Det föreligger heller inga hinder att studera relevanta beteenden såsom risktagande eller kompensationsbeteenden. En annan stor fördel som gäller generellt för körsimulatorer är att man kan utsätta försökspersonerna för situationer som vore omöjligt i verklig trafik, till och med situationer som kan resultera i en olycka. Nackdelen med körsimulatorer är givetvis att validiteten kan ifrågasättas – en påvisad prestationsförsämring kan inte utan vidare tolkas som en ökad trafikolycksrisk.

Båda metoderna, den experimentella och den epidemiologiska, behövs om man ska kunna dra några rimligt säkra slutsatser om effekter av medicinering i trafiken. Om ett visst preparat visar sig ha prestationsnedsättande effekter i experimentella studier är det intressant att gå vidare och studera medlet i den verkliga trafiken. Om det används av fordonsförare i nämnvärd utsträckning, är det klart befogat att även studera om medlet är överrepresenterat hos olycksförare alternativt om olyckor är oproportionerligt vanligare hos läkemedelsanvändarna. Det omvända förhållandet gäller också, dvs. om ett medel förekommer i trafikolyckor är det skäl att gå vidare med experimentella studier och analytiska epidemiologiska studier.

Effekter av olika läkemedel

Med de nämnda tolkningsproblemen i åtanke, kan man mycket kortfattat sammanfatta kunskapsläget och peka på påtagliga kunskapsluckor vad gäller läkemedel och trafik-säkerhet.

Man har ett visst grepp om effekter av bensodiazepiner på trafiksäkerheten. Samtliga bensodiazepiner tycks vid tillräckligt hög dosering kunna ge prestationsförsämring på de flesta effektmått. Effekten är störst för förstagångsanvändare och i början av en medicineringsperiod, vilket kan tolkas som en effekt av toleransutveckling. Effekterna tycks vara större för lugnande medel än för sömnmedel. Sömnmedel med lång halveringstid kan emellertid ha residualeffekter som tilltar med medicineringens längd, vilket

skulle tyda på ackumulation av medlet. Effekterna av bensodiazepiner tycks förstärkas vid samtidig alkoholpåverkan. Enligt gjorda olycksanalyser föreligger även förhöjd olycksrisk för dessa medel. Resultaten är påfallande lika dem man funnit i experimentella studier. Man har bl.a. funnit att risken ökar vid stigande dosering – ett viktigt resultat, vilket stöder hypotesen om ett kausalsamband. Risken tycks också vara störst för långtidsverkande medel, särskilt i början av en behandling. Riskökningen är tydligast för lugnande medel, medan utfallet för sömnmedel är mindre entydigt. Huruvida terapeutiska doser också innebär problem i trafiken är emellertid något oklart. Det samlade resultatet tyder på att bensodiazepiner utgör ett betydande trafiksäkerhetsproblem.

Det finns dock en del oklarheter. Ytterligare experimentella studier behövs där man studerar effekter hos personer som är i behov av dessa medel. Här bör man göra jämförelser med effekter av placebo-behandling samt med matchade friska försökspersoner som får samma behandling som användarna. Toleransutvecklingen är här viktig att ytterligare belysa. Fler studier vore önskvärda där man analyserar olycksrisker för enskilda lugnande medel och sömnmedel (inte bara bensodiazepiner), vilket givetvis kräver mycket omfattande studier. Doseringens betydelse kopplat till medicineringens längd är viktig att utvärdera, både effekter av terapeutiska doser och missbruksdosor.

Vad gäller antidepressiva medel har äldre typer av dessa medel visat sig ge prestationsförsämring. Vid upprepad behandling minskar däremot den initiala prestationsförsämringen. Depressionen i sig kan ge prestationsförsämring, vilken dock kan reduceras av intag av antidepressiva. De moderna antidepressiva medlen tycks inte ha några negativa effekter prestationsmässigt, utom i vissa fall med höga doser. I epidemiologiska studier har man ibland funnit förhöjd olycksrisk i samband med användningen av äldre typer av dessa medel. Risken tycks vara störst för höga doser. Dessa studier har oftast begränsats till äldre typer av antidepressiva medel. Effekter av moderna antidepressiva medel på olycksrisken är okända.

Okklarheterna är större för antidepressiva medel än för bensodiazepiner. Särskilt nyare medel, som används i ökande utsträckning, bör studeras ytterligare, framför allt i experimentella studier men även i olycksstudier. Betydelsen av dosering och medicineringens längd bör utvärderas. Användargrupperna är viktiga att studera, men jämförelser bör även göras med matchade friska försökspersoner.

Äldre typer av antihistaminer ger prestationsförsämring på ett dosrelaterat sätt. Andra generationens antihistaminer har mindre effekter. Viss toleransutveckling förekommer för första och andra generationens antihistaminer. Nyare typer av antihistaminer har, med några undantag för höga doser, inga negativa effekter på körprestationen. De olycksstudier som gjorts beträffande antihistaminer (omfattar huvudsakligen första generationens antihistaminer) rapporterar ingen förhöjd olycksrisk. Man har visserligen funnit förhöjda värden beträffande relativ risk, men dessa är inte statistiskt signifikanta. Olycksrisken skulle kunna vara förhöjd, men det är inte visat. Anledningen är förmodligen alltför små olycksmaterial. Effekterna av moderna antihistaminer på olycksrisken är i stort sett okända.

Det finns således oklarheter också för antihistaminer. Framför allt är det de nya medlen, som används i ökande utsträckning, som behöver studeras, framför allt i experimentella studier. Liknande frågeställningar som för antidepressiva är aktuella. Äldre typer av preparat blir givetvis i den mån användningen minskar påtagligt allt mindre intressanta att studera.

