

Trafik, riskfyllt arbete och läkemedel¹

Kurt Johansson, Trafikmedicinskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Inledning

Såväl önskad effekt som biverkningar av ett läkemedel kan inverka menligt på lämpligheten att framföra fordon och därmed på olycksrisken eller på att arbeta med riskfyllda verksamheter. Konsekvenserna av denna påverkan kan vara alltifrån olyckor med personskador till döden som yttersta konsekvens. Det är därför av största vikt att förskrivaren är väl förtrogen med trafikvarningstexterna för de läkemedel som ingår i dennes förskrivningsarsenal.

Avsikten med detta kapitel är att i första hand ge förskrivaren en fördjupad information om vad som i vetenskaplig litteratur är känt om läkemedlens effekter avseende trafikfarlighet (alternativt körförmåga eller kognitiva funktioner som är av vikt för trafiksäkerheten) för att han/hon ska vara bättre rustad i sin information till den enskilda patienten. Utöver själva läkemedelseffekten finns det flera faktorer att ta med i en bedömning av lämpligheten att köra bil. Sådana faktorer är i första hand grundsjukdomen (och eventuella andra samtidiga sjukdomar) som kan påverka trafiksäkerheten, men även faktorer som påverkar läkemedelsmetabolism, alkohol, stress, dålig sömn, ett besked om livshotande sjukdom etc är exempel på faktorer som kan ingå i bedömningen. Speciellt i

äldregruppen förekommer ofta multimediering, vilket gör bedömningen ännu svårare och det finns ytterst få studier avseende bilkörning och kognitiva funktioner som berör kombinationer av läkemedel (undantag finns när det gäller behandling av diabetes, smärta och epilepsi, där kombination av två eller flera preparat är vanligt). Vid tveksamhet kan det finnas anledning att närmare testa de kognitiva funktionerna med hjälp av en neuropsykolog.

Kapitlet berör endast legalt förskrivna läkemedel som tas enligt ordination, dvs inte preparat som används vid missbruk eller beroende. Vid missbruk/beroende ska anmälan göras till körkortsmyndigheten i enlighet med körkortslagens bestämmelse om läkares anmälningsskyldighet (Körkortslagen, 10 kapitlet 2§) (1) med referens till de medicinska kraven för körkortsinnehav TSFS 2010:125 (2). Särskilda bestämmelser finns för luftfart (Luftfartsförordningen) (3) och spårbunden trafik (Banverkets författningssamling) (4).

Upplägget av kapitlet

Under rubriken "Rekommendationer" tas hänsyn endast till läkemedlens effekter på trafiksäkerhet, kognitiva funktioner och/eller om aggressivitet/impulsivitet har rapporterats. Hänsyn har inte tagits till andra faktorer, t ex läkemedlens effektivitet, tolerabilitet, övriga biverkningar eller läkemedelskommittéernas rekommendationer, utan det är en fråga för förskrivaren att göra denna avvägning mot trafikfarlighet för ett läke-

1. Kapitlet föreligger i den version som ingick i LB 2011–2012, då det var helt nyskrivet. Uppdatering kommer att ske under 2014.

medel. En av tankarna bakom kapitlet är att när den behandlande läkaren ur klinisk synvinkel har två likvärdiga läkemedel att välja mellan ska informationen i kapitlet leda till att det preparat som har minsta negativa påverkan på trafiksäkerheten väljs.

Då det under senare år skett en "breddning" av indikationerna för vissa preparatgrupper (exempelvis används antiepileptika vid smärtbehandling) redovisas substanserna under sin gruppstillhörighet (ATC-kod) i Fass i stället för diagnosgrupperat. Efter en allmän översikt av en preparatgrupp kommer en sammanfattande bedömning samt rekommendationer vilka inkluderar litteratur för vidare läsning. Därefter följer en detaljerad genomgång av litteraturen avseende de olika preparaten. För referenser under rubriken "Läs vidare" finns länkar till artiklars sammanfattningar i referenslistan i slutet av kapitlet, medan det för övriga referenser i den mycket omfattande referenslistan saknas sådana.

Efter referenslistan finns ett Appendix med förkortningar och information om olika tester.

Regelverket om läkemedel och bilkörning

Läkarens informationsskyldighet angående läkemedels potentiella inverkan på trafiksäkerhet eller lämplighet att utföra precisions- eller riskfyllt arbete är reglerat i Läkemedelsverkets författningssamling LVFS 2009:13, 2 kap 15 § (5): "Vid förskrivning och utlämnande av läkemedel som kan påverka reaktionsförmågan och därmed förmågan att uppträda som trafikant eller utföra riskfyllt eller precisionskrävande arbete ska förskrivaren särskilt upplysa patienten om detta." Det innebär således en ovillkorlig informationsskyldighet för förskrivande läkare. Observera att skrivningen trafikant innebär att informationsplikten inte bara gäller förare av körkortspliktiga fordon utan även mopedister, cyklister, gångtrafikanter och förare av arbetsmaskiner och dylikt.

Ansvar för att inte köra om man är så påverkad av läkemedel att det innebär en trafikfara regleras genom lagen om straff för vissa trafikbrott (Trafikbrottslagen – TBL) 4 § (6) där det framgår att en förare

som är så påverkad av "annat medel" (än alkohol) att det kan antas att han/hon inte kan framföra ett fordon på ett betryggande sätt, döms för rattfylleri ("drograttfylleri"). Brottet bedöms vanligtvis som grovt, om påverkansgraden motsvarar den som ses vid en alkoholkoncentration i blodet (BAC) av 1,0‰ (eller mer) eller om föraren orsakat en trafikolycka. Vid grovt brott är minimistraffet 6 månaders fängelse. Ansvar förare vi- lar således på den enskilde att avgöra hur påverkad man är och det finns alltså inget generellt förbud mot att köra med trafikfarliga läkemedel i kroppen utan det är en bedömningsfråga för föraren i det enskilda fallet. Detta fritar inte på något sätt läkaren från dennes informationsskyldighet.

Varningstriangeln är avskaffad

Varningstriangeln infördes på 70-talet då det inte fanns bipacksedlar i läkemedelsförpackningarna och gav brukaren en varning om att läkemedlet kunde påverka trafiksäkerheten. Tanken var god, men trots varningssignalen visste ca 25% av 500 tillfrågade äldre bilförare inte vad triangeln stod för. Resterande svar fördelade sig lika mellan "Man får inte", "Man ska inte" och "Man bör inte" köra bil (egna opublicerade data). Vissa trafikfarliga läkemedel, speciellt neuroleptika (Mallorol (tioridazin), Haldol (haloperidol) och Buronil (melperon)), saknade dessutom varningstriangel. Det fanns således flera skäl att avskaffa märkningen till förmån för en mer utförlig trafikvarningstext i bipacksedlarna. Se även artikel i Läkartidningen (7).

Trafikvarningstext i produktresumé/Fass

I ett preparats produktresumé, som är godkänd av Läkemedelsverket, återfinns information som rör t ex bilkörning under rubriken 4.7 "Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner".

I Fass finns vanligtvis en rubrik "Trafik" för varje farmaceutisk specialitet där tillverkaren själv avgör vilken information som ska ges. Detta innebär att informationen kan skilja sig åt mellan olika tillverkare av samma substans men webbpublice-

ringen av Fass verkar ha inneburit att trafikvarning blivit en obligatorisk rubrik. Skillnaderna är därför inte längre så stora men finns.

För en mer översiktlig bild av hur olika länder i EU graderar olika läkemedels trafikfarlighet hänvisas till ICADTS lista (8) (med förklaringar till graderingen (9)) eller EU-projektet DRUID (10) – alla tillgängliga via Internet.

Läkemedels inverkan på vakenhet, sensorik, motorik och kognition

Trötthet

Trötthet är inte bara en mycket vanligt förekommande biverkning av läkemedel utan kan även vara en del av sjukdomsbilden eller som i hypnotikagruppen (se särskilt avsnitt) den önskade effekten av läkemedlet men med "hangover" som innebär en ökad olycksrisk. Det är självklart att trötthet, vare sig symtomet är en biverkning eller sjukdomsrelaterat, ska innebära körförbud. En trafikolycka orsakad av en förarens trötthet innebär i princip åtal för vårdslöshet i trafik.

Yrsel

Yrsel – i klassisk bemärkelse med känsla av rotation och tillhörande nystagmus, illamående och kräkningar – som är av den allvarlighetsgrad att den inverkar på körförmågan är ovanlig som läkemedelsbiverkning. När yrsel förekommer som biverkning är det oftast mer frågan om allmän ostadighet, osäkerhetskänsla etc och har i sig oftast ingen inverkan på körförmågan.

Synen

Synen är det sinne bland sensoriska funktioner som för trafiksäkerheten är den i särklass viktigaste. Vid vissa glaukombehandlingar eftersträvar man en pupillsammandragning (mios) som samtidigt innebär klart försämrat seende i mörker eller vid dålig (arbetsplats)belysning. Andra läkemedel kan förorsaka övergående dimsyn (ögonsalvor). Vissa antiarytmika kan leda till blindhet (11,12) och många antiepileptika kan påverka synfunktionen (13). En nyligen publicerad översiktsartikel avseende psykotropa läkemedel och ögonpåverkan är värd att

ta del av (14). Även antiinflammatoriska läkemedel kan påverka synen (12,15). Naturläkemedlen är inte att förglömma (12). Protonpumpshämmare anses dock inte längre påverka synen (16).

Neuropati och motorik

Neuropati och myopati har rapporterats som biverkningar vid statinbehandling och kan ha betydelse för förmågan att hantera pedalerna vid bilkörning. Vid tveksamhet bör bedömning av arbetsterapeut göras (17,18).

Nedsättningar i motoriken i form av extrapyramidala symtom är en inte ovanlig biverkning vid neuroleptikamedicinering och har självklart betydelse för förmågan att framföra fordon eller att utföra precisionsarbete.

Kognitiv påverkan

Kognitiv påverkan ses inte bara vid läkemedelsbehandling som påverkar centrala nervsystemet (19–21) utan kan exempelvis även förekomma vid rubbningar i elektrolytbalansen (22) som vid diuretikabehandling. Nedsättning i kognitiva funktioner, där bl a reaktionsförmågan ingår, anses idag vara en mycket väsentlig orsak till trafikolyckor, speciellt i äldregruppen. En olycklig följd av läkemedelsinverkan på kognitiva funktioner är att uppmätta effekter varar signifikant längre än självskattning av påverkan visar (23), vilket också innebär ett trafiksäkerhetsproblem.

Individuell känslighet

Vissa patienter är mer känsliga än andra för sidoeffekter av läkemedel, varför det ALLTID måste ske en individuell bedömning även om studierna inte visar på försämringar/nedsättningar i kognitiva funktioner eller körförmåga. En god tumregel kan vara att uppmäna patienten att avstå från bilkörning de närmaste dagarna/veckorna efter insättning eller doshöjning av ett läkemedel för att eventuella biverkningar ska visa sig och klinga av.

Metoder att avgöra läkemedels inverkan på förmågan till säker bilkörning

Ett praktiskt körtest kan vid första anblicken vara det ideala testet för att avgöra i vad mån ett läkemedel inverkar på körförmåga/trafiksäkerhet. Ett sådant körtest kan dock bara vara ett stickprov. Det är nämligen inte alls säkert att det inträffar några kritiska situationer där förarens kognitiva förmågor sätts på prov även om själva färdvägen är standardiserad. En viss form av standardiserat körtest på motorväg har i brist på bättre ofta använts i just läkemedelsstudier, men är mera ett mått på hur man hanterar fordonet.

I framför allt Nederländerna använder man sedan många år tillbaka ett praktiskt körtest på motorväg (10 mil) där man kontinuerligt mäter fordonets hastighetsvariationer och placering (lateralposition) på vägbanan. Resultaten jämförs sedan med vad förare med olika grad av alkoholförskottning presterar och man kan exempelvis på så sätt avgöra om en förare vinglar mer eller mindre än en alkoholförskottning motsvarande 0,5‰ BAC, den i Europa vanligaste gränsen för rattfylleri. När man därför i studier säger att ingen signifikant påverkan kan påvisas sker detta oftast i relation till 0,5‰ och inte till 0,2‰, som i Sverige är gränsen för alkoholförskottning. Ibland kan jämförelse ske mot 0,8‰. Slutsatserna i studierna är därför inte direkt applicerbara på svenska förhållanden mer än i så motto att signifikant påverkan alltid är påverkan i förhållande till svenska gränser.

Studierna är oftast gjorda lege artis med placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad cross over-design. Få studier finns med äldre (65 år eller äldre) deltagare och unga försökspersoner är oftast friska och utan den sjukdom läkemedlet avser att behandla. Undantag är studier med neuroleptika, migränläkemedel, antiepileptika och diabetesläkemedel.

