

Veitrafikkulykker knyttet til forskrivning av legemidler: En registerbasert kohortstudie

Anders Engeland^{1,2}, Jørgen G. Bramness¹, Jørg Mørland^{1,3} og Svetlana Skurtveit^{1,4}

¹Nasjonalt folkehelseinstitutt

²Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen

³Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo

⁴Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø

Korrespondanse: Anders Engeland, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

E-post: anders.engeland@isf.uib.no Telefon: 23 40 82 13 / 5320 4042 Telefax: 23 40 81 46

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Eksperimentelle undersøkelser har vist at legemidler kan redusere viktige ferdigheter hos bilførere. Det har vært utført få epidemiologiske undersøkelser om sammenhengen mellom medikamentbruk og kjøreferdigheter. I denne undersøkelsen ønsket vi å studere risikoen for å bli involvert i en trafikkulykke etter forskrivning av medikamenter ved hjelp av data fra tre forskjellige registre. Denne artikkelen fokuserer hovedsakelig på metoden brukt i undersøkelsene.

Material og metode: Alle innbyggere i Norge i alderen 18-69 år i perioden april 2004 - september 2006 (3,1 millioner personer) ble identifisert via Folkeregisteret og inkludert i studien. Informasjonen om legemiddelforskrivninger og innblanding i trafikkulykke med personskaade ble hentet fra henholdsvis Reseptregisteret og Veitrafikkulykkesregisteret. I datamaterialet var det ca. 22 000 veitrafikkulykker med personskaade. Forekomsten av ulykker i periodene hvor personene var eksponert for et legemiddel ble sammenlignet med forekomsten av ulykker i ueksponerte perioder ved utregning av standardisert insidensratio (SIR).

Resultater: Totalt sett hadde de som var eksponert for medikamenter en litt større risiko for å bli involvert i en trafikkulykke enn de som ikke var eksponert. Det var en markert økt risiko for personer som hadde blitt forskrevet opiat, benzodiazepiner anxiolytika, benzodiazepiner hypnotika og karisoprodol. Risikoen var svakt forhøyet for brukere som var eksponert for NSAID, mens risikoen var ubetydelig eller ikke økt for personer som var eksponert for antiastmatika, visse hjerte- og blodtrykksmedisiner (selektive kalsiumantagonister) og penicillin.

Konklusjon: Vi har testet ut og brukt en metode for å se på sammenhenger mellom legemiddelbruk og involvering i trafikkulykker, ved å bruke ulike referansegrupper og ulike eksponeringstider. Ved hjelp av metodene har vi vist at eksponering for opiat, benzodiazepiner og karisoprodol øker risikoen for trafikkulykker. Man bør derfor prøve å redusere bilkjøring ved eksponering for disse stoffene.

Engeland A, Bramness JG, Mørland J, Skurtveit S. **Traffic accident risks associated with the prescription of medicinal drugs: a registry-based cohort study.** *Nor J Epidemiol* 2008; 18 (2): 159-165.

ENGLISH SUMMARY

Purpose: The aim of this study was to examine the risk of being involved in road traffic accidents as drivers among persons using prescribed medicines by utilizing data from population-based registries. The aim of the present paper was to focus on the methodology used in the study.

Methods: All Norwegians aged 18-69 in April 2004 to September 2006 (3.1 million), were included in the study. Information on prescriptions, road accidents and emigrations/deaths was obtained from three different population-based registries. A total of 22,000 accidents were observed. The incidence of accidents in exposed and unexposed person-time was compared, by the standardized incidence ratio (SIR).

Results: The risk of being involved in an accident was increased in persons exposed for prescribed medicines. The risk was markedly increased in persons exposed for natural opium alkaloids, benzodiazepine tranquilizers, benzodiazepine hypnotics and carisoprodol. A marginal increase or unchanged SIRs were found for NSAIDs, selective beta-2-adrenoreceptor agonists (anti-asthmatics), calcium receptor antagonists and penicillin.

Conclusions: We have tested a method using different reference groups and different exposure periods to explore the association between drug use and involvement in traffic accidents. Using these methods, we have shown that exposure for prescribed opiates, benzodiazepines and carisoprodol increased the risk of being involved in an accident as driver. The findings confirm results from other studies. Further steps should be taken to reduce car driving under the influence of these drugs.