I experimentella studier har man funnit att opioider kan ge prestationsförsämring, men denna beror på vilken opioid man testat, på dosering och på hur länge man använder medlet. Smärtpatienter tycks inte påverkas negativt, medan friska försökspersoner påverkas negativt beträffande psykomotorisk prestation, medan kognitiv prestation inte visat sig påverkas nämnvärt. Dos-effekt-samband har visats för olika opioider hos friska försökspersoner. Beträffande smärtstillande medel tycks opioiders effekter på olycksrisker vara oklara. Vissa studier visar förhöjd olycksrisk medan andra studier inte visar detta.

Det finns således oklarheter också för opioider. Fler experimentella studier behövs, speciellt med smärtpatienter, där friska försökspersoner medverkar som kontrollgrupp. En större olycksstudie borde göras för att mer definitivt klargöra eventuella olycksrisker för olika typer av opioider.

Andra läkemedel har studerats i mindre omfattning. Stimulantia som används framför allt för att behandla unga personer med ADHD tycks kunna ge förbättrad körprestation hos användarna, men tycks tvärtom kunna ge prestationsnedsättning hos friska personer. Effekter av förkylningsmedicin har studerats. Man fann att prestationen på sekundära uppgifter kan försämrats om man är förkyld och att ytterligare försämring kan förorsakas av medicinering. I enstaka fall har man funnit förhöjda risker för svaga smärtstillande mediciner, blodtryckssänkande medel och antikoagulanter hos äldre personer. Även läkemedel som används för behandling av manodepressivitet (litium) var i ett fall förknippat med förhöjd olycksinblandning. För anti epileptiska läkemedel finns data som visar sänkt körprestation för ett äldre preparat.

Narkosmedel har prestationsnedsättande effekter efter uppvaknandet. Hur länge effekterna sitter i är oklart, men i en studie var de inte längre påvisbara efter ett dygn. Schizofrenipatienter som i en studie behandlades med ett nyare läkemedel uppvisade mindre prestationsnedsättning än patienter som behandlades med ett äldre preparat. För dessa läkemedel, och för andra läkemedel som inte har studerats i någon större omfattning, är läget således oklart vad gäller effekter på trafiksäkerheten.

Forskningsbehov – generellt

Effekter av olika läkemedel hos olika användargrupper behöver studeras mer detaljerat i experimentella studier. Toleransfrågan är här viktig att utreda; man bör här studera effekter av olika doseringar som en funktion av användningstid. Interaktionseffekter mellan läkemedel och andra medel (läkemedel, illegala medel, alkohol) behöver analyseras vidare. Framför allt är det, med tanke på att många, framför allt äldre, använder flera olika typer av läkemedel, viktigt att studera interaktionseffekter beträffande dessa medel.

Nya läkemedel med negativa effekter i form av sedation, dåsighet, trötthet, yrsel, koncentrationssvårigheter, problem med minnet, försämrat omdöme, ökad känsla av stress etc. är intressanta att studera experimentellt, både hos användare och friska försökspersoner.

Det behövs fler epidemiologiska studier, helst med case-control-design eller med cohort-design, där man undersöker betydelsen av olika doseringar (terapeutiska doser, missbruksdosor), medicineringens längd och användarnas kön och ålder. Samtliga här nämnda, och en rad andra medel med effekter på det centrala nervsystemet (bl.a. alkohol) borde studeras i stort upplagda case-control-studier eller cohort-studier på nationell,

eller ännu hellre på EU-nivå. I en sådan stor studie skulle man givetvis även analysera en mängd illegala medel (cannabis, amfetamin, exstacy, opiater, LSD etc.).

Det återstår mycket att ta reda på vad gäller läkemedel och trafiksäkerhet, inte minst med tanke på att det hela tiden dyker upp nya läkemedel som behöver testas både innan de kommer ut på marknaden och efter att de använts av trafikanter under kortare eller längre tid. En del kommer vi att få veta när resultaten från EU-projektet DRUID blir tillgängliga (<http://www.druid-project.com/>).

DRUID-projektet

EU-Projektet DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) har som uttalat syfte att minska antalet trafikolyckor genom att informera om förekomst av olika farmakologiska substanser i trafiken, deras effekter på trafiksäkerheten, möjliga motåtgärder och lovande forskningsmetoder. Projektet ska pågå till 2010.

Ett antal experimentella studier kommer att utföras där man testar effekter av droger (såväl legala som illegala) som enligt epidemiologisk forskning skulle kunna vara trafikfarliga, men även nyare droger som antas kunna ha liknande effekter i trafiken och där kunskapen är otillräcklig. Såväl enskilda substanser som kombinationer av substanser ska testas. Körprestation kommer att studeras i körsimulatorer och i verklig bilkörning. Även psykomotoriska och kognitiva tester med relevans för bilkörning kommer att användas.

Man ska också genomföra ett antal epidemiologiska studier i ett antal europeiska länder, bl.a. Sverige, Norge, Danmark och Finland, med case-control eller case-crossover metodik, där man gör uppskattningar av olycksrisker förknippade med användningen av olika droger och alkohol.

Resultaten av de experimentella och epidemiologiska studierna kommer att integreras och förhoppningsvis utgöra grund för förslag till gränsvärden i trafiken.

Bland de planerade experimentella studierna kan framhållas:

- VTI ska studera effekter på friska försökspersoner av ett stimulantium, dextroamfetamin, i kombination med sömndeprivation, i simulerad bilkörning.
- TNO i Holland ska studera effekter på friska försökspersoner av amfetamin i kombination med alkohol i simulerad bilkörning.
- INRETS och universitetet i Caen i Frankrike ska testa residualeffekter av zolpidem (sömnmedel) och akuteffekter av codilopram (smärtstillande) i simulerad bilkörning, både på patienter och friska försökspersoner. Samma forskningsinstitutioner ska även testa effekter av sömnmedel på patienter i simulerad bilkörning och effekter på friska försökspersoner av smärtstillande medel i kombination med alkohol i simulerad bilkörning.
- Universitetet i Maastricht ska testa effekter av sömnmedel (bensodiazepiner) på patienter i verklig bilkörning.
- CERTH-HIT i Grekland ska testa effekter av lugnande medel (bensodiazepiner) på patienter i verklig bilkörning.