Då körning på väg i påverkat tillstånd innebär en olycksrisk har man exempelvis i Sverige utfört tester i bilsimulator, men denna typ av studier är ovanlig pga höga simulatorkostnader (24). Ett annat förfaringssätt kan vara att med samma studie-design låta försökspersonerna köra på väg

tillsammans med en trafikinspektör (eller motsvarande) med utfallet godkänd/underkänd.

I studier från framför allt Tyskland och Österrike använder man sig oftast av ett kognitivt testbatteri (WTS, se under Tester, s 1363) som även används för att avgöra fortsatt körkortsinnehav. Här har man satt gränsen för olämplighet vid den nedre 16:e percentilen i testresultat från en normalpopulation. I andra studier använder man sig av ett testbatteri av neuropsykologiska tester, ett för ändamålet sammansatt testbatteri, där resultaten jämförs med en kontrollgrupp eller resultat från personer under viss alkoholförskottning – vanligtvis 0,5‰.

Genom registerstudier med samkörning av förskrivnings-/expeditionsregister och olycksregister kan man göra uppskattningar av ett läkemedels trafikfarlighet, vilket bl a har skett i Norge. Nackdelen med denna typ av studier är att man aldrig kan veta i vilken omfattning patienten verkligen tog sitt läkemedel. Metoden ger snarast en underskattning av riskerna.

Alla metoderna har sina för- och nackdelar, och någon metod som är överlägsen de övriga finns inte.

Vid osäkerhet om bilkörningslämplighet

Vid misstanke om kognitiv påverkan av läkemedel kan neuropsykologisk testning vara aktuell innan patienten tillåts köra bil. Sådana tester kan göras vid trafikmedicinska centrum, enheter eller motsvarande. En testning tar vanligtvis 2–3 timmar och omfattar reaktionsförmåga under olika förutsättningar, uppfattningsförmåga, minne, spatial förmåga, exekutiva funktioner, vägmärkeskunskap, UFOV (useful field of view), samt beteendeobservationer inklusive bedömning av omdöme och förmåga till sjukdomsinsikt.

Det är viktigt att patienten tar sina ordinerade läkemedel inför testningen som vanligtvis avslutas med blodprovstagning för att verifiera att läkemedlet verkligen tagits. Att blodprovet tas efter testningen medför att utlåtandet kan relateras till den under testtillfället lägsta läkemedelskoncentrationen. Ett testutlåtande kan då utmynna i "NN uppvisar i testning ingen kognitiv påverkan vid läkemedelskoncentrationen X".

Neuropsykologiska tester kan inte upprepas med kortare intervall än 6 månader pga inlärningseffekter. Råd och anvisningar för testning finns i boken "Kognitiva bedömningar i körkortsmedicinsk utredning" utgiven på Psykologiförlaget, 2003, artikelnummer 768-001.

Läkemedel och trafik

Genomgången av olika läkemedelssubstanter grundar sig på sökningar i framför allt PubMed med följande sökstrategi: "aktuellt substansnamn" AND (cognition OR driving OR accident OR automobile OR impairment) och fångar på så sätt upp merparten av vetenskapliga publikationer inom området. Det finns dock institutionella rapporter som inte är indexerade och som funnits med i artiklars referenslistor men som varit svåra att få fram.

Trafikvarningstexterna i Fass kan innehålla kunskap som framkommit i samband med utprovning av ett läkemedel men som inte publicerats vetenskapligt varför det starkt rekommenderas att även ta del av den texten vid förskrivning.

Många studier är gjorda med i storleksordningen 10–20 individer där man kan ifrågasätta hur pass representativa de är och i vad mån slumpen har lett till signifikanta skillnader. Likaså förekommer det att man gör många olika neuropsykologiska tester i samma försöksomgång där man inte kompensert för "multiple testing". Sådana studier redovisas också eftersom det de facto har konstaterats att individer har påverkats av ett läkemedel på ett sådant sätt att det kan ha betydelse för trafiksäkerheten.

Det är viktigt att bedömning sker på individnivå. Även om ett läkemedel ger signifikant påverkan på gruppnivå kan det finnas enstaka individer som inte blir påverkade liksom det omvända, dvs individpåverkan finns men ingen signifikant påverkan har setts på gruppnivå. Detta kan exemplifieras med att personer som pga kraftig påverkan av ett läkemedel inte kan genomföra ett körtest exkluderas från beräkningar och resultat. Föreliggande genomgång av litteraturen ger förhoppningsvis ändå ett stöd åt författaren med referenser att fördjupa sig i.

Läkemedelsgrupper

A04 – antiemetika

Sammanfattning

Serotoninreceptorantagonister förefaller inte påverka körförmågan i negativ riktning medan skopolamin uppvisar klara antikolinerga effekter (25,26).

Rekommendationer

Serotoninreceptorantagonisterna har visserligen inte indikationen åksjuka, men ett sådant läkemedel kan vara värt att prova för bilförare som är i behov av åksjukeläkemedel eftersom de preparat som har indikationen åksjuka ger negativ inverkan på testresultat och körförmåga.

Läs vidare

1. Transdermal scopolamine: A review of its effects upon motion sickness, psychological performance and physiological functioning (25). (En översiktsartikel från 1989.)
2. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness (26). (En Cochrane-översikt från 2009.)

Enskilda preparat

Serotoninreceptorantagonister

Serotoninreceptorantagonister (ondansetron, granisetron och tropisetron) ger snarast en förbättring än en försämring av kognitiva funktioner (27). Ondansetron 1 och 4 mg till friska försökspersoner har studerats vid körning på väg och befunnits sakna påverkan – helt jämförbart med placebo (28).

Yrsel och stört seende rapporterades ofta med ondansetron (4,2%) än med granisetron (0,6%) (29).

Aprepitant

Aprepitant gavs som en engångsdos, 125 mg, till friska försökspersoner och jämfördes med placebo. Aprepitant gav nedsatt emotionellt minne och långsammare ansiktsigenkänning (30).

Skopolamin

Skopolamin transdermalt (72-timmarsplaster) kan, förutom akkommodationsstörningar och trötthet, ge nedsättningar i inlärning/minne och uppmärksamhet (28,31,32).

A10 – blodglukosnivå och körförmåga

Såväl hyperglykemi (33–35) som hypoglykemi (34–36) påverkar kognitiva funktioner som i sin tur är av största betydelse för säkerheten vid bilkörning. Vid hyperglykemi (blodglukos > 15 mmol/L, både typ 1- och 2-diabetes) ser man vid upprepade mätningar över tiden ofta förlängsamt av hjärnans processhastighet (33,34), medan en experimentell studie med en mätning vid ett tillfälle i ett test på barn med typ 1-diabetes inte visade någon sådan försämring (37). Inte heller experiment med clamp¹-teknik med flera neuropsykologiska tester visade någon försämring vid 14–21 mmol/L jämfört med värden av blodglukos vid baseline = 8,9 mmol/L (38). Däremot sågs en påtaglig försämring vid 2,2 mmol/L. Experiment med clamp-teknik vid typ 2-diabetes med baseline-blodglukos 4,5 mmol/L gav en negativ påverkan på processhastighet, minne och uppmärksamhet vid blodglukos på 16 mmol/L (39).

Påverkan vid hyperglykemi är generellt mindre än vid hypoglykemi (35) men några studier avseende blodglukos > 22 mmol/L har inte hittats vid litteratursökningen.

Vid körning i en enkel bilsimulator vid typ 1-diabetes konstaterades att körförmågan började försämrans redan vid 3,6 mmol/L men att flera förare inte var medvetna om hypoglykemin och därmed inte heller kunde vidta glukoshöjande åtgärder (40). Rekommendationen var att inte börja köra med blodglukos < 4,5 mmol/L och att avbryta körning vid < 4,0 mmol/L (41).

I en annan studie fick personer med typ 1-diabetes (n = 37) köra i en mer kvalificerad bilsimulator vid olika blodglukosnivåer och resultaten jämfördes med "egen" körning vid 6 mmol/L. Körförmågan försämrades redan i området 4,0–3,4 mmol/L medan sockerkorrigering åtgärder vidtogs först vid ≤ 2,8 mmol/L. Författarna rekommenderar att inte börja körning vid blodglukos < 4–5 mmol/L utan förebyggande behandling (42).

Många kör trots hypoglykemi, inte bara vid typ 1-diabetes utan även vid typ 2-diabe-

tes (43). Med BGAT (Blood Glucose Awareness Training) kan man reducera olycksinblandning och episoder med hypoglykemi (44,45). Viktigt att komma ihåg är att även efter det att man vidtagit åtgärder mot hypoglykemin och återställt blodglukosnivån finns fortfarande en kognitiv nedsättning trots att hypoglykemisymtomen i övrigt har försvunnit (46). För vissa neuropsykologiska tester, t ex valreaktionstid, är det mer än en timmes fördröjning efter restitution av blodglukosnivån (47).

A10A – insulin och glukagonanaloger

Insulinbehandling innebär alltid en potentiell risk för allvarliga hypoglykemier² med successiv påverkan på kognitiva funktioner och övergång till insulinkoma. Bilkörning (körkortsinnehav) medges därför endast om sjukdomen är välreglerad (TSFS 2010:125, 6 kap) (2).

I en studie från 2009 noterades att bruk av insulinpump ökar risken med 35% att bli inblandad i "driving mishaps" jämfört med behandling med insulininjektioner (48). Riskökning för en ny incident/kollision sågs även vid förekomst av tidigare kollisioner, svår hypoglykemi och hypoglykemirelaterad "driving mishap" (48). Riskökning vid historia av svår hypoglykemi (4 gånger) och hög ålder vid diabetesdiagnos (1,3 gånger) sågs även i en annan studie, som också noterade ett signifikant samband mellan sänkning av HbA_{1c} och ökad olycksrisk – 1,3 gånger per 1% reduktion av HbA_{1c} (49).

A10B – perorala och andra blodglukossänkande medel

Studier om trafiksäkerhet och perorala antidiabetika saknas i stort sett. Den enda funna studien berör äldre medel där kombinationen sulfonylurea och metformin gav en 1,3 (1,0–1,7) gånger ökad olycksrisk medan monoterapi inte var relaterad till någon olycksriskökning (50). Mot den bakgrunden redovisas därför hypoglykemiförekomst eftersom hypoglykemi är relaterad till kognitiv nedsättning och därmed ökad trafiksäkerhetsrisk.

1. Anordning för att i experimentellt syfte med glukosinfusion och insulin under en viss tid erhålla en konstant (förhöjd) blodglukosnivå. Se även artikeln Norwich KH, Fluker G, Anthony J, Popescu I, Pagurek B, Hetenyi G Jr. The development of a glucose clamp. *Metabolism*. 1975;24:1221–30.

2. Med allvarlig hypoglykemi avses att en annan person har tvingats ingripa för att häva hypoglykemin. Svår hypoglykemi i studierna avser oftast en fastställd blodglukosnivå, 2,8 mmol/L, men andra värden kan förekomma.

I en metaanalys av önskaade effekter vid behandling av typ 2-diabetes sågs en signifikant högre risk (5,3 gånger) för hypoglykemi vid samtidig behandling med metformin och sulfonylurea (51). Vid jämförelse över tid mellan 4 olika tilläggspreparat sågs en utjämning av risken efter 15 månaders behandling, där repaglinid initialt hade dubbla risken jämfört med rosiglitazon, pioglitazon och nateglinid (52).

Sammanfattning

Framför allt insulinbehandling ökar risken för allvarlig hypoglykemi. I övrigt redovisas oftast patientrapporterade hypoglykemi-symtom och inte i alla studier fanns möjlighet att verifiera hypoglykemin med mätning av B-/P-glukos. Vanligtvis var hypoglykemi bekräftad vid blodglukos < 3,3 mmol/L, ibland < 2,2 mmol/L. Svår hypoglykemi förelåg ibland vid blodglukos < 2,2 mmol/L, men avvikelser förekommer i studierna. Ibland avses med svår hypoglykemi att annan person har behövt hjälpa till för att häva tillståndet.

Metformin verkar ha en låg hypoglykemifrekvens, jämförbar med placebo, medan glibenklamid förefaller ha en klart hög hypoglykemifrekvens. De övriga tilläggspreparaten förefaller ha en liten hypoglykemirisk, jämförbar med placebo, vid samtidig behandling med metformin, medan vid samtidig insulinbehandling ökar hypoglykemirisken. Det finns indikationer på att långverkande medel kan ge ökad risk för äldre personer. GLP-1-receptoragonisterna, framför allt liraglutid ensamt och i kombination med metformin, förefaller ha en hypoglykemifrekvens jämförbar med placebo medan frekvensen ökar vid samtidig behandling med metformin + glimepirid (53,54).

Rekommendationer

Kunskapen hos patienten om hypoglykemi-symtom är mycket viktig för att kunna undvika bilkörning vid hypoglykemi. Egenmätning av glukos inför bilkörning är att rekommendera för alla, inte bara för yrkesförare (körkort C, CE, D, DE samt taxi) där egenmätning av glukos inför och under färd numera är ett krav.