INNLEDNING

Eksperimentelle undersøkelser av alkoholens virkning på ferdigheter av betydning for bilførere, samt epidemiologiske undersøkelser, har vist at alkoholinntak øker risikoen for veitrafikkulykker.

Eksperimentelle undersøkelser har også vist at visse legemidler kan redusere ferdigheter som er viktige for bilførere. Det har imidlertid vært utført få epidemiologiske undersøkelser om sammenheng mellom medikamentbruk og kjøreferdigheter som eventuelt kunne ha underbygget disse eksperimentelle funnene (1,2).

I Norge har vi, grunnet fødselsnummeret, bedre forutsetninger enn de fleste andre land til å bruke opplysninger fra store befolkningsbaserte registre (3).

I denne undersøkelsen ønsket vi ved hjelp av data fra tre forskjellige registre å studere risikoen for å bli involvert i en trafikkulykke etter forskrivning av medikamenter. I den første artikkelen der metoden ble brukt skilte vi kun mellom store hovedgrupper av medikamenter (4). Vi valgte både grupper hvor det tidligere var funnet økt risiko (opiater og benzodiazepiner) og grupper hvor vi ikke forventet noen effekt på kjøreferdighetene (astmamedisiner, penicillin og hjertemedisiner). Deretter så vi på mer spesifikke medikamenter bl.a. karisoprodol (5). Ytterligere to artikler er publisert/under trykking (6,7). Denne artikkelen fokuserer hovedsakelig på metoden brukt i undersøkelsene.

MATERIAL OG METODE

Denne undersøkelsen var basert på data fra tre store nasjonale dataregistre.

Reseptregisteret

Det reseptbaserte legemiddelregisteret (Reseptregisteret) ble etablert ved Nasjonalt folkehelseinstitutt og var i drift fra januar 2004. Reseptregisteret inneholder informasjon om alle utleveringer av reseptpliktige legemidler fra alle norske apotek (8,9). Legemidler som blir utlevert til enkeltpersoner kan knyttes til andre utleveringer til de samme personene. Legemidler utlevert til institusjoner er ikke knyttet til enkeltpersoner og er dermed ekskludert fra studien. Reseptregisteret er pseudonymisert, men kan kobles til registre som er basert på fødselsnummeret. Reseptregisteret inneholder informasjon om kjønn, alder, geografi, forskrivers spesialitet, apotek, dato for utlevering og informasjon om legemiddelet som er utlevert (generisk navn, produktnavn, pakningsstørrelse, antall pakninger, ATC-kode, definerte døgndoser (DDD) og pris).

Veitrafikkulykkesregisteret

SSB's register over veitrafikkulykker (Veitrafikkulykkesregisteret) er individbasert og inneholder personnummer for fører, tid og sted for ulykken, ulykkestype, type kjøretøy, skadegrad på fører og/eller andre (drept, meget alvorlig skadd, alvorlig skadd og lettere skadd) og trafikanttype (10). Registeret omfatter bare ulykker som er meldt til politiet og er begrenset til ulykker på

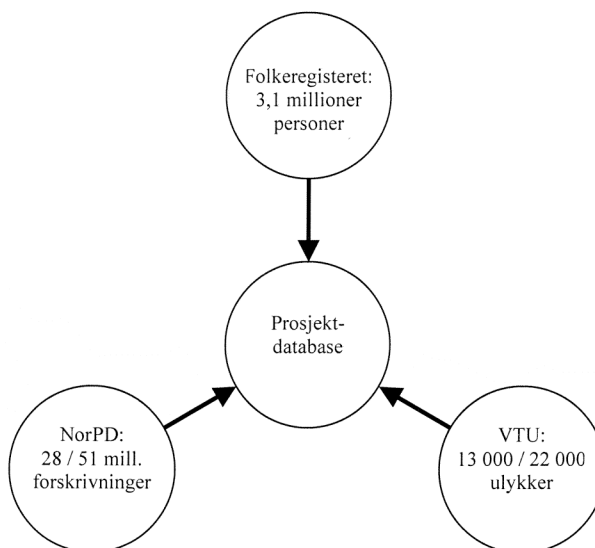
steder som er åpen for alminnelig trafikk. Det er kun ulykker som har medført personskader som er inkludert i registeret.