Referenser

- Allgén, L-G., Bejerot, N., Bergsman, A., Hellström, L. & Sandberg, A. (1973). Alkohol och droger i blod och urin i 142 fall misstänkta för rattonykterhet. *Läkartidningen*, 70(12), 1169–1174.
- Álvarez, F.J., Prada, R. & del Rio, M.C. (1992). Patterns of drug consumption among Spanish drivers. *Therapie*, 47, 1, 63-6.
- Álvarez, F.J., del Rio, M.C. & González-Luque, J.C. (2004). *Medicinal drugs and driving among the Spaniards: Data from a national survey*. Proceedings of the 17th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, 2004.
- Appenzeller, B.M., Schneider, S., Yegles, M., Maul, A. & Wennig, R. (2005). Drugs and chronic alcohol abuse in drivers. *Forensic Science International*, 155, 2–3, 83–90.
- Assum, T., Mathijssen, M.P.M., Houwing, S., Buttress, S.C., Sexton, B., Tunbridge, R.J. & Oliver, J. (2005). *The prevalence of drug driving and relative risk estimations. A study conducted in the Netherlands, Norway and United Kingdom*. Research in the framework of the European research programme IMMORTAL. Deliverable D-R4.2.
- Augsburger, M., Donze, N., Menetrey, A., Brossard, C., Sporkert, F., Giroud, C. & Mangin, P. (2005). Concentration of drugs in blood of suspected impaired drivers. *Forensic Science International*, 153, 1, 11–15.
- Baldock, M.R.J. (2007). *Review of the literature on cannabis and crash risk*. CASR Report Series CASR010, Centre for Automotive Safety Research, University of Adelaide.
- Baldock, M.R.J., Mathias, J.L., Berndt, A. & McLean, A.J. (2004). *Self-reported medication use and on-road driving performance of older drivers*. Proceedings of the 17th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2004.
- Barbone, F., McMahon, A.D., Davey, P.G., Morris, A.D., Reid, I.C., McDevitt, D.G. & MacDonald, T.M. (1998). Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*, 352, 1331–1336.
- Behrendorff, I. (1999). Licit and illicit drugs in traffic – An international literature review with a link to Danish conditions. *Journal of Traffic Medicine*, 27, 3–4, 81–90.
- Behrendorff, I. & Steentoft, A. (2003). Medicinal and illegal drugs among Danish car drivers. *Accident Analysis and Prevention*, 2003. 35(6), 851–60.
- Beirness, D.J., Simpson, H.B. & Williams, A. (2006). *Role of cannabis and benzodiazepines in motor vehicle crashes*. In *Drugs and Traffic. A symposium*. June 20–21, 2005, Woods Hole, Massachusetts. Transportation Research Circular, Number E-C096, 2006.
- Benzodiazepine/Driving Collaborative Group. (1993). Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug and Alcohol Dependence*, 33, 19–22.
- Bernhoft, I.M. (2005). *Drugs in accident involved drivers in Denmark*. Research in the framework of the European research programme IMMORTAL. Deliverable D-R4.3.
- Beylich, K-M., Bjørneboe, A., Christophersen, A.S., Fosser, S., Glad, A. & Mørland, J. (1994). *Forekomsten av alkohol og andre rusmidler i blodprøver fra førere innblandet i trafikkulykker*. TØI RAPPORT 248. Transportøkonomisk Institutt, PO Box 6110 Etterstad, Oslo.

- Blomberg, R.D. & Preusser, D.F. (1973). Narcotic use and driving behavior. *Accident Analysis and Prevention*, 6, 23–32.
- Bocca, M.L., Le Doze, F., Etard, O., Pottier, M., L'Hoste, J. & Denise, P. (1999). Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. *Psychopharmacology*, 143:373.
- Borkenstein, R.F., Shumate, R.P., Ziel, W.B. & Zylman, R. (1974). The role of the drinking driver in traffic accidents (THE GRAND RAPIDS STUDY). *Blutalkohol*, Vol. 11 (supplement 1).
- Bramness, J.G., Skurtveit, S., Grung, M. & Mørland, J. (2000). Sentralt virkende muskelrelaxerende midler i trafikken. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*, 120 17 1966-9.
- Braun, E. & Christ, R. (2002). *Review of impairment and accident risk for alcohol, drugs and medicines*. Research in the framework of the European research programme IMMORTAL. Deliverable D-R4.1.
- Brookhuis, K.A., de Waard, D. & Fairclough, S.H. (2003). Criteria for driver impairment. *Ergonomics*, 46, 5, 433–445.
- Ceder, G., Holmgren, P. & Schuberth, J. (1982). *Drug screening in suspect drunken drivers in Sweden*. Proceedings, First Congress on Traffic Medicine, Linköping.
- Christophersen, A.S. (2002). *The role of medicines in traffic accidents in the European countries*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- Christophersen, A.S., Ceder, G., Kristinsson, J., Lillsunde, P. & Steentoft, A. (1999). Drugged driving in the Nordic countries--a comparative study between five countries. *Forensic Science International*, 106, 3, 173-90.
- Chung, F., Kayumov, L., Sinclair, D.R., Edward, R., Moller, H.J. & Shapiro, C.M. (2005). What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *Anesthesiology*, 103, 5, 951-6.
- Cox, D.J., Humphrey, J.W., Merkel, R.L., Penberthy, J.K. & Kovatchev, B. (2004). Controlled-release methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Board of Family Practice*, 17, 4, 235-9.
- Cox, D.J., Merkel, R.L., Kovatchev, B. & Seward, R. (2000). Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 4, 230-4.
- Currie, D., Hashemi, K., Fothergill, J., Findlay, A., Harris, A. & Hindmarch, I. (1995). The use of anti-depressants and benzodiazepines in the perpetrators and victims of accidents. *Occupational Medicine*, 45, 6, 323–325.
- Cusack, D.A., Harrington, G., Furney, P., Flynn, K. & Leavy, C.P. (2002). *Driving Under The Influence Of Drugs In Ireland: A Growing And Significant Danger*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- del Rio, M.C. & Alvarez, FJ. (1996). Medication use by the driving population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 5, 4, 255–261.