Under tiden för upptitrering av ett läkemedel eller vid dosjusteringar uppåt bör pa-

tienten ha körförbud till dess att utvärdering har skett.

Glibenklamid bör undvikas vid nyinsättning till bilförare eftersom det finns flera preparat med klart lägre frekvens av hypoglykemier.

Läs vidare

1. Diabetes and driving – desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research (55). (En översiktsartikel från 2006.)
2. Hypoglycaemia and cognitive function (36). (En översiktsartikel från 2005.)
3. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes (56). (En översiktsartikel från 2003.)
4. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus (57). (Cochrane-översikt från 2007.)
5. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus (58). (En översiktsartikel från 2009.)
6. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2-diabetes (59). (En översiktsartikel från 2010.)
7. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies (60). (LEAD-översikt från 2009.)
8. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide (61). (En översiktsartikel från 2010.)

Enskilda preparat

Exenatid

Exenatid injicerat i suidsyfte, 10 gånger ordinerad dos, gav ingen hypoglykemi (62), medan studier av exenatid i kombination med metformin, insulin och/eller sulfonylurea (SU) gav hypoglykemier hos mellan 5 och 36% beroende på dos (5–10 mikrog) och observationstid (63,64). I en annan studie, över 30 veckor, sågs hypoglykemi hos ca 5% i de olika grupperna som fick antingen 5 mikrog, 10 mikrog exenatid eller placebo som tillägg till metformin (65), dvs ingen skillnad mot placebo. I en studie med exenatid som tillägg till metformin eller SU i 9–12 månader rapporterades 3,5% hypoglykemier (66). I en nyligen publicerad studie gavs

exenatid (långsamt frisatt) 2 mg 1 gång/vecka och jämfördes med dagligt tillägg av sitagliptin 100 mg och pioglitazon 45 mg till basal terapi med metformin. Hypoglykemi-frekvensen (lindrig) var 1–3% i alla grupperna (67).

I ingen av de redovisade studierna sågs svår hypoglykemi. Svår hypoglykemi sågs däremot hos 1,2% vid 10 mikrog x 2 vid kombination med SU-preparat (68).

Liraglutid

I en fas II-studie med liraglutid (10 mikrog/kg kroppsvikt som en engångsdos respektive x 1 i 12 veckor vid typ 2-diabetes) noterades inga hypoglykemier (69). I en annan studie med samma förutsättningar noterades 1 hypoglykemi bland 135 deltagare med doseringar mellan 0,045 och 0,75 mg/dag (70). Liraglutid 0,65, 1,25 och 1,9 mg subkutant jämfördes mot placebo i 14 veckor varunder inga hypoglykemier rapporterades (71).

Liraglutid 1,2 respektive 1,8 mg x 1 jämfördes mot glimepirid 8 mg avseende tolerabilitet och biverkningar i LEAD-3-studien (LEAD = Liraglutide Effect and Action in Diabetes) (72). Hypoglykemier förekom 6,5 gånger oftare i glimepiridgruppen (72). I studien av Nauck (en 26-veckorsstudie med 0,6, 1,2 och 1,8 mg liraglutid/dag och placebo, i kombination med metformin) noterades samma incidens av hypoglykemi (< 3,1 mmol/L) vid behandling med liraglutid som för placebo (73). "Major hypoglycemic event" (där annan person tvingats hjälpa till för att häva hypoglykemin = allvarlig hypoglykemi i trafikmedicinskt hänseende) inträffade i LEAD-studierna 1 och 5. Liraglutid 1,8 mg/dag i kombination med glimepirid orsakade en svår hypoglykemi (74).

I LEAD-5-studien kompletterades metformin-/glimepiridbehandlingen för typ 2-diabetes med liraglutid, insulin eller placebo. Här rapporterades 2,2% svåra hypoglykemier och 27% lindriga hypoglykemier vid kombinationen liraglutid + glimepirid (4 mg x 1) + metformin (1 mg x 2) (75). Placebo + glimepirid (4 mg x 1) + metformin (1 mg x 2) uppvisade hypoglykemier hos 17%.

I LEAD-6-studien som publicerades 2009 behandlades ca 230 patienter med typ 2-diabetes med metformin eller SU med 1,8 mg liraglutid/dag och jämfördes med 10 mikrog

exenatid x 2 under 26 veckor. Hypoglykemi (blodglukos < 3,1 mmol/L) förekom i en frekvens av 1,9/patientår mot 2,6 för exenatidgruppen (p = 0,013). För dem som hade metformin var andelen med hypoglykemi 6% för liraglutid mot 11% för exenatid (68). Två allvarliga hypoglykemier förekom i gruppen med exenatid + SU. Att behandling med liraglutid leder till ett mindre antal hypoglykemier än kombinationer med andra medel framgår även i en annan studie (76).

Den enda studien med avvikande resultat – liraglutid 1,8 mg jämfört med placebo som tillägg till metformin + rosiglitazon – rapporterade visserligen om en låg hypoglykemi-frekvens men signifikant högre än för placebo (77).

Akarbos

Akarbos som monoterapi (≤ 300 mg/dag) i 24 veckor gav huvudsakligen gastrointestinala biverkningar. Inga hypoglykemia episoder rapporterades (78). Likaså finns huvudsakligen intestinala biverkningar rapporterade i en "post-marketing surveillance study" omfattande 27 800 diabetiker behandlade i 12 veckor. Hypoglykemi rapporterades för 0,03% av deltagarna med akarbos i monoterapi, 0,03% i kombination med sulfonylurea, 0,2% i kombination med metformin och 0,3% i kombination med insulin (79).

I en cross over-studie med repaglinid eller akarbos som tillägg till metformin + sulfonylurea sågs ingen hypoglykemi under 12 veckor med akarbos upp till 100 mg x 3 (80).

Glibenklamid

Glibenklamid studerades för en jämförelse mellan dosering 1 gång/dag och 2 gånger dagligen varvid 20 respektive 30% drabbades av "minor hypoglycemic episodes" (avhjälpes av personerna själva). Inga svåra hypoglykemier (< 2,8 mmol/L) noterades för de 60 deltagarna under denna 10-månadersstudie (81).

Från en 24-veckorsstudie med glibenklamid i kombination med metformin rapporterades att 38% drabbats av hypoglykemi (blodglukos ≤ 2,8 mmol/L) jämfört med 1% med kombinationen rosiglitazon + metformin och 4% i glibenklamidgruppen avbröt studien pga hypoglykemier (82).

Svår (allvarlig) hypoglykemi är relaterad till glibenklamid (83). Frekvensen svår hypoglykemi var i en tysk studie 5,6/1 000 personår vid behandling med glibenklamid jämfört med 0,86/1 000 personår för glimepirid (84).

Glipizid

I en tvåårsstudie (n = ca 580/grupp) med glipizid (respektive sitagliptin) som tillägg till metformin ($\geq 1\,500$ mg/dag) rapporterade 34% i glipizidgruppen att de hade drabbats av hypoglykemi vid sammanlagt 805 tillfällen. Av de 726 tillfällen där blodglukosnivåerna redovisats var 76% $< 3,9$ mmol/L, 44% $< 3,3$ mmol/L och 8% $< 2,8$ mmol/L. Åttiotre procent av episoderna inträffade under första studieåret. Arton individer behövde hjälp av en annan person för att häva hypoglykemin och 9 av dessa hade en påtaglig medvetandesänkning (85). Andra studier har rapporterat hypoglykemiförekomst hos 32 respektive 17% av behandlade patienter (86,87).

Glimepirid

Glimepirid (1–8 mg x 1) jämfördes i ett pediatriskt material med metformin (500–1 000 mg x 2) under 24 veckor. Hypoglykemi ($< 2,8$ mmol/L) noterades hos 4,9% i glimepiridgruppen mot 4,2% i metformingruppen (ingen signifikant skillnad). En svår hypoglykemi noterades i vardera gruppen (88).

I en jämförande studie (12 veckor, typ 2-diabetes) rapporterade 4/26 hypoglykemi ($< 2,8$ mmol/L) och ytterligare 5 hade symptom (70). I en annan studie (4 mg x 1 i kombination med metformin, 24 veckor) noterades hypoglykemi ($< 3,1$ mmol/L) hos 17% av deltagarna (73).

Metformin

Metformin givet i en dos om 500–2 000 mg/dag gav lindrig hypoglykemi hos 3,3% av 447 individer. Ingen måttlig eller svår hypoglykemi inträffade (89). I en annan studie (n = 143 + 146 kontroller) under 24 veckor tog 78% maxdos, 2 550 mg metformin/dag, medan resterande tog minst 1 700 mg/dag. Symtom på hypoglykemi var desamma som i placebogruppen ($< 2\%$) och ingen hade analysmässigt hypoglykemi (90). Även i en relativt

ny studie (n = 140) rapporterades hypoglykemisymtom av ca 1% (91).

I en översiktsartikel från 1995 om metformin till typ 2-diabetespatienter sägs att metformin inte orsakar hypoglykemi (92).

Nateglinid

Nateglinid som monoterapi med doserna 30, 60, 120 och 180 mg x 3 jämfördes med placebo och man fann hypoglykemi (2,7–3,3 mmol/L) i 3 fall (1,3%) i gruppen som fick 120 mg nateglinid (93).

Nateglinid, metformin, placebo och kombinationen nateglinid + metformin jämfördes under 4 veckor och hypoglykemi ($\leq 3,3$ mmol/L) noterades hos $< 1\%$ i metformingruppen, 1,7% i nateglinidgruppen och 3,7% i gruppen som fick kombinationsbehandling (94).

Från en studie med jämförbara gruppstorlekar (n = ca 155) resulterade tillägg av 60 mg nateglinid x 3 till 1 000 mg metformin x 2 i en fördubbling av hypoglykemiepisoderna (3,9% till 8,4%) och ytterligare fördubbling vid 120 mg nateglinid (15,6%) (95). En studie av Ristic och medarbetare är svårvärderad eftersom återkommande och svåra hypoglykemier exkluderats (96).

I Salorantas och medarbetares studie jämfördes 30, 60 och 120 mg mot placebo. Symtomatisk hypoglykemi noterades hos 5% i placebogruppen medan 12, 11 och 23% drabbades i respektive behandlingsgrupp. Verifiering visade att majoriteten av dem med symtomatisk hypoglykemi hade ett blodglukosvärde $> 3,3$ mmol/L (97). Bekräftad hypoglykemi ($\leq 3,3$ mmol/L) sågs genomgående i ca 1/4 av de symtomatiska fallen (inklusive placebogruppen) och svår hypoglykemi var sällsynt, men siffran nämns inte.

Repaglinid

Repaglinid gav färre (2,8%) hypoglykemier ($< 4,5$ mmol/L) än glibenklamid (7,9%) i en studie under Ramadan (6 veckor) (98). Repaglinid i jämförelse med placebo har rapporterats ge hypoglykemi hos 17% respektive 3% (3 individer hade "major hypoglycemic events") (99) och i en annan studie var motsvarande resultat 36% respektive 6% (lindrig till moderat hypoglykemi, en svår hypoglykemi med $< 2,5$ mmol/L) (100).

Patientrapporterade hypoglykemisymtom (ej verifierade) vid typ 2-diabetes låg på en nivå motsvarande placebo i en liten jämförande studie (n = 13 + 12) (101). I en större 24-veckorsstudie med 361 patienter randomiserade till behandling med antingen placebo, 1 mg eller 4 mg repaglinid, drabbades 11, 27 respektive 35% av någon hypoglykemisk episod. En procent i varje grupp hade erfart blodglukos < 2,5 mmol/L (102).

Rosiglitazon

Rosiglitazon i kombination med metformin gav 1% hypoglykemier (82), medan ingen "signifikant hypoglykemi" observerades i en studie av Gomez-Perez och medarbetare (103). I en annan studie sågs lindriga till moderata hypoglykemisymtom hos 2,5% vid doseringen 4 mg x 1 och hos 4,4% vid 8 mg x 1 som tillägg till metformin (104).

Pioglitazon

I en jämförande studie (n = 4 x 320) med pioglitazon som tillägg till metformin sågs hypoglykemisymtom hos 2,2% medan som tillägg till sulfonyleurea rapporterades sådana symtom hos 11,3% (105). Pioglitazon som monoterapi (40 veckor) med 15–45 mg/dag gav hypoglykemier hos 4,5% jämfört med glibenklamid 24,3% (106).

I en annan studie när 30 mg pioglitazon gavs som tillägg till metformin till ca 300 individer sågs inga hypoglykemier (107).