Folkeregisteret

Det sentrale personregisteret (Folkeregisteret) inneholder demografiske data om alle med norsk fødselsnummer (11). I dette prosjektet ble opplysninger (fødselsdato og eventuell emigrasjons-/dødsdato) for de som var i live og bosatt i Norge i perioden etter 31.12.03 hentet fra Folkeregisteret.

Datahåndtering

Etter konsesjon fra Datatilsynet ble registrene koblet. Alle personer fra Folkeregisteret i alderen 18-69 år i 2004-2006 (ca. 3,1 millioner personer), som bodde i Norge 01.01.04, ble koblet sammen med Veitrafikkulykkesregisteret, for å identifisere personer (i egenskap av bilførere) som hadde vært involvert i ulykker med personskade. Datafilen ble deretter koblet med data fra Reseptregisteret. Denne koblingen har blitt gjennomført to ganger, en med ulykkesdata til og med september 2005 (4,5) og en med ulykkesdata til og med september 2006 (6,7). Skjematisk er disse koblingene illustrert i figur 1.



Figur 1. Skjematisk illustrasjon av datakildene i prosjektet. Tallene referer til de to koblingene som har blitt gjort for perioden 01.01.2004-30.09.2005 og 01.01.2004-30.09.2006.

NorPD: Nasjonalt legemiddelregister (Nasjonalt folkehelseinstitutt)
VTU: Veitrafikkulykkesregister (Statistisk sentralbyrå)

Metode

I den første registerkoblingen (med ulykkesdata til og med 30.09.05) var personene inkludert fra og med 01.04.04 eller fylte 18 år til og med enten 30.09.05, fylte 70 år, dato for involvering i en trafikkulykke, død eller emigrasjon. Start på oppfølgingen ble satt til 01.04.04 for å få med medikamenter hentet i løpet av minimum tre måneder før ulykkene.

I og med at vi ikke visste når medikamentene ble brukt, måtte vi gjøre antagelser om dette. Vi gjorde beregninger for tre forskjellige antagelser. Vi antok at legemidlene ble brukt

- i) i løpet av de første syv dagene etter at medisinen ble hentet på apotek
- ii) i løpet av de første 14 dagene etter at medisinen ble hentet på apotek
- iii) i løpet av like mange dager som antall DDD utlevert

I alle alternativene var start på eksponeringen dagen etter at medisinen ble hentet. I bruksperiodene ble personene betraktet som "eksponert" for det aktuelle medikamentet.

I den andre koblingen endret vi de ytre grensene for oppfølging til 07.01.04 og 30.09.06. Ved denne koblingen brukte vi stort sett alternativ ii) med 7 dagers eksponeringstid. Det var derfor tilstrekkelig å starte oppfølgingen 07.01.04 for å få med all mulig eksponeringstid.

Forekomsten av ulykker i den eksponerte og ueksponerte persontiden ble sammenlignet. Dette ble gjort ved å regne ut standardisert insidensratio (SIR). Antall ulykker i løpet av den eksponerte tiden ble sammenlignet med det forventede antallet ulykker hvis forekomsten av ulykker hadde vært like stor i den eksponerte tiden som i den ueksponerte tiden. For alternativ i) over ble SIR regnet ut med fire forskjellige referansepopulasjoner:

- A. tiden hvor personene var ueksponert med hensyn til det aktuelle medikamentet
- B. tiden hvor personene var ueksponert for alle reseptpliktige legemidler
- C. tiden hvor personene ikke tidligere hadde vært eksponert for det aktuelle medikamentet
- D. tiden hvor personene ikke tidligere hadde vært eksponert for noen reseptpliktige legemidler

Det ble regnet ut observert og forventet antall ulykker etter kjønn, alder (18-24, 25-29, 30-34, ..., 65-69 år) og kalendermåned i studieperioden. SIR ble deretter beregnet ved forholdet mellom det observerte og det forventede antallet ulykker som beskrevet av Andersen m.fl. (12).

All datahåndtering i prosjektet ble gjennomført i statistikkpakken SPSS og i Excel-regneark.