- del Rio, M.C., Gomez, J., Sancho, M. & Alvarez, F.J. (2002). Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. *Forensic Science International*, 127, 1–2, 63–70.
- Drummer, O.H. (2002). Benzodiazepines – Effects on human performance and behaviour. *Forensic Science Review*, 14, 1/2, 2–14.
- Drummer, O.H., Gerostamoulos, J., Batziris, H., Chu, M., Caplehorn, J., Robertson, M.D. & Swann, P. (2004). The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accident Analysis and Prevention*, 2004. 36(2), 239–48.
- Dussault, C., Brault, M., Bouchard, J. & Lemire, A.M. (2002). *The Contribution of Alcohol and Other Drugs Among Fatally Injured Drivers in Quebec: Some Preliminary Results*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- Etminan, M., Hemmelgarn, B., Delaney, J.A.C. & Suissa, S. (2004). Use of lithium and the risk of injurious motor vehicle crash in elderly adults: Case-control study nested within a cohort. *British Medical Journal*, 328, 7439, 558–559.
- Fishbain, D.A., Cutler, R.B., Rosomoff, H.L. & Rosomoff, R.S. (2002). Can patients taking opioids drive safely? A structured evidence-based review. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 16, 1, 9–28.
- Florek, E., Pietoszewski, W., Moczko, J. & Jenner, B. (2002). *Driving under the influence of prescribed drugs in Poland – questionnaire studies*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- Fries, B. (2005). *Överförskrivning av narkotikaklassade läkemedel – analys och åtgärder*. Mobilisering mot narkotika. Narkotikapolitisk samordning.
- Försäljningsutvecklingen för läkemedel inom ATC-grupp N Nervsystemet*. (2005). Apoteket.
- Galski, T., Williams, J.B. & Ehle, H.T. (2000). Effects of opioids on driving ability. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19, 3, 200–8.
- Gerostamoulos, J., McCaffrey, P., Drummer, O.H. & Odell, M. (2002). *Drug profiles of apprehended drivers in Victoria*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- Gjerde, H., Beylich, K-M. & Mørland, J. (1993). Incidence of alcohol and drugs in fatally injured car drivers in Norway. *Accident Analysis and Prevention*, 25, 4, 479–483.
- Hemmelgarn, B., Suissa, S., Huang, A., Boivin, J-F. & Pinard, G. (1997). Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *Journal of the American Medical Association*, 278, 27–31.
- Holland, C., Handley, S. & Feetam, C. (2003). *Older drivers, illness and medication*. Road safety report No. 39. Department of Transport, London.
- Holmgren, P., Loch, E. & Schuberth, J. (1985). Drugs in motorists travelling Swedish roads: On-the-road-detection of intoxicated drivers and screening for drugs in these offenders. *Forensic Science International*, 27, 57–65.
- Honkanen, R., Ertama, L., Linnoila, M., Alha, A., Lukkari, I., Karlsson, M., Kiviluoto, O. & Puro, M. (1980). Role of drugs in traffic accidents. *British Medical Journal*, 281, 1309–1312.

- Hu, P.S., Trumble, D.A., Foley, DJ., Eberhard, JW. & Wallace, R.B. (1998). Crash risks of older drivers: A panel data analysis. *Accident Analysis and Prevention*, 1998/09. 30(5), 569–581.
- Iudice, A., Bonanni, E., Maestri, M., Nucciarone, B., Brotini, S., Iudice, G. & Murri, L. (2002). Lormetazepam effects on daytime vigilance, psychomotor performance and simulated driving in young adult healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 40, 7, 304-9.
- Jacobson, B., Ysander, L., Öjerskog, B., Hansson, P., Winberger, B. & Nilsson, L. (1983). Alcohol and drugs in road accident victims. *Journal of Traffic Medicine*, 11, 2.
- Johansson, K., Bryding, G., Dahl, M.L., Holmgren, P. & Viitanen, M. (1997). Traffic dangerous drugs are often found in fatally injured older male drivers. *Journal of the American Geriatric Society*, 45:1029-31.
- Jonasson, U., Jonasson, B., Saldeen, T. & Thuen, F. (2000). The prevalence of analgesics containing dextropropoxyphene or codeine in individuals suspected of driving under the influence of drugs. *Forensic Science International*, 112, 2–3, 163-9.
- Jones, A.W. (2005). Driving under the influence of drugs in Sweden with zero concentration limits in blood for controlled substances. *Traffic Injury Prevention*, 2005/12. 6(4), 317-22.
- Jones, A.W. & Holmgren, A. (2005). Abnormally high concentrations of amphetamine in blood of impaired drivers. *Journal of Forensic Science*, 50, 5, 1215-20.
- Jones, A.W., Holmgren, A. & Holmgren, P. (2004). High concentrations of diazepam and nordiazepam in blood of impaired drivers: association with age, gender and spectrum of other drugs present. *Forensic Science International*, 146, 1, 1–7.
- Krantz, P. & Wannerberg, O. (1981). Occurrence of barbiturate, benzodiazepine, meprobamate, methaqualone and phenothiazine in car occupants killed in traffic accidents in the south of Sweden. *Forensic Science International*, 18, 141–147.
- Lam, L.T., Norton, R., Connor, J. & Ameratunga, S. (2005). Suicidal ideation, antidepressive medication and car crash injury. *Accident Analysis and Prevention*, 37, 335–339.
- Lemire, A.M., Montegiani, M. & Dussault, C. (2002). *Alcohol and Drug Consumption by Quebec Truck Drivers*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- Lenné, M.G., Dietze, P., Rumbold, G.R., Jennifer, R. & Triggs, T.J. (2003). The effects of the opioid pharmacotherapies methadone, LAAM and buprenorphine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. *Drug and Alcohol Dependence*, 72(3), 271–278.
- Leveille, S.G., Buchner, D.M., Koepsell, T.D., McCloskey, L.W., Wolfe, M.E. & Wagner, E.H. (1994). Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology*, 1994/11, 5(6), 591–598.
- Lillsunde, P., Korte, T., Michelson, L., Portman, M., Pikkarainen, J. & Seppälä, T. (1996). Drugs usage of drivers suspected of driving under the influence of alcohol and/or drugs. A study of one week's samples in 1979 and 1993 in Finland. *Forensic Science International*, 77, 1–2, 119-29.