Sitagliptin

Se även glipizid ovan. Vid dosering 100 mg x 1 i 24 veckor till 467 patienter med typ 2-diabetes noterades hypoglykemi hos 1,7%, varav 2 individer med svår hypoglykemi (en med missad måltid) (89). I en översiktsartikel konstaterades att sitagliptin hade en hypoglykemifrekvens jämförbar med placebo (ca 1%) (108).

I en studie med ihopsagna data från 12 dubbelblinda studier (6 139 individer) noterades en incidens om 4,9 hypoglykemier/100 personår med sitagliptin medan för övriga behandlingar var siffran 11,7. Man anger att frekvensen vid monoterapi är jämförbar med placebo och störst vid samtidig insulinbehandling (109).

G04 – urologiska medel

Sammanfattning

Instabil urinblåsa behandlas framgångsrikt med antikolinerga läkemedel. Risken för kognitiv påverkan är påtaglig framför allt hos äldre medan barn påverkas i liten omfattning. Några studier om hur dessa läkemedel påverkar bilkörning finns inte.

Rekommendationer

Darifenacin förefaller inte ge någon påverkan på kognitiva funktioner trots god förväntad läkemedelseffekt.

Läs vidare

1. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin (110). (En översiktsartikel från 2008.)

Enskilda preparat

Darifenacin

Darifenacin, 15 mg x 1 långsamt frisatt, påverkade inte kognitiva funktioner utan var jämförbart med placebo (111). Darifenacin med doseringen 7,5 mg respektive 15 mg x 1 i en vecka till medelålders friska gav ingen påverkan på kognitiva funktioner utan var jämförbart med placebo (112). Någon påverkan sågs inte heller i en annan studie med äldre (113).

Oxybutynin

Oxybutynin som en engångsdos (5 och 10 mg) har visat sig ge försämrade kognitiva testresultat i 7 av 15 neuropsykologiska tester (114). Långsamt frisatt oxybutynin (20 mg) påverkade kognition, speciellt minnet hos äldre, vid jämförelse mot placebo och darifenacin (15 mg) (111). Försökspersonerna i studien var inte medvetna om sin minnespåverkan av oxybutynin.

Tolterodin

Utöver ett par fallbeskrivningar med minnespåverkan (115) och konfusion (116) saknas studier.

M01 – NSAID

Sammanfattning

Generellt sett verkar NSAID-preparaten vid engångsdosering inte påverka körförmåga eller kognitiva funktioner medan så-

väl förbättrade som försämrade testresultat kan anas vid längre tids behandling. Preparatens trafikvarningstexter anger dock att för enstaka patienter kan allvarligare störningar inträffa (påverkan på reaktionsförmågan, synrubbingar, dåsigheit m m) men detta verkar mer vara uppgifter från biverkningsrapporter än resultat av vetenskapliga studier.

Rekommendationer

De vetenskapliga studierna ger ingen klar vägledning i valet mellan olika NSAID. Läs vidare om de olika substanserna nedan.

Enskilda preparat

Diklofenak

Diklofenak, 50 mg intramuskulärt, visade inga skillnader mot placebo i psykomotoriska tester vid upprepade mätningar mellan 1 och 8 timmar efter injektion (117).

Ibuprofen

Ibuprofen 200 mg x 4 i 5 dagar jämfört med placebo till friska män med inducerad muskelskada gav ingen försämring i psykolog-testresultat (118).

Goodwin och medarbetare rapporterar om 4 äldre patienter i ett kliniskt material vilka erhöll ibuprofen 1,6–3,2 g/dag och som fick en kognitiv påverkan, vilken normaliserades inom 2 veckor efter utsättning (119).

Indometacin

Indometacin 100 mg 2 timmar före körning i avancerad bilsimulator gav ingen påverkan på körförmåga eller reaktionshastighet (120). Indometacin 50 mg x 1 jämfördes bl a mot placebo i ett "track"-test och neuropsykologiska tester. Två timmar efter intagen dos under dag 3 sågs en tendens till sänkning av CFT (critical flicker threshold) medan resultaten för uppmärksamhet, reaktionsförmåga och koordination var opåverkade (121). En individ kunde dock inte genomföra vissa testuppgifter pga yrsel och illamående.

Indometacin, 25 mg x 3, jämfördes med placebo före, 5 timmar efter första dos och sedan efter 7 dagars medicinerings. Neuropsykologiska testresultat visade förbättrade reaktionstider både efter första dosen och efter 1 vecka. Verbalt minne förbättrades efter

1 vecka i den yngre delgruppen (55–65 år), medan inga skillnader sågs i resultaten från uppmärksamhetstest eller andra tester (122).

Naproxen

Naproxen 500 mg 2 timmar före körning i avancerad bilsimulator gav ingen påverkan på körförmåga eller reaktionshastigheten (120). Tre veckor med 750 mg/dag till äldre gav vissa försämringar i resultaten av neuropsykologiska tester, dock inte signifikanta (123). Att försämringar sågs hos några individer är anmärkningsvärt eftersom omtestning med samma testbatteri efter 3 veckor bör ge förbättringar pga inlärningseffekter (124,125).

M03 – muskelrelaxantia

Enskilda preparat

Baklofen

Inga för bilkörning relevanta studier har kunnat identifieras.

Orfenadrin

Inga för bilkörning relevanta studier har kunnat identifieras.

N01 – anestetika

Trafikolyckor finns rapporterade för patienter som kör hem efter anestesi med fällande domar och ersättningsskyldighet (USA) för anestesiloggen respektive operatören (126). Även om körförbud meddelas förekommer det inte sällan att patienten ändå kör.

I en intervjustudie var andelen körande trots 24-timmars körförbud 5% efter generell anestesi och 2,4% efter regional anestesi eller intravenös sedering (127). I en studie körde 73% av bilägarna inom 24 timmar trots rekommendation om att inte köra. Av de 9% som körde hem efter operationen angav 1/3 att de var trötta, 4/9 hade huvudvärk, 1/3 hade yrsel och några hade illamående och kräkningar (128).

I en översiktsartikel noterades att risken för postoperativ nedsättning i kognitiva funktioner inte skilde sig åt mellan generell och regional anestesi (129). Genomgången visade också att speciellt äldre var känsliga för postoperativ kognitiv dysfunktion, som kunde finnas kvar 1 vecka postoperativt hos 26% av patienterna – i vissa fall upp till månader.

I en relativt ny studie undersöktes 20 friska matchade kontroller mot 20 patienter (medelålder 36 vs 44 år) som skulle genomgå artroskopi. Uppmärksamhetsbrister, mikro-sömn och förlängda reaktionstider noterades i patientgruppen 2 timmar postoperativt men ingen skillnad sågs efter 24 timmar jämfört med baseline före ingreppet (130). Tolv frivilliga unga testades i en pilotstudie med generell anestesi (propofol, desfluran och fentanyl 2, 3, 4 och 24 timmar efter anestesislut) samt med alkohol (0,8‰) och utan droger (med motsvarande intervall) avseende simulatorkörning och psykometrisk tester. Man såg ingen kvarstående effekt av anestesin efter 2 timmar medan alkoholen gav en generell försämring vid alla tidpunkterna (131).

Sammanfattning

Normal rutin efter generell anestesi förefaller, såväl i Sverige som i flera andra länder, vara att ge körförbud de närmaste 24 timmarna efter anestesislut (132–134). En sammanställning återfinns i tabell 2 i Ips och medarbetarens artikel (134).

För moderna kortverkande medel förefaller det som att man inte ser någon påverkan efter 6 timmar men tillägg av sederande läkemedel förlänger definitivt påverkans-tiden. Många kör trots givna rekommendationer om att inte köra: en del kör hem direkt efter ingreppet.

Rekommendationer

Generellt kan sägas att man inte ska köra bil den närmaste tiden efter det att man har fått anestesimedel. Speciellt viktigt är körförbudet om sederande läkemedel, t ex midazolam, givits ensamt eller som komplettering till anestesin. Trots att det inte finns bra vetenskapliga belägg för just gränsen 24 timmar verkar det ändå vara en rimlig tid för att återhämta sig efter ingreppet och de givna läkemedlen hinner försvinna ur kroppen.

För propofol ger förslagsvis 6 timmar en god marginal.

Om endast lustgas ges, där det inte finns hållpunkter för negativ körpåverkan, kan man vara mer liberal. Var tydlig gentemot patienten och förklara att hjärnans kapaci-

tet är/kan vara påverkad trots att man känner sig helt ok.

Läs vidare

1. Doc, can I drive home? (135) (Editorial 2009.)
2. Nurse-administrated propofol sedation safety further confirmed – but can we really allow our patients to drive afterwards? (136) (Editorial 2008.)
3. Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery (132). (En översiktsartikel från 2005.)
4. Recovery and driving after brief anaesthesia. (137). (En översiktsartikel från 1981.)

Enskilda preparat

Droperidol

Droperidol, 2,5 mg intramuskulärt, gav försämrad körförmåga i simulator 30 minuter efter injektion (138). Fem milligram intravenöst gav påverkan på kognitiva funktioner i minst 10 timmar efter injektion (139) medan andra hävdar kvarstående effekter > 24 timmar (140,141) eller > 48 timmar (142).

Lustgas

Lustgas, 30%, kan påverka psykomotoriken 10–20 minuter efter avslutad behandling (143). I en studie gav man lustgas till patienter i samband med sigmoideoskopi och jämförde med matchade kontroller (n = 40 + 40). Vid testning av komplex motorisk förmåga fann man inte någon negativ påverkan på kognitionen utan snarast en förbättring mätt ca 10 minuter efter avslutad administration av gasen (144).

I en publicerad studie från TrMC (Trafikmedicinskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge) såg man inte heller någon påverkan på resultaten i ett simulantkapacitets- och reaktionstidstest ca 30 minuter efter anestesin vid artroskopi.

Propofol

Vid test av propofol vid 0,2, 0,4 och 0,8 mikrog/L sågs påverkan på kognitiva funktioner vid alla tre nivåerna (145). Propofol gav 1/2 timme efter administrering kvarstående kognitiva effekter motsvarande inverkan av BAC (blodalkoholkoncentration) 1,1‰ (23).

I tester och simulerad körning presterade patienter som fått propofol efter 2 timmar jämförbart (eller bättre) som vid baseline,

medan patienter som fått midazolam + petidin vid endoskopin fortfarande efter 2 timmar presterade signifikant sämre än vid baseline (146).

I en senare studie gavs propofol alternativt midazolam eller placebo inför gastroskopi. Körformågan testades i bilsimulator före och efter undersökningen. I propofolgruppen hade 97,5% återhämtat sig efter 30 minuter och alla efter 60 minuter medan man i midazolamgruppen fortfarande hade signifikant sämre värden efter 2 timmar jämfört med baseline (147).

I en annan studie undersöktes effekterna av intravenös injektion med propofol (2,4 mg/kg kroppsvikt) inför kolo- eller gastroskopi före, strax efter och efter 1 och 2 timmar, varvid 4% uppvisade lätt kognitiv nedsättning efter 2 timmar. Omedelbart efter narkosen sågs påtaglig nedsättning av kognitiva funktioner motsvarande måttligt demenstillstånd. Författaren rekommenderar bilkörning tidigast efter 6 timmar (148).

Tiopental

Korttila och medarbetare studerade tiopental och konstaterade att försämrad körformåga i simulator kvarstod i 6 timmar och försämrad reaktionsförmåga i 8 timmar efter anestesi. Författarna föreslår 24 timmars körförbud vid tiopentalanestesi (149).

N02 – analgetika

Smärta i sig har i flera studier visat sig påverka reaktionshastigheten och andra kognitiva funktioner (150–153) varför det är viktigt att behandla smärtan adekvat. Att opioider av olika slag inverkar negativt på kognitiva funktioner och körformåga har visats i flera studier och lett till att man vanligen avråder från bilkörning. I de få studier som finns där analgetika relateras till förekomst av trafikolyckor framskyntar kodein och dextropropoxifen som riskläkemedel. Trafikolyckor med personskador studerades av Engeland och medarbetare (154) som fann en riskökning på 2,0 (1,7–2,4) med opiater i allmänhet och där äldre (55–69 år) hade en lägre risk än yngre (18–54 år). Efter som dextropropoxifen avregistrerats kommenteras inte dessa studier.

Sammanfattning

Man ser ingen negativ inverkan av analgetikamedicinering vid långtidsbehandling men däremot vid intag av engångsdoser, insättning och dosjusteringar.

Rekommendation

Stabil underhållsdosering av starka långsamt frisättande (depåberedningar) analgetika är vanligtvis inte något hinder för bilkörning, men individuell bedömning måste ske med tanke på biverkningar, övrig medicinering och grundsjukdom. I litteraturen föreslås minst 1 veckas stabil dosering och minst 1 dygns körförbud vid extradoser.

En allmän rekommendation efter en engångsbehandling vid operativa ingrepp är att 1 dygns bilkörningskarens bör vara rimlig.

Läs vidare

1. Chronic pain and neuropsychological functioning (153).
2. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans (155). (En översiktsartikel från 1995.)
3. Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain (156).