RESULTATER

I den første koblingen ble 3 115 322 personer fulgt i gjennomsnitt i 1,5 år. Disse personene var involvert i 12 865 ulykker (tabell 1). I den andre koblingen ble 3 145 398 personer fulgt i gjennomsnitt i 2,6 år og var involvert i 22 405 ulykker. Insidensraten av ulykker var omtrent dobbelt så høy for menn som for kvinner ved begge koblingene.

SIR ble beregnet for en del ulike medikamentgrupper med ulike eksponeringsperioder (tabell 2). Forskjellen mellom ulike antagelser om eksponerings-

perioder, var stort sett liten, men for medikamentene med høyest SIR var estimatene noe høyere når eksponeringsperioden var syv dager. Vi vil derfor i det videre bruke antagelsen om en eksponeringsperiode på syv dager om annet ikke er nevnt.

SIR basert på ulike referansepopulasjoner ga små forskjeller (tabell 3). Referansegruppe D ga litt høyere SIR'er.

Basert på resultatene i tabell 2 og 3 vil vi kun kommentere resultatene med bruksperiode syv dager og referansepopulasjon A.

Totalt sett hadde de som var eksponert for medikamenter en litt større risiko for å bli involvert i en trafikkulykke enn de som var ueksponert. Det var en markert økt risiko i person-tid eksponert for forskrevet opiat, benzodiazepiner, anxiolytika og benzodiazepiner, hypnotika. Risikoen var svakt forhøyet ved eksponering for NSAID, mens risikoen var ubetydelig eller ikke økt ved eksponering for antiastmatika og visse hjerte- og blodtrykksmedisiner (selektive kalsiumantagonister) og penicillin. Eksponering for karisoprodol økte risikoen for å bli involvert i en trafikkulykke markert og økningen var størst for de yngste personene (tabell 4).

DISKUSJON

Risikoen for å bli involvert i trafikkulykker var generelt litt større når bilførerene var eksponert for reseptpliktige medisiner enn når de ikke var eksponert. Spesielt gjaldt dette når bilførerene var eksponert for kjente rusgivende medisiner som opiat, benzodiazepiner og karisoprodol.

Ved hjelp av store personidentifiserbare nasjonale registre, ble alle innbyggere i Norge som var i alderen 18-69 år i perioden april 2004 - september 2006 inkludert i studien, og deres involvering i trafikkulykker som bilfører ble registrert. Hyppigheten av innblanding i trafikkulykker som bilfører i løpet av persontiden som var eksponert og ueksponert for aktuelle medisiner ble sammenlignet. Selv om vi visste når, hva slags og hvor mye medisiner hver person hentet på apotek, visste vi likevel ikke om og eventuelt når medisinerne ble brukt. Vi måtte derfor gjøre antagelser om når medisinerne ble brukt. Vi gjorde beregninger for tre forskjellige slike antagelser. Resultatene varierte lite mellom de ulike antagelsene for de fleste medisinerne sin del. Vi antok derfor at medisinerne i de fleste tilfellene ble brukt i løpet av de første syv dagene etter at de ble hentet på apoteket. Noen medikamenter har annet bruksmønster, som for eksempel antidepressiva hvor vi brukte antall utleverte DDD som eksponeringsperiode (6). Vi hadde opplysninger om når på dagen ulykkene fant sted, men ikke når på dagen medisinerne ble utlevert. Vi antok derfor at bruksperioden startet dagen etter at medisinerne var utlevert fra apoteket for å være sikker på at medisinerne man ble betraktet som eksponert for, var utlevert før ulykken skjedde. Denne siste antagelsen kan ha medført at SIR'ene ble konservativt beregnet.

Tabell 1. Antall ulykker med personskade hvor en i studiekohorten er involvert som bilfører, antall personår og insidensrater i hver av to koblinger med oppfølging i hhv 01.04.04-30.09.05 og 07.01.04-30.09.06.