- Logan, B.K. & Schwilke, E.W. (2004). *Changing patterns of alcohol and drug use in fatally injured drivers in Washington State 1992–2002*. Proceedings of the 17th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, 2004.
- Longo, M.C., Hunter, C.E., Lokan, R.J., White, J.M. & White, M.A. (2000:1). The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability. Part I: The prevalence of drug use in drivers, and characteristics of the drug-positive group. *Accident Analysis and Prevention*, 2000/09. 32(5), 613-22.
- Longo, M.C., Hunter, C.E., Lokan, R.J., White, J.M. & White, M.A. (2000:2). The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability. Part II: The relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accident Analysis and Prevention*, 2000/09. 32(5), 623-32.
- McGwin, G.Jr., Sims, R.V., Pulley, L. & Roseman, J.M. (2000). Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: A population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 152, 5, 424–431.
- McKenna, F.P., Duncan, J. & Brown, I.D. (1986). Cognitive abilities and safety on the road: A reexamination of individual differences in dichotic listening and search for embedded figures. *Ergonomics*, 29, 649–663.
- Menefee, L.A., Frank, E.D., Crerand, C., Jalali, S., Park, J., Sanschagrin, K. & Besser, M. (2004). The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Medicine*, 5, 1, 42-9.
- Mercier-Guyon, C., Lejay, J. & Choay, P. (1999). Comparative study of the effects of captodiamine and lorazepam on car driving ability. *Clinical Drug Investigation*, 17, 6, 451–459.
- Moskowitz, H. & Wilkinson, C.J. (2004). *Antihistamines and driving-related behaviour: A review of the evidence for impairment*. Report Number: HS-809 714. National Highway Traffic Safety Administration.
- Movig, K.L.L., Mathijssen, M.P.M., Nagel, P.H.A., van Egmond, T., de Gier, J.J., Leufkens, H.G.M. & Egberts, A.C.G. (2004). Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accident Analysis and Prevention*. 2004. 36(4), 631-6.
- Mura, P., Kintz, P., Ludes, B., Gaulier, J.M., Marquet, P., Martin-Dupont, S., Vincent, F., Kaddour, A., Goullé, J.P., Nouveau, J., Moulisma, M., Tilhet-Coartet, S. & Pourrat, O. (2003). Comparison of the Prevalence of Alcohol, Cannabis and Other Drugs Between 900 Injured Drivers and 900 Control Subjects: Results of a French Collaborative Study. *Forensic Science International*, Vol. 133, 2003, pp. 79–85.
- Mørland, J.M. (2000). Driving under the influence of non-alcohol drugs. *Forensic Science Review*, 12, 1–2, 79–105.
- Mørland, J., Ripel, A. & Ogaard, T.(2002). *Methadone Detections in Blood Samples from Apprehended Drugged Drivers*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- Neutel, C.I. (1995). Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Annals of Epidemiology*, 5, 3, 239-44.

- Neutel, C.I. (1998). Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 13, 115–123.
- Ogden, E.J.D. & Moskowitz, H. (2004). Effects of alcohol and other drugs on driver performance. *Traffic Injury Prevention*, 2004/09. 5(3), 185-98.
- O'Hanlon, J.F., Robbe, H.W.J., Vermeeren, A., van Leeuwen, C. & Danjou, P.E. (1998). Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 8, 212–221.
- Oster, G., Huse, D.M., Adams, S.F., Imbimbo, J. & Russell, M.W. (1990). Benzodiazepine tranquilizers and the risk of accidental injury. *American Journal of Public Health*, 80, 12, 1467–1470.
- Paakari, P. (2004). *Försäljning av läkemedel i de nordiska länderna 1999–2003*. Nordic Medico Statistical Committee 2004. København.
- Partinen, M., Hirvonen, K., Hublin, C., Halavaara, M. & Hiltunen, H. (2003). Effects of after-midnight intake of zolpidem and temazepam on driving ability in women with non-organic insomnia. *Sleep Medicine*, 4, 6, 553–561.
- Plaut, O. & Staub, C. (2002). *Roadside survey in the canton of Geneva, Switzerland*. Proceedings of the 16th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2002.
- Potter, P.C., Schepers, J.M. & Van Niekerk, C.H. (2003). The effects of fexofenadine on reaction time, decision-making, and driver behaviour. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 91, 2, 177-81.
- Quimby, A.R., Maycock, G., Carter, I., Dixon, R. & Wall, J. (1986). *Perceptual abilities of accident involved drivers*. Report No 27, Transport and Road Research Laboratory, Crowthorne, England.
- Ramaekers, J.G. (1998). Behavioural toxicity of medicinal drugs. Practical consequences, incidence, management and avoidance. *Drug Safety*, 18, 3, 189–208.
- Ramaekers, J.G. (2003). Antidepressants and driver impairment: Empirical evidence from a standard on-the-road test. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64:1, 20–29.
- Ramaekers, G., Lamers, J., Verhey, F., Muntjewerff, D., Mobbs, E., Sanders, N., Lewis, M. & Lockton, A. (2002). A comparative study of the effects of carbamazepine and the NMDA receptor antagonist remacemide on road tracking and car-following performance in actual traffic. *Psychopharmacology*, 159, 2, 203-10.
- Ramaekers, J.G. & O'Hanlon, J.F. (1994). Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 47:261-6.
- Ramaekers, J.G., Swijgman, H.F. & O'Hanlon, J.F. (1992). Effects of moclobemide and mianserin on highway driving, psychometric performance and subjective parameters, relative to placebo. *Psychopharmacology*, 106 SupplS62-S67.
- Ramaekers, J.G. & Kuypers, K. (2004). *A comparative study of the effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 75mg and methylphenidate 20mg on actual driving performance during intoxication and withdrawal*. Proceedings of the 17th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. 2004.