Enskilda preparat Acetylsalicylsyra

Resultaten av kognitiva tester jämfördes mellan personer som tog ($n = 1\,130$) respektive inte tog ($n = 3\,251$) acetylsalicylsyra under de senaste två veckorna. Ingen skillnad noterades (157). Acetylsalicylsyra jämfört med placebo efter 4 års medicinering visade ingen skillnad i resultaten av kognitiva tester (158).

Buprenorfin

På samma sätt som Sabatowski och medarbetare (159) har Dagtekin och medarbetare visat (160) att inte heller stabil långtidsbehandling med buprenorfinplåster påverkade kognitiva funktioner jämfört med kontroller. Däremot gett som en engångsdos intramuskulärt sågs en påverkan på kognitiva funktioner med maximal effekt efter 4 timmar och kvarstående effekt efter 8 timmar (117).

Fentanyl

Fentanyl (0,2 mikrog/kg kroppsvikt) har effekter på kognitiva funktioner jämförbara med en låg dos alkohol (BAC = 0,3‰) 15 minuter efter administration och gav en försämring i 4 av 8 testparametrar mot endast försämring i visuell reaktionstid för alkohol (161). Mått efter 1,5 timme efter intravenös administration sågs ingen skillnad jämfört med placebo (23). När 100 mikrog fentanyl gavs intravenöst erhöles sämre resultat i tester än för diazepam som kvarstod efter 2 timmar.

Kognitiva effekter av långtidsbehandling med fentanylplåster undersöktes i en studie och för 21 smärtpatienter noterades ingen kognitiv påverkan jämfört med 0,5‰ BAC utan fentanylgruppen var helt jämförbar med en kontrollgrupp (friska) (159). Någon försämring sågs inte heller för fentanyl 44 mikrog/timme förutom hos några äldre (162). Med stabil dos (> 12 dagar) med 25–400 mikrog/timme var resultaten jämförbara med en kontrollgrupp och påverkan < 0,5‰ BAC (159).

Vid fentanylplåster som tillägg till oxikodon sågs efter 1 månad snarast förbättringar vid simulerad körning (163).

Kodein

Bachs och medarbetare (164) visade 2009 att riskökningen för trafikolyckor där föraren fått kodein förskrivet och där preparatet hämtades ut < 1 vecka innan trafikolyckan var 1,9 (1,2–2,2) gånger, medan risken för tramadol inte var signifikant 1,5 (1,0–1,6). I kodeingruppen förekom blandmedicinering med bl a opioider, bensodiazepiner och sömnmedel och som när dessa uteslöts ledde till en riskökning på 1,3 (1,0–1,6), dock ej signifikant. I högdosgruppen med kodein (som fick > 60 dygnsdoser förskrivet) blev riskökningen 2,9 (2,3–3,6). Dynamisk synskärpa påverkades negativt vid 90 mg vs placebo, visuomotorisk koordination vid 60 mg medan ingen påverkan sågs på reaktionstider (165).

Vid test i körsimulator visade det sig att 60 mg inte påverkade körförmågan (166) och i en senare studie med patienter som tog 127–270 mg/dag uppvisades samma körförmåga som hos patienter utan kodein – 1 respektive 5 timmar efter senaste dos (167).

Metadon

Metadon givet i smärtstillande syfte gav snarast, efter upptitrering och vid steady state, en förbättring i uppmärksamhet och psykomotorik (168).

Morfin

Långtidsbehandling med morfinpreparat (långsam frisättning) undersöktes med kognitiva tester under 1 år med doserna 40–140 mg/dygn vid en 12-månadersuppföljning. Resultaten låg hela tiden inom normalvärdesgränserna för de olika testerna och man såg inte heller något samband mellan dos och testresultat (169).

Två veckors stabil dosering med långsamt frisatt morfin (60–1 100 mg/24 timmar) medförde ingen försämring i resultaten av kognitiva tester utom i ett fåtal fall där samtidigt intag av ett neuroleptikum, haloperidol, mot illamående angavs som trolig orsak till nedsättningen (170).

Oxikodon

Oxikodon (35 mikrog/24 timmar) gav efter 90 dagars behandling ingen försämring eller förbättring av kognitionen på gruppnivå och i de enskilda fall där försämring sågs fanns huvudsakligen äldre (162). Personer med stabil dosering de senaste 12 dagarna med > 4 veckors behandling (långsamt frisatt oxikodon) presterade som friska kontroller och ingen sämre än motsvarande BAC 0,5‰ (171).

Tramadol

Tramadol undersöktes parallellt med kodein varvid man fann en icke signifikant olycksriskökning för tramadol med 1,5 gånger (0,9–2,3), men trenden över tid var uppåtående (164). Tramadol givet som en 20 mg bolusdos postoperativt jämfördes med 10 mikrog fentanyl varvid signifikant färre med fentanyl kunde fullfölja ett neuropsykologiskt test än i tramadolgruppen dag 1, men resultatmässigt sågs ingen skillnad bland dem som fullföljde testet (172).

I övrigt finns inga relevanta studier i PubMed för tramadol utöver några rättsmedicinska artiklar (173,174). Förhöjd kramprisk har observerats (175) och bör beaktas för bilförare speciellt vid tidigare stroke, skallskada eller alkoholmissbruk (176).

Kombinationsbehandling

Vid kombinationer av analgetika eller tillsammans med andra läkemedel av centralt verkande typ är det vetenskapliga underlaget osäkert och stor försiktighet är påkallad. För att förstärka den analgetiska effekten kombineras ofta behandlingen med ett annat "trafikfarligt" (= har trafikvarningstext) läkemedel.

Analgetika med perifera effekter

Analgetika med perifera effekter förväntas inte ha några effekter på centrala nervsystemet och har därför inte tagits upp här med undantag för acetylsalicylsyra.

N02C – antimigränmedel

Migränsjukdom befanns vara signifikant associerad med kollisionsolyckor bland förare inom det israeliska försvaret (177) men någon ytterligare studie har dock inte kunnat återfinnas. Det finns studier som pekar på nedsatt kognition/visuell dysfunktion i perioderna mellan attacker (178–180), speciellt hos dem med aura (181,182). Andra studier har dock inte kunnat påvisa någon nedsatt kognition (183,184), bl a en studie där man använde ett omfattande testbatteri men på endast yngre som hade haft migrän under en relativt kort tid. Inte heller migränpatienter med en längre sjukdomstid (i medeltal 18 år) uppvisade i en annan studie någon skillnad i kognitiva funktioner jämfört med kontroller (185).

Trötthet/sömnighet är en vanlig rapporterad biverkning av alla triptanläkemedel och ännu vanligare för "gruppen övriga" där utöver ergotaminer även opioider, antihistaminer och antiemetika m fl ingick (186). Tröttheten kan givetvis påverka körlämpligheten.

Sammanfattning

Migränpatienter verkar inte ha någon nedsättning i kognitiva funktioner under anfallsfria perioder. I en placebokontrollerad studie med sumatriptan, zolmitriptan och ergotamin, där även friska ingick med testning av kognitiva funktioner och "event-related potentials", sågs endast marginella läkemedelseffekter utan klinisk relevans.

Trötthet/somnolens är en inte ovanlig biverkning vid triptanmedicinering.

Rekommendationer

Påtaglig trötthet är vanligt förekommande i restitutionfasen efter ett anfall och innebär att man inte ska köra bil det närmaste dygnet (dygnen). Valet av läkemedel för behandling i prodromalstadiet eller akutfasen har därför mindre betydelse eftersom läkemedelseffekten avklingat när det är dags att köra. Överdoserings kan kräva längre tid för eliminering/restitution.

Läs vidare

1. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms (187). (En artikel från 2004.)

Enskilda preparat

Almotriptan

Almotriptan 12,5 mg har en något lägre förekomst av trötthet och somnolens än sumatriptan 50 mg och 100 mg enligt en översiktsartikel från 2002 (188). Somnolens drabbade ca 1,6% av patienterna i såväl behandlingsgrupp (12,5 mg) som placebogrupp medan 6,25 mg gav somnolens hos 0,8% (189).

Eletriptan

I en studie rapporterades teraporelaterad somnolens för 1% vid 40 mg och 4% vid 80 mg jämfört med 2% i placebogruppen (190). Teraporelaterad trötthet rapporterades för 2 respektive 6% mot 2% för placebogruppen.

Ergotamin

För 2 mg givet till friska försökspersoner sågs en lätt nedsättning i kognitionen mätt i form av "Event related potentials" 2 timmar efter intag (191). Förändringen var liten och bedömdes inte som kliniskt relevant. Ergotaminmissbrukande migränpatienter jämfördes med migränpatienter utan ergotamin och friska kontroller varvid man efter korrektion för psykologisk oro ("distress") inte fann några skillnader i minnesförmåga, mental flexibilitet, processhastighet eller uppmärksamhet (192).

Naratriptan och zolmitriptan

Här saknas studier om kognition och trafik-säkerhet.

Rizatriptan

Rizatriptan med dosen 10 mg gav väsentligen likvärdiga resultat som för sumatriptan (193,194).

Sumatriptan

Två timmar efter intag av 100 mg sumatriptan sågs ingen effekt på friska vid Brickenkamps d2-test, se tester s 1363 (191). Samma dos och testat 3–5 timmar efter intag gav lindrig sedering men något snabbare reaktioner vid ordigenkänningstest och något, men ej signifikant, längre enkla reaktionstider (audiella och visuella), men i övriga tester sågs ingen skillnad mot placebo (193).

N03 – antiepileptika

Inga studier finns om hur antiepileptika påverkar körförmågan utan genomgången visar preparatens inverkan på kognitiva funktioner, som är väl undersökt och i enstaka fall i jämförelse med påverkan av alkohol. Majoriteten av studier är dock utförda med unga vanligtvis friska personer, men effekter på barn och äldre har också studerats.

Sammanfattning

Det finns belägg för att fenobarbital har störst inverkan på kognitiva funktioner bland de antiepileptiska läkemedlen, och att topiramat har en sådan påverkan att bilkörning bör avrådas. Fenytoin ger också påverkan på psykomotoriken medan karbamazepin har en något marginell effekt på kognitionen. Valproat tillsammans med vigabatrin, gabapentin och lamotrigin har troligen ingen nämnvärd effekt på körförmågan. Levetiracetam reducerar inte den kognitiva förmågan men kan ge oönskade effekter i form av aggressivitet och impulsivitet samt inte sällan initial trötthet/somnolens vid upptitrering.

Data i Tabell 1, s 1329, är hämtade från en översikt gjord 2002 (195) och anpassad för läkemedel på den svenska marknaden. Resultaten skiljer sig något jämfört med en tidig översikt från 1987 där fenytoin bedömdes ha den största påverkan på kognitiva funktioner i jämförelse med fenobarbital, valproat och karbamazepin (196).

Rekommendationer

Levetiracetam är den substans som i flera studier har visat sig förbättra kognitiva funktioner och borde (ur kognitiv synvinkel) vara att föredra i samband med bilkörning om inte biverkning i form av trötthet eller predisponerande faktorer för betenedepåverkan föreligger. Lamotrigin, gabapentin och valproat är också alternativ för bilförare och uppvisar ingen eller endast liten påverkan.

Läs vidare

1. Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs (197). (En översiktsartikel från 2010.)
2. Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs (198). (En översiktsartikel från 2010.)
3. Cognitive effects of antiepileptic drugs (199). (En översiktsartikel från 2008.)
4. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update (200). (En översiktsartikel från 2004.)

Enskilda preparat

Etosuximid

Ingen signifikant skillnad i kognitiva funktioner jämfört med baseline noterades 6 månader efter insättning av etosuximid (201).

Felbamat

Inga studier på människa finns.

Fenobarbital

Fenobarbital har en negativ effekt på kognitiva funktioner (202) och gav störst påverkan vid jämförelse med fenytoin och valproat hos friska försökspersoner och med signifikant skillnad mot baseline i flertalet kognitiva tester. Fenobarbital påverkar även inlärningsförmågan (203). Givet till Alzheimerpatienter (AD) och jämfört med AD-kontroller sågs en signifikant försämring i global kognitiv förmåga (MMSE¹) jämfört med baseline vid 12 månader, medan kontrollgruppen uppvisade en viss förbättring (204).

Vid utsättning av fenobarbital hos barn sågs efter 7 månader en förbättrad kognitiv förmåga jämfört med gruppen som kvarstod på medicineringen (205). I ett annat försök att minska användningen av fenobarbital hos personer boende på institution sågs efter

1. MMSE – Minimental State Examination. Svensk version heter MMT och är ett mått på allmän kognitiv förmåga.

Tabell 1. Kognitiva effekter av antiepileptiska läkemedel

Liten eller ingen effekt	Viss effekt	Potentiellt signifikant effekt
Gabapentin	Fenytoin	Fenobarbital
Lamotrigin	Karbamazepin	Topiramet
Oxkarbazepin	Valproat	
Levetiracetam	Zonisamid	

4–6 månader en förbättrad kognitiv förmåga hos var fjärde patient, och hos äldre uppvisades en större andel med förbättring (206). I en tredje studie med utsättning av läkemedlet hos barn noterades efter 3 månader ingen signifikant förbättring i IQ, medan P300-mätningar visade förbättringar när fenobarbital hade satts ut (207).