		Menn			Kvinner		
		Antall ulykker	Personår	Insidensrate*	Antall ulykker	Personår	Insidensrate*
Første kobling (ulykker 01.04.2004-30.09.2005)	Alder						
	18-29	3 130	469 762	666	1 380	460 094	300
	30-39	2 072	580 856	357	1 173	563 756	208
	40-49	1 388	494 673	281	863	477 230	181
	50-59	1 205	457 085	264	629	442 764	142
	60-69	698	290 359	240	327	301 254	109
	Totalt	8 493	2 292 734	370	4 372	2 245 098	195
Andre kobling (ulykker 07.01.2004-30.09.2006)	Alder						
	18-29	5 201	832 815	625	2 397	806 310	297
	30-39	3 634	1 028 482	353	2 134	1 002 245	213
	40-49	2 505	891 661	281	1 506	862 450	175
	50-59	2 124	827 726	257	1 100	803 803	137
	60-69	1 227	535 311	229	577	553 750	104
	Totalt	14 691	4 115 995	357	7 714	4 028 559	191

* Antall ulykker per 100 000 personår

Tabell 2. Observert antall ulykker med personskade blant eksponerte personer (obs), eksponert persontid (personår), standardisert insidensratio (SIR) for involvering i ulykker som sjåfør og 95% konfidensintervaller (KI) ved ulike antagelser om bruksperioder; 7 dager, 14 dager eller antall dager som korresponderer med antall utleverte definerte døgndoser (DDD). Tallene er hentet fra Engeland m. fl. (4), og er fra koblingen med oppfølgingsperiode 1.4.2004-30.9.2005.

Medikament*	7 dager				14 dager				DDD			
	Obs	personår	SIR	95% KI	Obs	personår	SIR	95% KI	Obs	personår	SIR	95% KI
Menn Opiater	66	10897	2,0	1,5-2,5	120	20318	1,9	1,6-2,3	139	23231	2,1	1,8-2,4
Benzodiazepiner anxiolytika	83	8839	3,1	2,5-3,8	135	16548	2,7	2,3-3,2	194	27199	2,4	2,1-2,8
Benzodiazepiner hypnotika	22	1733	4,1	2,6-6,2	32	3258	3,2	2,2-4,5	67	8834	2,6	2,0-3,2
NSAID	60	11490	1,6	1,2-2,1	98	22364	1,3	1,1-1,6	168	42267	1,3	1,1-1,5
Antistamatika	17	3667	1,4	0,8-2,2	31	7210	1,3	0,9-1,8	105	25517	1,3	1,0-1,5
Penicillin	30	5952	1,4	1,0-2,0	49	11706	1,2	0,9-1,6	50	10365	1,4	1,0-1,8
Selektive kalsiumantagonister	10	4917	0,8	0,4-1,4	19	9769	0,8	0,5-1,2	147	63813	0,9	0,8-1,0
Alle forskrevne medisiner	530	121690	1,4	1,3-1,5	916	225438	1,3	1,2-1,4	2404	658335	1,3	1,2-1,3
Kvinner Opiater	48	14445	2,0	1,5-2,6	78	26871	1,7	1,4-2,2	88	30878	1,8	1,4-2,2
Benzodiazepine tranquillizers	57	13320	2,7	2,1-3,6	88	25369	2,2	1,8-2,8	119	38603	2,1	1,7-2,5
Benzodiazepiner hypnotika	5	1873	1,7	0,6-4,0	10	3594	1,8	0,9-3,3	27	10610	1,8	1,2-2,6
NSAID	41	15993	1,5	1,0-2,0	70	31200	1,3	1,0-1,6	132	62999	1,3	1,1-1,5
Antistamatika	14	5234	1,5	0,8-2,6	24	10296	1,3	0,9-2,0	77	33593	1,4	1,1-1,7
Penicillin	14	9837	0,7	0,4-1,2	38	19380	1,0	0,7-1,4	27	15792	0,9	0,6-1,3
Selektive kalsiumantagonister	6	3628	1,3	0,5-2,8	7	7207	0,8	0,3-1,6	47	45505	0,8	0,6-1,1
Alle forskrevne medisiner	447	193241	1,3	1,2-1,4	756	356625	1,2	1,1-1,3	2269	1084056	1,2	1,2-1,3

* Opiater – ATC-code: N02AA: kodein, morfin, oxycodone;
 Benzodiazepiner anxiolytika – N05BA: diazepam, oxazepam, alprazolam;
 Benzodiazepiner hypnotika – N05CD: flunitrazepam, nitrazepam, midazolam;
 NSAID – ATC-kode M01AB: indometacine, diclofenac, aceclofenac, sulindac, ketorolac; ATC-code M01AC: piroxicam, meloxicam, ATC-code M01AE: ibuprofen, naproxen, ketoprofen M01AB, M01AC, M01AE);
 Antistamatika- R03AC: salbutamol, terbutalin, fenoterol, salmeterol, formoterol;
 Penicillin – J01C;
 Selektive kalsiumantagonister – C08C og C08D