- Ramaekers, J.G., Kuypers, K.P.C., Wood, C.M., Hockey, G.R.J., Jamson, S., Jamson, H. & Birch, E. (2004). *Experimental studies on the effects of licit and illicit drugs on driving performance, psychomotor skills and cognitive function*. Research in the framework of the European research programme IMMORTAL. Deliverable D-R4.4.
- Ranney, T.A. (1994). Models of driving behavior. A review of their evolution. *Accident Analysis and Prevention*, 26, 6, 733–750.
- Ray, W.A., Fought, R.L. & Decker, M.D. (1992). Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *American Journal of Epidemiology*, 136, 7, 783–883.
- Ray, W.A., Gurwitz, J., Decker, M.D. & Kennedy, D.L. (1992). Medications and the safety of the older driver: Is there a basis for concern? *Human Factors*, 34(1), 33–47.
- Ray, W.A., Thapa, P.B. & Shorr, R.I. (1993). Medications and the older driver. *Clinical Geriatric Medicine*, 9, 2, 413-38.
- Richet, F., Marais, J., Serre, C. & Panconi, E. (2004). Effects of milnacipran on driving vigilance. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2004. 8(2), 109–115.
- Ridout, F. & Hindmarch, I. (2001). Effects of tianeptine and mianserin on car driving skills. *Psychopharmacology*, 154, 4, 356-61.
- Ridout, F., Shamsi, Z., Meadows, R., Johnson, S. & Hindmarch, I. (2003). A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover investigation of the effects of fexofenadine hydrochloride 180 mg alone and with alcohol, with hydroxyzine hydrochloride 50 mg as a positive internal control, on aspects of cognitive and psychomotor function related to driving a car. *Clinical Therapy*, 25, 5, 1518-38.
- Sagberg, F. (2006). Driver health and crash involvement: A case-control study. *Accident Analysis and Prevention*, 38, 28–34.
- Schmitt, J.A.J., Wingen, M., Riedel, W.J. & Ramaekers, J.G. (2004). *Effects of depression and antidepressant therapy on driving performance*. Research in the framework of the European research programme IMMORTAL. Deliverable D-R1.5.
- Seymour, A. & Oliver, J.S. (2000). A study of alcohol and drugs in impaired and fatally injured drivers in the west of Scotland. *Journal of Traffic Medicine*, 28(3–4), 32-7.
- Silber, B.Y., Papafotiou, K., Croft, R.J., Ogden, E., Swann, P. & Stough, C. (2005). The effects of dexamphetamine on simulated driving performance. *Psychopharmacology*, 179, 3.
- Sims, R.V., McGwin, G.Jr., Allman, R.M., Ball, K. & Owsley, C. (2000). Exploratory study of incident vehicle crashes among older drivers. *Journal of Gerontology*, 2000/01. 55(1) M22-M27.
- Sims, R.V., Owsley, C., Allman, R.M., Ball, K. & Smoot, T.M. (1998). A preliminary assessment of the medical and functional factors associated with vehicle crashes by older adults. *Journal of the American Geriatric Society*, 46, 5, 556-61.
- Sinclair, D.R., Chung, F. & Smiley, A. (2003). General anesthesia does not impair simulator driving skills in volunteers in the immediate recovery period – a pilot study. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 50, 3, 238-45.
- Sivak, M. (1981). Human factors and highway-accident causation: Some theoretical considerations. *Accident Analysis and Prevention*, 13, 61–64.