I en metaanalys skriver författarna att ett undantag är fenobarbital som har visats ha dramatisk påverkan på kognitionen (208).

Fenytoin och fosfenytoin

Fenytoin och fosfenytoin har effekter på kognitiva funktioner i form av långsam psykomotorik (209). Man såg ingen skillnad i intellektuell prestation hos patienter med fenytoin jämfört med karbamazepin (210,211).

Gabapentin

Endast en studie finns som visar att gabapentin inom terapeutisk nivå kan inverka på körningen så att det lett till polisingripande (212).

I en studie med gabapentin såg man inte någon negativ påverkan på kognitiva funktioner (213) och det såg man inte heller i en mindre studie med snabb upptitrering (214). Med 2,4 g gabapentin/dag till friska försökspersoner i jämförelse med karbamazepin sågs förbättring mot baseline i 1 av 15 testvariabler och viss försämring i 4 variabler. Detta var klart bättre än för karbamazepin som var sämre i 13 av 15 variabler (215). I en senare studie undersöktes äldre på motsvarande sätt och man såg en fördel för gabapentin i 15 av 17 kognitiva testparametrar, men en viss (signifikant) nedsättning sågs för båda preparaten i relation till baseline (216). Många avbröt dock studien pga biverkningar.

Vid en annan jämförelse mellan gabapentin och karbamazepin till friska försökspersoner sågs en negativ påverkan av båda sub-

stanserna men till fördel för gabapentin. Ingen skillnad sågs för enskilda parametrar (217).

Gabapentin som tillägg till annan mediciner visade ingen kognitiv påverkan men en viss sedering sågs vid högsta dosen 2,4 g/dag (218) och i studien av Mortimore och medarbetare sågs förbättrade kognitiva funktioner för gabapentin jämfört med en kontrollgrupp (219).

Karbamazepin

Karbamazepin och oxkarbazepin, se vidare s 1330 för oxkarbazepin, är likvärdiga avseende inverkan på kognition och är jämförbara med valproat efter 6 månader (220). Ingen effekt på kognitiva funktioner av karbamazepin visades av Gallassi och medarbetare (200) medan en annan studie visade minnespåverkan (221).

I bilkörningstest gav karbamazepin 200 mg x 3 nedsättningar i mätta parametrar med en vinglighet motsvarande 0,5‰ BAC (222). I en långtidsstudie (5 år) visade sig karbamazepin ha mindre av kognitiv påverkan jämfört med fenytoin men framför allt jämfört med fenobarbital (223).

Klonazepam

Klonazepam givet som en engångsdos, 4 mg, till friska försökspersoner gav en negativ påverkan på psykomotoriken under åtminstone 5 timmar och för några testpersoner betydligt längre (224).

Lamotrigin

Lamotrigin som en engångsdos, 120 respektive 240 mg, till friska försökspersoner gav likvärdigt resultat med placebo avseende ögonrörelser, "tracking"-test (se under Tester, s 1363) och svajning efter 2–8 timmar (225). Lamotrigin har som tilläggsterapi inte visat sig påverka kognitiva funktioner (226,227) och har klart mindre påverkan än

topiramat (228,229) och karbamazepin (230). I en av studierna (227) sågs snarast förbättrade testresultat, dock ej signifikanta.

Lamotrigin givet till friska frivilliga män, 25 mg x 2 i en dryg vecka, gav förbättrad audiell och visuell enkel reaktionstid jämfört med placebo och valproat (231). Trots viss påverkan på P300 sågs ingen kognitiv nedsättning hos friska försökspersoner efter 20 veckor med dosen 300 mg/dag (232). I fem andra studier med friska frivilliga sågs inte heller någon negativ påverkan på kognitionen (214,225,230,233,234). Lamotrigin vs placebo som tillägg till annan antiepileptisk medicinering vid partiell epilepsi visade ingen skillnad i kognitiva funktioner (235).

Levetiracetam

Inga studier med levetiracetam och körförmåga finns. Beträffande kognitiva funktioner finns ett flertal studier som påvisar signifikanta positiva (= förbättrade) effekter på kognitiva funktioner (236–240). Det finns även studier som visar på en ökad förekomst av aggressivitet samt brist på självkontroll, vilket inte är bra sett ur trafiksäkerhetssynpunkt (241). Predisponerande faktorer kan vara olika psykosyndrom och snabb upptitrering (242). I en studie sågs psykiatriska och beteendemässiga biverkningar hos 16% av 521 individer jämfört med 1% för gabapentin och 5% för lamotrigin (243). Även här var tidigare psykiatriska problem en predisponerande faktor, något som dock inte kunde ses i studien av Hurtado och medarbetare (244).

Allvarliga uttryck av aggression, våld eller psykos kan ibland ses som biverkningar av levetiracetam (245). Trötthet/somnolens är inte en ovanlig biverkning, speciellt vid upptitrering, som måste beaktas.

Oxkarbazepin

Oxkarbazepin har i tre monoterapistudier inte visat någon negativ inverkan på kognitiva funktioner (211,221,246). I de två senaste studierna noterades en viss förbättring i kognitiv förmåga.

Oxkarbazepin 300 mg x 3 som tillägg till annan antiepileptisk medicinering visade efter 3 veckors behandling ingen inverkan på testresultaten jämfört med placebo (247).

Sex respektive tolv månader efter insättning

sågs ingen skillnad i kognitiv funktion jämfört med baseline (201).

Pregabalin

Pregabalin, som tillägg vid behandlingsresistent epilepsi, har visats ge försämrat episodiskt minne, såväl visuellt som verbalt (236). I en studie av Hindmarch och medarbetare (248) sågs endast en liten men signifikant försämring i ett "track"-test och CFFT ("critical flicker fusion"-test) men förbättrad bromsreaktionstid. Salinsky och medarbetare (249) visade med 600 mg pregabalin/dag efter 12 veckors behandling en signifikant nedgång i resultaten i 3 av 6 kognitiva tester.

Rufinamid

Ingen inverkan på kognitiva funktioner noterades efter 3 månaders behandling med upp till 1 600 mg rufinamid/dag som tilläggsmedicinering (250).

Topiramat

Inga studier om bilkörning med topiramat finns.

Topiramat givet till friska försökspersoner (400 mg/dag under 12 veckor) visade påtagliga (> 2 SD) negativa effekter på kognitiva funktioner jämfört med placebo (251). Motsvarande fynd sågs vid 5,7 mg/kg kroppsvikt efter 4 veckor i en annan studie (214).

I jämförande studier har topiramat större kognitiv påverkan än lamotrigin (228,229) när preparaten gavs som tilläggsterapi till karbamazepin eller fenytoin. I en annan motsvarande jämförelse fann man att topiramat hade en inverkan på kognitiva funktioner motsvarande 0,45% BAC (226). Vid jämförelse med lamotrigin sågs sämre testresultat i 20 av 23 testvariabler (252). Skillnaden verkade vara mer uttalad om topiramat gavs som tillägg till valproat.

Påverkan på P300 sågs liksom kognitiva nedsättningar hos friska försökspersoner efter 20 veckor med 300 mg topiramat/dag (232). Topiramat med dosen 400 mg/dag som tillägg till karbamazepin gav efter 12 veckor en något större negativ påverkan än tillägg av valproat (253).

I en översiktsartikel sammanfattar författarna att det finns klara kliniska belägg för topiramatinducerad kognitiv påverkan (254)

och i en helt ny studie visas klass II-evidens för en dosberoende kognitiv nedsättning, signifikant vid doser > 192 mg/dag (255).

Valproat

I en studie med valproat noterades ingen ökad olycksrisk (256).

Påverkan på kognitiva funktioner är lägre än för andra antiepileptika (huvudsakligen karbamazepin) (257) men finns (209,231) och innebär en förbättring när preparatet sätts ut (257).

Vigabatrin

Vigabatrin ger lite olika resultat, men två studier visade ingen negativ inverkan på kognitiva funktioner (258,259). Vigabatrin som tillägg gav ingen påverkan på kognitiva funktioner i en studie (260) medan i en annan studie hade vigabatrin negativa effekter men av mindre grad än karbamazepin (261).

Ur bilkörningssynpunkt finns det skäl att påminna om vigabatrins biverkningsrisk i form av synfältsinskränkningar (262).

Zonisamid

Zonisamid med 1 års uppföljning och doseringarna 100, 200, 300 och 400 mg/dag visade att hälften av gruppen efter ett år klagade över kognitiv påverkan, något som ses i form av dåliga resultat i kognitiva tester och med störst påverkan vid 400 mg/dag (263).

N04 – antiparkinsonmedel

Sömnstörningar med påtaglig dagtrötthet är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom (264,265) och resulterar i att individen lätt somnar, speciellt i situationer med inaktivitet. Dagtröttheten ökar med dopaminerg medicinering (266), troligen pga en viss dosrelaterad sederande effekt (267) i kombination med att dopaminerga medel kan störa nattsömnen (268,269) och därmed öka dagtröttheten. I en stor tysk studie (n = 5 210 patienter med körkort) framkom att 8% hade erfarit sömnnattacker under körning (5-årsperiod) varav en fjärdedel inte föregicks av några varningstecken. I 28% (av de 8 procenten) resulterade sömnnattacken i en kollisionsolycka (270).

”On-off”-problematik finns inte studerat i sig, men sjukdomens svårighetsgrad, enligt Hoehn and Yahr (271), korrelerar starkt till

påverkan på körförmågan. Vid körtest på väg blev 100% med stadium 4, 90% i stadium 3 och över 50% i stadium 2 underkända (272). Av en annan studie framgår att både neurologer och patienter överskattar körförmågan jämfört med resultatet av ett körtest (273).

Sammanfattning

Mer eller mindre uttalad dagtrötthet är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom liksom förekomst av en progredierande kognitiv funktionsnedsättning gående mot demens. Båda tillstånden har stor betydelse för trafiksäkerheten. Ofta överskuggar rörelseproblematiken de kognitiva problemen vid läkarbesöken, men ur trafiksäkerhetssynpunkt är den kognitiva funktionsnedsättningen och dagtröttheten ofta viktigare än rörelseproblemen.

Rekommendationer

Vid valet av läkemedel för behandling bör man till bilförare välja sådana som inte har någon (eller så liten som möjligt) sederande effekt och inte med någon antikolinerg komponent – speciellt inte till äldre. Levodopa förefaller ur bilkörningssynpunkt vara det bästa alternativet, selegilin och tolkapon verkar ha potential att förbättra kognitionen och rasagilin verkar vara neutralt ur kognitiv synpunkt.

Läs vidare

1. Driving ability in Parkinson's Disease: Current status of research (274). (En översiktsartikel från 2009.)

Enskilda preparat

Bromokriptin

Bromokriptin förbättrade arbetsminnet efter 4 månaders monoterapi (275). Vid behandling av 66 personer med avancerad Parkinsons sjukdom fick 17 mentala förändringar och 14 av dessa fick avbryta studien (276). Bromokriptin givet till patienter med Parkinsons sjukdom som komplement till huvudsakligen levodopa och jämfört med en kontrollgrupp med Parkinsons sjukdom visade inga skillnader i kognitiv funktion efter 6 månaders behandling, varav de 2 sista månaderna var utan dosändring (277).

Entakapon

Elva procent av en studerad population med 222 patienter med Parkinsons sjukdom angav att de slutade medicinera med entakapon pga kognitiv försämring, men uppgift saknas om kognitionen förbättrades efter utsättning (278).

Kabergolin

Inga relevanta studier har återfunnits i Pub-Med.

Levodopa

Levodopa som överdoserats ledde till vårdslös körning och ett uttalat riskbeteende (279). Vissa positiva förbättringar av kognitiva funktioner kan ses vid levodopabehandling medan antikolinerga läkemedel kan ge försämringar (275).

Pramipexol

Några belägg för att just pramipexol skulle ge plötsligt insomnande bakom ratten finns inte (280). Däremot noterades en viss seder och försämrade kognitiv förmåga hos friska försökspersoner med en engångsdos av 0,25 och 0,5 mg pramipexol (281).

Rasagilin

Rasagilin varken förbättrar eller försämrar kognitiva funktioner hos patienter med Parkinsons sjukdom (282).

Ropinirol

Några studier om eventuell kognitiv påverkan av ropinirol finns inte vid sökning i Pub-Med.

Se allmänt om antiparkinsonmedel ovan.

Rotigotin

Inga relevanta studier har återfunnits i Pub-Med.