Vi visste heller ikke om og eventuelt hvor mye hver enkelt person kjørte i hver periode, bare om de var i live og bosatt i landet. Medisinbruk kan også påvirke hvor mye en person kjører. Selv om medisinbruken var kjent, visste vi ikke mer om personenes helsetilstand enn det som fremgikk ved medisinbruken. Underlig-

gende helseforhold kan ha hatt innvirkning på resultatene, men på grunn av begrenset kunnskap om disse var det umulig å ta hensyn til eventuelle skjevheter dette kunne ha medført.

Enkelte av personene som er innblandet i ulykker kan ha annen risiko for slik involvering enn den gene-

Tabell 3. Observert antall ulykker med personskaade blant eksponerte personer (obs), standardisert insidensratio (SIR) for involvering i ulykker som sjåfør og 95% konfidensintervaller (KI); Bruksperioden ble antatt å være 7 dager med start dagen etter utlevering. Tallene fra koblingen med oppfølgingsperiode 01.04.2004–30.09.2005.

Medikament **	Obs	Referansegruppe A *		Referansegruppe B *		Referansegruppe C *		Referansegruppe D *	
		SIR	95% KI	SIR	95% KI	SIR	95% KI	SIR	95% KI
Menn Opiater	66	2,0	1,5-2,5	2,0	1,6-2,6	2,1	1,6-2,6	2,3	1,8-3,0
Benzodiazepiner anxiolytika	83	3,1	2,5-3,8	3,1	2,5-3,9	3,1	2,5-3,9	3,6	2,9-4,5
Benzodiazepiner hypnotika	22	4,1	2,6-6,2	4,1	2,6-6,3	4,1	2,6-6,2	4,8	3,0-7,2
NSAID	60	1,6	1,2-2,1	1,6	1,2-2,1	1,6	1,3-2,1	1,9	1,4-2,4
Antiastmatika	17	1,4	0,8-2,2	1,4	0,8-2,3	1,4	0,8-2,2	1,6	0,9-2,6
Penicillin	30	1,4	1,0-2,0	1,4	1,0-2,1	1,5	1,0-2,1	1,6	1,1-2,4
Selektive kalsium- antagonister	10	0,8	0,4-1,4	0,8	0,4-1,5	0,8	0,4-1,4	0,9	0,4-1,7
Alle forskrevne medisiner	530	1,4	1,3-1,5	1,4	1,3-1,5	1,6	1,5-1,8	1,6	1,5-1,8
Kvinner Opiater	48	2,0	1,5-2,6	2,0	1,5-2,7	2,1	1,5-2,7	2,4	1,8-3,2
Benzodiazepiner anxiolytika	57	2,7	2,1-3,6	2,8	2,1-3,6	2,8	2,1-3,6	3,2	2,4-4,2
Benzodiazepiner hypnotika	5	1,7	0,6-4,0	1,8	0,6-4,1	1,7	0,6-4,1	2,0	0,7-4,7
NSAID	41	1,5	1,0-2,0	1,5	1,1-2,0	1,5	1,1-2,1	1,8	1,3-2,4
Antiastmatika	14	1,5	0,8-2,6	1,6	0,9-2,6	1,6	0,9-2,6	1,9	1,0-3,2
Penicillin	14	0,7	0,4-1,2	0,7	0,4-1,2	0,8	0,4-1,3	1,0	0,5-1,6
Selektive kalsium- antagonister	6	1,3	0,5-2,8	1,3	0,5-2,9	1,3	0,5-2,8	1,5	0,5-3,2
Alle forskrevne medisiner	447	1,3	1,2-1,4	1,3	1,2-1,4	1,6	1,5-1,8	1,6	1,5-1,8

* Referansegruppe A: Alle personer som ikke var eksponert for det aktuelle medikamentet; Referansegruppe B: Alle personer som ikke var eksponert for noe medikament; Referansegruppe C: Alle personer som ikke hadde vært eksponert for det aktuelle medikamentet tidligere; Referansegruppe D: Alle personer som ikke hadde vært eksponert for noe medikament tidligere.