- Sjögren, H., Björnstig, U., Eriksson, A., Öhman, U. & Solarz, A. (1997). Drug and alcohol use among injured motor vehicle drivers in Sweden: Prevalence, driver, crash, and injury characteristics. *Alcoholism: Clinical and Experimental research*, 21, 6, 968–973.
- Skegg, D.C.G., Richards, S.M. & Doll, R. (1979). Minor tranquilizers and road accidents. *British Medical Journal*, 1, 917.
- Skurtveit, S., Abotnes, B., Christophersen, A.S. (2002). Drugged drivers in Norway with benzodiazepine detections. *Forensic Science International*, 125, 1, 75–82.
- Smiley, A. (1986). *Assessment of drug effects on driving performance using on-the-road studies*. In *Drugs and Driving* (Ed. J.F. O'Hanlon & J.J. de Gier), Taylor & Francis, London.
- Smink, B.E., Ruiter, B., Lusthof, K.J., de Gier, J.J., Uges, D.R.A. & Egberts, A.C.G. (2005). Drug use and the severity of a traffic accident. *Accident Analysis and Prevention*, 37(3), 427–33.
- Solarz, A. (1978). *Läkemedelspåverkan och trafiken*. Rapport från Statens Rättskemiska Laboratorium, Stockholm.
- Solarz, A. (1980). Fordonsägares attityder till läkemedelsrattfylleri. *Alkohol och Narkotika*, 74, 12–19.
- Solarz, A. (1982). Driving under the influence of drugs other than alcohol. *Bulletin on Narcotics*, 34(1), 13–22.
- Solarz, A. (1998). *Drograttfylleri. Omfattning, olycksrisker och bevisproblem. Resultat från sex undersökningar*. BRÅ PM, 1998:3. Brottsförebyggande rådet.
- Soyka, M., Kagerer, S., Brunbauer, A., Laux, G. & Möller, H.J. (2005). Driving ability in schizophrenic patients: Effects of neuroleptics. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 9, 3, 168–174.
- St Germain, S.A., Kurtz, M.M., Peralson, G.D. & Astur, R.S. (2005). Driving simulator performance in schizophrenia (letter). *Schizophrenia Research*, 1005, 74, 121–122.
- Staner, L., Ertle, S., Boeijinga, P., Rinaudo, G., Arnal, M.A., Muzet, A. & Luthringer, R. (2005). Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology*, 181, 4, 790–8.
- Steentoft, A. & Worm, K. (1996). Drugs in Danish traffic cases where no alcohol was found present. *Journal of Traffic Medicine*, 24(3–4), 73–76.
- Stoduto, G., Vingilis, E., Kapur, B.M., Sheu, W-J., McLellan, B.A. & Liban, C.B. (1993). Alcohol and drug use among motor vehicle collision victims admitted to a regional trauma unit: Demographic, injury, and crash characteristics. *Accident Analysis and Prevention*, 25, 4, 411–420.
- Stutts, J., Wilkins, J.W., Osberg, J.S. & Vaughn, B.V. (2003). Driver risk factors for sleep-related crashes. *Accident Analysis and Prevention*, 35(3), 321–31.
- Tashiro, M., Horikawa, E., Mochizuki, H., Sakurada, Y., Kato, M., Inokuchi, T., Ridout, F., Hindmarch, I. & Yanai, K. (2005). Effects of fexofenadine and hydroxyzine on brake reaction time during car-driving with cellular phone use. *Human Psychopharmacology*, 20, 7, 501–9.

Terhune, K., Ippolito, C., Hendricks, D., Michailovic, J., Bogema, S., Santinga, P., Blomberg, R. & Preusser, D. (1992). *The incidence and role of drugs in fatally injured drivers*. Report No. DOT HS 808 065. US Department of Transportation, National Highway Safety Administration, Washington, D.C.

Theunissen, E.L., Vermeeren, A., van Oers, A.C., van Maris, I. & Ramaekers, J.G. (2004). A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. *Clinical & Experimental Allergy*, 34, 2, 250-8.

Theunissen, E.L., Vermeeren, A. & Ramaekers, J.G. (2006). Repeated-dose effects of mequitazine, cetirizine and dexchlorpheniramine on driving and psychomotor performance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61, 1, 79–86.

Treat, J.R., Tumbas, N.S., McDonald, S.T., Shinar, D., Hume, R.D., Mayer, R.E., Stansifer, R.L. & Castellan, N.J. (1977). *Tri-level study of the causes of traffic accidents: Final report*. Institute for Research in Public Safety, Indiana University, Bloomington, Indiana.

Tunbridge, R.J., Keigan, M. & James, F.J. (2001). *The incidence of drugs and alcohol in road accident fatalities*. TRL Report 495. Transport Research Laboratory.

Törnros, J. (1990). *Drogförekomst i trafiken. En litteraturgenomgång*. VTI meddelande 626, Statens väg- och transportforskningsinstitut, Linköping.

Törnros, J. (1997). *Bensodiazepiner, alkohol och trafiksäkerhet*. Experimentella studier – Litteraturoversikt. VTI meddelande 805, Statens väg- och transportforskningsinstitut, Linköping.

Törnros, J., Vikander, B., Ahlner, J. & Jönsson, K-Å. (2001). Simulated driving performance of benzodiazepine users. *Journal of Traffic Medicine*, 29(3–4), 4–15.

van Laar, M., Volkerts, E. & Verbaten, M. (2001). Subchronic effects of the GABA-agonist lorazepam and the 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin on driving performance, slow wave sleep and daytime sleepiness in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154, 2, 189-97.

Vaa, T. (2003). *Impairments, diseases, age and their relative risks of accident involvement: Results from meta-analysis*. Research in the framework of the European research programme IMMORTAL. Deliverable D-R1.1.

Vanakoski, J., Mattila, M.J. & Seppälä, T. (2000). Driving under light and dark conditions: effects of alcohol and diazepam in young and older subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 6-7, 453-8.

Vermeeren, A. (2004). Residual effects of hypnotics: Epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs*, 18, 5, 297–328.

Vermeeren, A. & O’Hanlon, J.F. (1998). Fexofenadine’s effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101, 3, 306–311.

Vermeeren, A., O’Hanlon, J.F., Declerck, A.C. & Kho, L. (1995). Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Therapeutica*, 21, 47–64.