Selegilin

Selegilin verkar i flera studier inte förbättra kognitionen hos individer med kognitiv nedsättning (283–286) medan en studie kunde påvisa förbättring i motorisk reaktionsförmåga (287).

Tolkaon

Tolkaon verkade förbättra kognitiva funktioner efter 1/2 års uppföljning med medic-

nering av patienter med Parkinsons sjukdom (288) och friska försökspersoner (289). Det finns möjligen en skillnad mellan COMT-genotyper där aminosyrakombinationerna Val/Val förbättrade, Val/Met inte påverkade och Met/Met försämrade resultaten i vissa neuropsykologiska tester av frontala hjärnfunktioner (289).

N05A – neuroleptika

Det finns inga bra studier på hur neuroleptika inverkar på körförmågan hos friska personer utan alla studier är gjorda på enbart sjuka, där det inte går att avgöra om den nedsatta körförmågan beror på läkemedlet eller grundsjukdomen (290). Däremot finns det studier på hur kognitiva funktioner hos schizofrenipatienter påverkas av neuroleptika vilket redovisas nedan.

Sammanfattning

Grundsjukdomen i sig innebär ofta nedsättningar i kognitiva funktioner med betydelse för trafiksäkerheten. Det förefaller finnas en skillnad mellan preparaten avseende negativ inverkan på körförmågan, där de klassiska preparaten har en större negativ inverkan än de modernare.

Långtidsstudier saknas för flertalet substanser förutom litium där man i en simulatorstudie såg negativ påverkan efter ett års medicinering vid bipolär sjukdom jämfört med en kontrollgrupp, medan behandling av Ménières sjukdom (6 månader) inte visade någon skillnad mot en kontrollgrupp.

Det finns en klar risk att patienten känner sig mycket bättre än vad testresultaten visar, vilket torde innebära en ökad olycksrisk i trafiken. Klozapin förefaller ha mindre påverkan på kognitiva funktioner än andra neuroleptika men dess antikolinerga effekter kan ha betydelse för åtminstone äldre patienter.

Rekommendationer

Vid neuroleptikamedicinering bör det ingå någon form av mätning av olika former av reaktionsförmåga och psykomotorisk snabbhet innan bilkörning medges. Bilkörning är dock inte aktuell förrän tidigast 1 år efter senaste skov av sjukdomen (TSFS 2010:125, 14 kap, 3,4 §§) (2).

Läs vidare

1. Road safety under psychiatric drug targeting (291). (En översiktsartikel från 2008.)
2. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia (292). (En översiktsartikel från 2007.)
3. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications (293). (En översiktsartikel från 1999.)

Enskilda preparat

Flupentixol och flufenazin

Flupentixol och flufenazin i depåform gavs till kroniska schizofrenipatienter och jämfördes med friska kontroller (utan läkemedel) i neuropsykologiska tester och under enkel simulatorkörning. Signifikant nedsättning sågs i alla mätvariabler för patientgruppen jämfört med kontrollgruppen (294).

Haloperidol

Haloperidol till schizofrenipatienter i dosen 30 mg/dag jämfört med friska kontroller utan läkemedel visade en signifikant sänkning av resultatet i tester av enkel uppmärksamhet, delad uppmärksamhet och valreaktionstid 25–35 dagar efter insatt behandling (295).

Vid en jämförelse mellan haloperidol och andra neuroleptika vid utskrivning från sjukhus med ett ART-90-testbatteri sågs en "remarkabel nedsättning i psykomotoriken" i haloperidolgruppen och endast 1/20 (5%) passerade alla subtester utan allvarigare fel mot 7/29 (24%) i "gruppen övriga" (296,297).

Klozapin

Vid jämförelse mellan 10 patienter med klozapin och 18 patienter med andra neuroleptika hade klozapin en trend till bättre resultat i ett deltest RST3 i ART-90-testbatteri (298), något som sedan också har visats i en annan studie (299). Medlets antikolinerga effekter är ett observandum, speciellt för äldre patienter ("level 3 drug") (20,300).

Litium

Litium var föremål för en översiktsartikel 1999 (301) där huvudsakligen bipolär sjukdom ingick i studierna. Minnesnedsättning och framför allt långsammare informations-

processning var vanliga fynd med relevans för bilkörning men det poängterades att nedsättningarna inte var korrelerade till seder-
ring.

I en långtidsstudie (6 månader) med litiumbehandling av Ménières sjukdom sågs ingen inverkan på bromsreaktionstid eller andra simulatorvariabler jämfört med placebo (302) medan andra långtidsstudier kunde påvisa en mindre förlängning av reaktionstiden och flera misstag (303,304). I en annan studie sågs negativ påverkan på reaktionsförmågan vid tvåveckorstestning trots att försökspersonerna kände sig reaktionssnabba (305). Litium kombinerat med alkohol (0,5‰ BAC) gav en klar försämring av koordinationsförmågan.

Även Bramness och medarbetare visade att unga kvinnor insatta på litium hade en 3 gånger (1,3–6,6) ökad olycksrisk (256).

Olanzapin

Det finns inga studier relevanta för bilkörning i PubMed, men medlets antikolinerga effekter är ett observandum, speciellt för äldre patienter (20,300).

Quetiapin

Quetiapin befanns, jämfört med haloperidol och flupentixol givet till patienter med schizofreni, vara mer gynnsamt ur kognitiv synvinkel med ca 70% godkända personer i ART-90-testsystemet. Ändå var 30% inte lämpliga för bilkörning (306).

Risperidon

Risperidon har jämförts med haloperidol till schizofrenipatienter vid utskrivning och med kontroller (297). Man såg en kraftig nedsättning i psykomotoriken för båda grupperna jämfört med en kontrollgrupp men till fördel för risperidon där 35% klarade alla deltesterna. Alla i kontrollgruppen blev godkända (297).

N05B – anxiolytika

Bensodiazepiner är de mest frekvent funna substanserna (efter alkohol) hos bilförare som provtagits vid misstanke om rattfylleri. Flera studier visar att bensodiazepinanvändare är överrepresenterade i trafikolyckor (154,307–312) med en riskökning på mellan

1,5 och 13,5 gånger beroende på typ av läkemedel, studiepopulation och -design.

I en studie om trafikolyckor resulterande i sjukhusinläggning sågs 4 veckor efter receptuttag en risk på 3,1 gånger med diazepam och 2,4 gånger med lorazepam medan oxazepam inte hade någon riskökning (1 gång) (311). En riskökning på 2,9 gånger för bensodiazepiner under 1,5 års observations-tid noterades av Engeland och medarbetare (154).

I en studie av äldre (65 år och äldre) och trafikolyckor fann Ray och medarbetare en ökning av risken för trafikolyckor med personskada vid bruk av bensodiazepiner från 1,1 gånger (0,5–2,2) för en ekvivalent dos av 4 mg diazepam till 2,4 (1,3–4,4) för en dos \geq 20 mg (307). Samtidigt bruk av två olika bensodiazepiner ökade risken med 5 gånger (1,6–15). Man såg inte heller att risken minskade med tiden som läkemedlet togs. Uppfattningen, att en ångestpatient kör bättre med ångestdämpande (lorazepam) än utan, stämmer troligen inte (103,313).

Sammanfattning

Endast buspiron har i studier inte visat sig påverka körförmågan. Övriga har en signifikant påverkan även om det finns enstaka individer i studierna som inte påverkades. Viss långsam toleransutveckling ses för bensodiazepiner med minskad men fortfarande signifikant påverkan efter 1 månads medicinering. Eftersom effekterna på friska försökspersoner och ångestpatienter är lika dras slutsatsen att ångestreduktionen inte påverkar körförmågan till det bättre. Personerna var också relativt omedvetna om läkemedlets faktiska effekter på körförmågan vid testkörningarna utom i de fall påverkan var av det kraftigare slaget.

Rekommendationer

Det finns anledning att starkt avråda från bilkörning vid bensodiazepinbruk, möjligen med undantag för oxazepam där man troligen kan vara något mera liberal efter en tillvänjningsperiod med tanke på Neutels studie (311) (se även oxazepam 50 mg till natten under hypnotika). Varje intag av alkohol under medicineringen med bensodiazepiner kan förväntas kraftigt försämra

körförmågan och det ska patienten varnas för.

Läs vidare

1. Bensodiazepine use and driving: A meta-analysis (Artikel från 2009) (314).
2. Impact of psychotropic medications on simulated driving (290). (Översiktsartikel 2007.)
3. Effects of anxiolytics on driving (315). (Översiktsartikel 2009.)

Enskilda preparat

Alprazolam

Alprazolam 1 mg i beredning med långsam frisättning (depåberedning) jämfördes med 1 mg av "vanlig" beredning efter en engångsdos till friska försökspersoner (316). Båda beredningsformerna visade en kraftig inverkan på körförmågan efter 4,5 timmar, medan depåberedningen visade bättre resultat, alla dock sämre än vid BAC 0,5‰.

Alprazolam 1 mg x 2 till friska kontroller gav signifikanta nedsättningar i kognitiva funktioner efter 3 dagars behandling (248).

Buspiron

Buspiron givet 5 mg x 3 under 4 veckors behandling gav ingen inverkan på körförmågan (317).

Diazepam

Effekterna av diazepam, med doserna 5–15 mg/dag till friska försökspersoner, vid motorvägskörning har undersökts i tre studier (313,318,319). Med en engångsdos och körning 1 timme efter intag hade 5 mg ingen effekt, medan 10 mg hade en effekt motsvarande $> 1\%$ BAC. I en senare studie med 5 mg x 3 vid körning 1 timme efter intag av senaste dos sågs en påverkan $> 0,5\%$ BAC, men självskattning av påverkan skiljde inte från placebo. Undersökning efter 1 veckas medicinering gav en nästan fördubblad vinglighet motsvarande $> 1\%$ BAC-påverkan (313,318,319). Inte heller nu visade självskattning någon påverkan jämfört med placebo.

I en studie med ångestpatienter sågs efter 1 veckas behandling med 5 mg x 3 en vinglighet motsvarande nästan 1,5‰ BAC som sedan sjönk för att efter 1 månad fortfarande motsvara $> 0,5\%$ BAC (317). Gemensamt var att någon signifikant korrelation mellan

plasmanivåer och påverkansgrad inte noterades.

Hydroxizin

Se under antihistaminer R06, s 1341.

Lorazepam

Lorazepam är undersökt i doserna 0,5 mg x 3, 1 mg x 3, 1,5 mg x 2 och 2 mg x 2 i 5 studier som alla visade signifikant ($\geq 0,8\%$ BAC) påverkan efter 1 dags och 8 dagars behandling (103,313,320–322). I två av studierna ingick ångestpatienter som visade samma påverkansgrad som friska försökspersoner med motsvarande dosering medan ångestnivån mätt med Hamiltons ångestskala reducerades med ca 25%. Dosen 1 mg x 3 gav en påverkan på körförmågan 1 timme efter intag av senaste dos som motsvarade 1,5% BAC (103,313,320–322).

Oxazepam

Oxazepam 10 mg x 3 efter 1 dags intag gav en påverkan motsvarande 0,5–0,8% BAC medan självskattning av körkvaliteten inte skiljde sig från placebo (313).

N05C – hypnotika

Sömnpromblem är inte ovanligt i befolkningen och under 2008 fick ca 750 000 personer recept på sömnmedel. Hälften är > 65 år (323) och fler än 80% har körkort. Rekommendationen är att använda kortverkande läkemedel, men om personen tar läkemedlet sent på natten efter att ha legat sömnlös är risken påtaglig att han/hon är påverkad dagen efter och det är kanske olämpligt att köra bil eller utföra precisionsarbete.

Sammanfattning

Vid enstaka doser har zopiklon en påverkan även på eftermiddagen dagen efter intag medan zaleplon inte har någon påverkan på förmiddagen efter intag, även om intaget skett vid 4-tiden på natten. Zolpidem intar en mellanställning med påverkan hos vissa på förmiddagen men inte på eftermiddagen.

Rekommendationer

För bilförare är således zaleplon att föredra eller zolpidem som då ska tas senast vid sänggåendet (före midnatt). Bensodiazepiner ska undvikas till bilförare.

Läs vidare:

1. Drugs, driving and traffic safety (324).

Enskilda preparat

Zaleplon

Zaleplon (10 och 20 mg) har visat sig inte påverka körförmågan 10–11 timmar efter intag (325) och inte heller 4 timmar efter intag av 20 mg (326).

Zolpidem¹

Zolpidem 10 mg taget vid sänggåendet påverkade inte körningen dagen efter (11 timmar efter intag och jämfört med 0,5% BAC), men en högre dos liksom en dos tagen senare under natten påverkade körförmågan (327,328).