** ATC: Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem. N02AA: Opiater; N05BA: Benzodiazepiner anxiolytika; N05CD: Benzodiazepiner hypnotika; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatorisk drugs; R03AC: Antiastmatika; J01C: Penicillin; C08C+C08D: Selektive kalsiumantagonister.

Tabell 4. Observert antall ulykker med personskaade blant eksponerte personer (obs), eksponert persontid (personår), standardisert insidensratio (SIR) for involvering i ulykker som sjåfør og 95% konfidensintervaller (KI) ved antatt bruksperiode 7 dager. Tallene er hentet fra Bramness m.fl. (5), og er fra koblingen med oppfølgingsperiode 01.04.2004–30.09.2005.

	Karisoprodol *			Benzodiazepiner hypnotika *			Penicillin *		
	N	SIR	95% CI	N	SIR	95% CI	N	SIR	95% CI
Menn	32	4,0	2,7-5,6	22	4,1	2,6-6,2	30	1,4	1,0-2,0
Kvinner	34	3,6	2,5-5,0	5	1,7	0,6-4,0	14	0,7	0,4-1,2
Menn (18-34 år)	13	6,2	3,3-10,5	7	4,6	1,8-9,4	14	1,4	0,8-2,4
Kvinner (18-34 år)	10	5,6	2,7-10,3	3	7,4	1,5-22	4	0,4	0,1-1,1
Menn (35-54 år)	17	3,7	2,2-5,9	12	4,6	2,4-8,1	10	1,3	0,6-2,5
Kvinner (35-54 år)	18	2,8	1,6-4,3	2	1,3	0,0-3,6	7	1,0	0,4-2,1
Menn (55-69 år)	2	1,5	0,2-5,4	3	2,3	0,2-5,6	6	1,5	0,4-3,0
Kvinner (55-69 år)	6	4,1	1,5-9,0	0	0,0	0,0-3,9	3	1,1	0,1-2,7

* Karisoprodol: M03BA02; Benzodiazepiner hypnotika: N05CD; Penicillin: J01C.

relle befolkning, uten at dette nødvendigvis skyldes medikamentbruk. Dette kunne vi ikke ta hensyn til her, bortsett fra at utregningene ble gjort separat for ulike aldersgrupper og menn og kvinner.

Reseptpliktige medisiner gitt på sykehus kunne vi ikke knytte til enkeltpersoner, så slike forskrivninger ble ikke inkludert i studien. Pga. dette ble personer som fikk medisiner på sykehus misklassifisert som ueksponert. Disse personene var imidlertid trolig på sykehus mesteparten av den tiden de var eksponert, slik at man kan anta at de i liten grad kjørte bil. Totalt blir ca. 5% av mengden målt i DDD av medikamentene vi studerer utlevert på institusjoner.

Vi hadde ikke muligheter til å justere for bruk av alkohol, narkotika eller andre medikamenter enn de som ble forskrevet. Vi kunne derimot gjennomføre analyser hvor vi ekskluderte person-tid med samtidig eksponering for opiater eller benzodiazepiner, der disse medikamentene ikke ble undersøkt. Eksklusjonen av den person-tiden medførte kun små endringer i estimatene. Vi hadde heller ikke muligheter til å skille mellom endring i risiko som skyldtes medikamentet i seg selv og endring som skyldtes eventuelle sykdommer ('confounding by indication'), og heller ikke andre faktorer ved personene som inntok disse medisinene.

Eksperimentelle og analytisk epidemiologiske undersøkelser har vist at benzodiazepiner reduserer psykomotoriske evner og øker risikoen ulykker (1,13-15). Vi fant også økt risiko for å bli involvert i en trafikkulykke knyttet til forskrevet eksponering for benzodiazepiner. Siden alle benzodiazepiner som blir solgt i Norge er merket med en advarsel mot å kjøre etter bruk av medisinen, kunne man forvente at pasienter kjørte mindre den første uken etter å ha hentet denne typen medisiner. Undersøkelsen vår indikerer at de også har kjørt denne uken.