- Vermeeren, A., Ramaekers, J.G. & O'Hanlon J.F. (2002). Effects of emedastine and cetirizine, alone and with alcohol, on actual driving of males and females. *Journal of Psychopharmacology*, 16, 1, 57–64.
- Vermeeren, A., Riedel, W.J., van Boxtel, M.P., Darwish, M., Paty, I. & Patat, A. (2002). Differential residual effects of zaleplon and zopiclone on actual driving: a comparison with a low dose of alcohol. *Sleep*, 25, 2, 224-31,
- Verster, J.C., De Weert, A.M., Bijtjes, S.I.R., Aarab, M., Van Oosterwijck, A.W.A.A., Eijken, E.J.E., Verbaten, M.N. & Volkerts, E.R. (2003). Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 169, 1, 84–90.
- Verster, J.C., Veldhuijzen, D.S. & Volkerts, E.R. (2004). Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Medicine Reviews*, 8, 4, 309-25,
- Verster, J.C., Volkerts, E.R., Schreuder, A.H.C.M., Eijken, E.J.E., van Heuckelum, J.H.G., Veldhuijzen, D.S., Verbaten, M.N., Paty, I., Darwish, M., Danjou, P. & Patat, A. (2002). Residual effects of middle-in-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 6, 576–583.
- Verster, J.C., Volkerts, E.R. (2004). Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 92, 3, 294–303.
- Verster, J.C. & Volkerts, E.R. (2004). Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Reviews*, 10, 1, 45–76.
- Vingilis, E. & Macdonald, S. (2002). Review: Drugs and traffic collisions. *Traffic Injury Prevention*, 2002/03. 3(1), 1-1.
- Vuurman, E.F., Rikken, G.H., Muntjewerff, N.D., de Halleux, F. & Ramaekers, J.G. (2004). Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60, 5, 307-13.
- Walls, H.J. & Brownlie, A.R. (1985). *Drink, drugs and driving*. Second edition. Sweet & Maxwell, London.
- Walsh, J.M., Flegel, R., Cangianelli, L.A., Atkins, S.R., Soderstrom, C.A. & Kerns, T.J. (2004:1). Epidemiology of alcohol and other drug use among motor vehicle crash victims admitted to a trauma center. *Traffic Injury Prevention*., 2004/09. 5(3), 254-60.
- Walsh, J.M., Flegel, R., Atkins, R., Cangianelli, L.A., Cooper, C., Welsh, C. & Kerns, T.J. (2005). Drug and alcohol use among drivers admitted to a Level-1 trauma center. *Accident Analysis and Prevention*, 37, 894–901.
- Walsh, J.M., de Gier, H., Christophersen, A.S. & Verstraete, A.G. (2004:2). Drugs and driving. *Traffic Injury Prevention*, 2004/09, 5(3), 241-53.
- Ward, N., Block, E. & Dye, L. (2002). *Anti-depressants and road safety: A literature review and commentary*. Road safety research report 18, Department for Transport. London.

Weiler, J.M., Bloomfield, J.R., Woodworth, G.G., Grant, A.R., Layton, T.A., Brown, T.L., McKenzie, D.R., Baker, T.W. & Watson, G.S. (2000). Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Annals of Internal Medicine*, 132, 5, 354-63.

Wingen, M., Bothmer, J., Langer, S. & Ramaekers, J.G. (2005). Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: A crossover trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66:4, 436–443.

Wylie, K.R., Thompson, D.J. & Wildgust, H.J. (1993). Effects of depot neuroleptics on driving performance in chronic schizophrenic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1993, 56, 910–913.

Worm, K., Steentoft, A. & Christensen, H. (1991). The occurrence of Benzodiazepines in blood samples received at the Institute of Forensic Chemistry in Copenhagen, Denmark, for alcohol determination, and where no alcohol was found present. *Journal of Traffic Medicine.*, 19(1), 3–8.

Worm, K., Steentoft, A. & Toft, J. (1996). Drugs and narcotics in Danish drivers. *Journal of Traffic Medicine*, 24(1-2), 39–42.

Rattfylleri och sjöfylleri. *Delbetänkande av Rattfylleriutredningen*. SOU 2006:12. Stockholm, 2006.

FASS (Farmaceutiska specialiteter I Sverige). 2006.

VTI är ett oberoende och internationellt framstående forskningsinstitut som arbetar med forskning och utveckling inom transportsektorn. Vi arbetar med samtliga trafikslag och kärnkompetensen finns inom områdena säkerhet, ekonomi, miljö, trafik- och transportanalys, beteende och samspel mellan människa-fordon-transportsystem samt inom vägkonstruktion, drift och underhåll. VTI är världsledande inom ett flertal områden, till exempel simulatorteknik. VTI har tjänster som sträcker sig från förstudier, oberoende kvalificerade utredningar och expertutlåtanden till projektledning samt forskning och utveckling. Vår tekniska utrustning består bland annat av körsimulatorer för väg- och järnvägstrafik, väglaboratorium, däckprovsningsanläggning, krockbanor och mycket mer. Vi kan även erbjuda ett brett utbud av kurser och seminarier inom transportområdet.

VTI is an independent, internationally outstanding research institute which is engaged on research and development in the transport sector. Our work covers all modes, and our core competence is in the fields of safety, economy, environment, traffic and transport analysis, behaviour and the man-vehicle-transport system interaction, and in road design, operation and maintenance. VTI is a world leader in several areas, for instance in simulator technology. VTI provides services ranging from preliminary studies, highlevel independent investigations and expert statements to project management, research and development. Our technical equipment includes driving simulators for road and rail traffic, a road laboratory, a tyre testing facility, crash tracks and a lot more. We can also offer a broad selection of courses and seminars in the field of transport.



HUVUDKONTOR/HEAD OFFICE

LINKÖPING

POST/MAIL SE-581 95 LINKÖPING

TEL +46 (0)13 20 40 00

www.vti.se

BORLÄNGE

POST/MAIL BOX 760

SE-781 27 BORLÄNGE

TEL +46 (0)243 446 860

STOCKHOLM

POST/MAIL BOX 55685

SE-102 15 STOCKHOLM

TEL +46 (0)8 555 770 20

GÖTEBORG

POST/MAIL BOX 8077

SE-402 78 GÖTEBORG

TEL +46 (0)31 750 26 00