Den økte risikoen knyttet til bruk av opiater er i overensstemmelse med noen, men ikke alle tidligere studier (15-18).

Den økte risikoen ved eksponering av karisoprodol er forenlig med eksperimentelle studier som viser nedsatte psykomotoriske ferdigheter (19) og med studier av bilister som viser trafikkrelevant påvirkning (20,21).

Det var ikke ventet noen økt risiko under eksponering av antiastmatika, selektive kalsiumantagonister eller penicillin. Det faktum at vi heller ikke fant økt risiko ved eksponering av disse medikamentene, indikerer at måten vi har utført analysene på kan brukes til å identifisere medikamenter som medfører forhøyet risiko for trafikkulykker.

Denne studien indikerte at under eksponering av opiater, benzodiazepiner og karisoprodol øker risikoen for trafikkulykker. Man bør prøve å redusere bilkjøring ved bruk av disse stoffene. Metodologiske, praktiske og økonomiske årsaker gjør det ofte vanskelig å gjennomføre tilstrekkelig store undersøkelser til å studere relativt sjeldne risikofaktorer som bruk av legemidler i trafikksammenheng. De nordiske land er trolig det området i verden som har det største antallet befolkningsbaserte registre som er tilgjengelige for medisinsk forskning (3). I denne studien benyttet vi oss ikke bare av ett helseregister – Reseptregisteret, men også av registre med demografiske data for alle personer i Norge og opplysninger om alle personers involveringer i trafikkulykker med personskader. Alle benyttede registre dekker hele den norske befolkning og blir kontinuerlig oppdatert. Dette vil senere gjøre det mulig for oss å øke størrelsen på materialet ytterligere for å undersøke risikoen for involvering i trafikkulykker forbundet med bruk av legemidler som brukes i enda mindre omfang enn de vi har sett på her.

REFERANSER

1. Mørland J. Driving under the influence of non-alcohol drugs. *Forensic Sci Rev* 2000; **12**: 79-104.
2. Walsh JM, de Gier JJ, Christopherson AS, et al. Drugs and driving. *Traffic Inj Prev* 2004; **5**: 241-53.
3. Vollset SE, Cappelen I. Registerepidemiologi. In: Laake P et al., eds. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal, 2007: 347-72.
4. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007; **17**: 597-602.
5. Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J, et al. The risk of traffic accidents after prescriptions of carisoprodol. *Acc Anal Prev* 2007; **39**: 1050-5.
6. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, et al. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008 (under trykking).
7. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Medicine* 2008 (Under trykking, doi:10.1016/j.sleep.2007.11.011).
8. Furu K, Strøm H, Rønning M, et al. The Norwegian prescription database (NorPD): New register for pharmacoepidemiologic research covering a whole nation. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2005; **14** (Suppl 2): S48.
9. Furu K. Drug utilisation in a public health perspective: Establishing a national prescription register in Norway. *Nor J Epidemiol* 2001; **11**: 55-60.

10. Statistisk sentralbyrå. Veitrafikkulykkesregisteret. <http://www.ssb.no/vtu/>, 08.08.2007.
11. Hammer H. Det sentrale folkeregister i medisinsk forskning [The central population registry in medical research]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; **122**: 2550.
12. Andersen A, Barlow L, Engeland A, et al. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999; **25** (Suppl 2): 1-116.
13. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997; **278**: 27-31.
14. Neutel CI. Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Human Psychopharmacology* 1998; **13** (Suppl 2): S115-S123.
15. Skegg DC, Richards SM, Doll R. Minor tranquillisers and road accidents. *Br Med J* 1979; **1**: 917-9.
16. Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, et al. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev* 2004; **36**: 239-48.
17. Kelly E, Darke S, Ross J. A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions. *Drug Alcohol Rev* 2004; **23**: 319-44.
18. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992; **136**: 873-83.
19. Raffel SC, Swink R, Lampton TD. The influence of chlorphenesin carbamate and carisoprodol on psychological test scores. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; **11**: 553-60.
20. Bramness JG, Skurtveit S, Grung M, et al. [Centrally acting muscle relaxants and traffic hazards]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; **120**: 1966-9.
21. Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J. Impairment due to intake of carisoprodol. *Drug Alcohol Depend* 2004; **74**: 311-8.