Zopiklon

Zopiklon 7,5 mg taget vid sänggåendet har i nyare studier visat sig ha en påverkan motsvarande 0,5% BAC 11 timmar efter intagen dos (328,329). Förarna själva kunde vara omedvetna om den påverkan på körförmågan som sågs av kör lärare under körtestet. I 3% av försöken avbröts körningen pga trafikfarlighet och i ett fall (1%) ansåg försökspersonen sig för påverkad för att köra. Resultaten står i hjärt kontrast till tidigare resultat från 1998 (330,331). Genom att slå samman data från olika studier kunde Leufkens (329) visa att det inte förelåg någon köns- eller åldersskillnad (upp till 75 år) i påverkan. I en epidemiologisk studie visade det sig att användare av zopiklon hade en olycksriskökning på 4 gånger (309).

Resultaten har under 2009 verifierats i ett avhandlingsarbete av Leufkens (329) där han även konstaterade mätbara effekter på kognitiva funktioner i olika neuropsykologiska tester. Han verifierade också att självskattning av påverkan inte alls står i paritet med den påverkan som sågs vid körning och i tester (underskattad påverkan).

1. Den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) har påbörjat en granskning av läkemedel som innehåller zolpidem. Zolpidem används för korttidsbehandling av sömnlöshet och det finns risk för sömnlöshet och nedsatt reaktionsförmåga även dagen efter intag av läkemedlet. Detta kan öka risken för olyckor i samband med aktiviteter som kräver skarpt uppmärksamhet, till exempel bilkörning.
www.lakemedelsverket.se

Leufkens visade också att zopiklon har en påverkan på körförmågan hos kroniska användare – visserligen mindre än hos friska och hos dem med sporadisk användning – som är signifikant skild från placebo men lägre än vid BAC 0,5‰.

”Som vanligt” förekommer det stora individuella skillnader i känslighet, men mest uttalat för zopiklon jämfört med zaleplon (332). Äldre som grupp (upp till 75 år) uppvisade ingen skillnad i påverkan jämfört med yngre.

Mer långverkande medel

Mer långverkande sömnmedel/sederande medel återfinns bland t ex bensodiazepinerna där framför allt nitrazepam, lorazepam, oxazepam och flunitrazepam har studerats.

Flunitrazepam

Flunitrazepam (2 mg) påverkade körförmågan både på morgonen och eftermiddagen efter två behandlingsnätter jämförbart med 0,5‰ BAC (333,334). I såväl en simulatorstudie som vid ett ”On Road Test” (ORT) påverkades också körningen på morgonen efter intag av 1 eller 2 mg flunitrazepam (335,336). Ingen signifikant påverkan sågs emellertid i en tidigare studie (337), men 1 av 18 fick i den studien avbryta körtestet pga trötthet.

Klometiazol och propiomazin

Här finns endast en fallbeskrivning från rättskemiska avdelningen i Linköping med klometiazol (338) samt fallbeskrivningar från rättsmedicinska institutet i Köln (med samtidig förekomst av hög alkoholkoncentration) (339). Båda substanserna har dock trafikvarningstext i Fass.

Midazolam

Midazolam 2 mg/70 kg gav 1,5 timme efter administrering kvarstående kognitiva nedläggningar motsvarande påverkan av 1,1‰ BAC (23).

Nitrazepam

Nitrazepam 5 mg till natten under 3 dygn påverkade körningen dagen efter men ej dygn 4 (340). Nitrazepam har med 5 mg-dosering inte påverkat körförmågan (334) medan 10 mg till natten efter 2 dygns medi-

cinering medförde en signifikant skillnad mot placebo (341). Det är värt att notera att de negativa effekterna var mer uttalade vid eftermiddagskörningarna än på förmiddagarna pga aktiva metaboliter. Efter 4 och 10 dagars behandling med 10 mg sågs ingen signifikant skillnad, talande för toleransutveckling.

Oxazepam

Oxazepam (50 mg till natten) påverkade ORT-resultaten morgonen efter 1 och 2 behandlingsnätter motsvarande 0,5‰ BAC medan eftermiddagskörningen inte var påverkad (bättre än placebo). Vid körning på morgonen i bilsimulator sågs ingen säkerställd påverkan (jämfört med 0,5‰ BAC) (342).

Triazolam

Triazolam har ännu inte undersökts med ORT-tester medan körning i bilsimulator och på körslinga inte visade någon påverkan (340). Däremot sågs en ca 3 gånger ökad risk för trafikolyckor med sjukhusinläggning som följd inom 8 veckor efter receptuttag, i paritet med diazepam (311).

N06A – antidepressiva

Förskrivningen av antidepressiva är relaterad till en viss ökning i olycksrisk: 1,4–1,6 gånger beroende på typ av preparat (343). Riskökningen för personskada vid olycka uppgick i en annan studie till 2,3 (344). Att använda bilen som redskap vid suicid är inte ovanligt och måste finnas med i bedömningen av en deprimerad patient.

I en studie av äldres (65 år och äldre) trafikolyckor med personskador sågs en olycksrisk på 2,2 gånger (95% KI 1,3–3,5) för tricykliska läkemedel. Vid dosering motsvarande > 125 mg amitriptylin ses en nästan 6 gånger ökning av risken att bli inblandad i en trafikolycka (307).

Sammanfattning

Tricykliska antidepressiva har åtminstone initialt en påverkan på kognitiva funktioner medan SSRI-preparaten och MAO-hämmaren moklobemid inte har visat sig ha någon inverkan på körförmågan. Paroxetin 40 mg/dag har dock viss negativ påverkan på kognitiva funktioner.

Övriga antidepressiva medel har varierande grad av påverkan och toleransutveckling med undantag för venlafaxin och reboxetin som verkar sakna inverkan på körförmåga och kognitiva funktioner.

Rekommendationer

Depression i sig innebär en ökad olycksrisk (utöver suicidrisk) och innebär att körförbud bör meddelas patienten tills klar klinisk effekt av behandlingen har uppnåtts. För bilförare bör något av SSRI-preparaten eller från "gruppen övriga" användas där man inte har sett några negativa effekter på kognition vid studietidens slut, oftast efter 1–2 veckor.

Läs vidare

1. Impact of psychotropic medications on simulated driving (290). (En översiktsartikel från 2007.)
2. Drugs, Driving and Traffic Safety (324).
3. Antidepressants and driver impairment: Empirical evidence from a standard on-the-road test (345). (En översiktsartikel från 2003.)

Enskilda preparat

Amitriptylin

Amitriptylin ger en signifikant försämring av körförmåga och vissa kognitiva tester 4 timmar efter intag av 25 mg jämfört med placebo (346). Dosen 75 mg/dag gav svår trötthet och nedsatta resultat avseende körförmåga samt i majoriteten av neuropsykologiska tester, men nedsättningarna var praktiskt taget borta vid omtestning dag 8 med fortsatt läkemedelsintag (347).

I en annan studie såg man inte någon sådan toleransutveckling fram till dag 8 vid test av CFF ("Critical Flicker Frequency", se tester, s 1363) (348) men väl i ett psykomotoriktest. Femtio milligram som en engångsdos nedsatte kognitiva funktioner (349). Doserna 75–100 mg/dag i 1 vecka har i en studie visat sig ha kvarstående negativ effekt på koordination öga-hand och CFF (350).

Amitriptylin 25 mg till personer med neuropatisk smärta gav dag 1 förlängda reaktionstider och vingligare körning på väg (motsvarande 0,5‰ BAC) jämfört med placebo, medan på dag 15 sågs inga skillnader (351).

Klomipramin

Klomipramin 25–50 mg x 3, givet till deprimerade patienter, ingick i en jämförande studie med andra nu avregistrerade läkemedel och placebo (352). Den ökade snabbheten i reaktionsförmågan som noterades tillskrevs förbättringen av de depressiva symtomen (352).

Maprotilin

Maprotilin, 75 mg, försämrade resultatet i CFF och uppvisade en dosberoende effekt (353). I en annan studie var testresultaten normaliserade (= placebo) efter 2 månaders behandling (354).

Nortriptylin

Nortriptylin har en kraftigt dosberoende sederande effekt som påverkade resultaten från ett uppmärksamhetstest (353).

Effekterna av nortriptylin var färre och lindrigare än för amitriptylin i en jämförande studie med engångsdoser. Reaktionstiderna var fortfarande förlängda efter 5 timmar vid 12,5 mg och 25 mg (355).

SSRI

Citalopram

Ingen studie med citalopram avseende körförmåga finns.

Citalopram 10 mg vs placebo intravenöst gav förbättrat långtidsminne och opåverkad bibehållen uppmärksamhet (356). Inga negativa effekter i psykologtestresultat kunde påvisas vid 40 mg i 2 veckor vs placebo hos friska försökspersoner (357).

Escitalopram

Escitalopram 10 mg/dag under 1 vecka och sedan 20 mg/dag visade ingen påverkan på körförmågan jämfört med placebo (358). Inga negativa effekter i psykologtestresultat kunde påvisas vid 40 mg i 2 veckor vs placebo hos friska försökspersoner (357).

Fluoxetin

Fluoxetin 20 mg påverkade inte körförmågan signifikant dag 1 eller senare (3 veckor). Körförmågan försämrades successivt från dag 1 till 22 men ej signifikant sämre än placebo (359). Däremot sågs en nedsättning av bibehållen uppmärksamhet under hela försöksperioden. Dosen 40 mg visade ingen sig-

nifikant skillnad mot placebo i kognitiva funktioner 1,5 och 4 timmar efter intag (360).

Fluvoxamin

Det finns ingen studie om körförmåga eller placebokontrollerade tester av kognitiva funktioner som passar in i denna sammanställning. Preparatet har dock viss antiko-linerg effekt (20) och bör därmed ha en viss påverkan på kognitionen.

Paroxetin

Paroxetin i doseringen 20 respektive 40 mg x 1 påverkade inte körförmågan efter första dosen eller efter 1 veckas medicinerings (344) eller 4 timmar efter intag av 10 mg (346). Doseringen 20 mg/dag gav i en annan studie ingen påverkan på körförmågan eller neuro-psykologiska tester medan 40 mg/dag gav påverkan i "track"-test, delad uppmärksamhet och Sternbergs test (347).

Sertralin

En fallrapport om en trafikolycka visade att den inblandade hade en plasmanivå som var 6 gånger normal högkonsumentsnivå (361). Sertralin som en engångsdos (25, 50, 75 och 100 mg) vs placebo gav ingen försämring av testvariablerna eller vid simulerad körning (362) utan en förbättring i kritisk flicker-fusion-test (CFF) noterades (349,362). Doserna 200 och 400 mg resulterade i sänkta resultat avseende minnesfunktion, uppmärksamhet och reaktionsförmåga (363).

MAO-hämmare *Moklobemid*

Moklobemid, 200 mg x 2, med 8 dagars behandling hade ingen inverkan på psykometrisk tester eller körförmåga (364).

Ingen inverkan på testresultaten sågs i en studie med doseringen 150 mg x 2 (365) och i en studie med 150 mg x 3 (366). Däremot gav 400 mg/dag en förlängd reaktionstid för visuellt stimuli i "track"-test men ej i andra tester jämfört med amitriptylin, 200 mg/dag, och placebo (367).

Vid behandling av deprimerade patienter såg Allain och medarbetare med 450 mg/dag som förväntat en förbättring i vissa kognitiva funktioner (368). I en annan studie jämfördes doserna 100 mg x 3 och 200 mg x 3

med placebo. Man såg inga signifikanta skillnader i resultaten från de genomförda neuropsykologiska testerna efter 1 vecka. Studien var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie. De i diagram redovisade resultaten är dock genomgående bäst för placebo och sämst för 200 mg moklobemid men med stora standardavvikelser (369).

Övriga antidepressiva *Duloxetin*

Duloxetin 60 mg/dag i 24 veckor till deprimerade patienter visade visserligen förbättringar i kognitiva funktioner men inte till samma nivå som hos friska kontroller (370).

Mianserin

Mianserin påverkade körförmågan negativt två timmar efter intag (10 mg), jämförbart med 1‰ BAC. Studierna visade att mellan 10 och 50% av de testade inte kunde genomföra körtestet dag 1 av behandlingen. Efter 1 vecka med 10 mg x 3 var påverkan mindre men > 0,5‰ BAC (364,371). Ramaekers och medarbetare visade också att 30 mg till natten i 1 vecka gav en viss initial påverkan men mindre än 0,5‰ BAC. Dosen 60 mg till natten gav en initial påverkan men någon sådan sågs inte efter 2 veckor. En viss toleransutveckling sågs fram till dag 16.

I en studie av O'Hanlon och medarbetare (372) med 20 mg mianserin x 3 sågs en signifikant påverkan vid tester även efter 14 dagars medicinerings.

Mirtazapin

Mirtazapin 30 mg/dag påverkade körförmågan signifikant dag 2 efter insättning, men dag 9 och 16 sågs ingen signifikant påverkan trots höjning till 45 mg/dag (358). Med 30 och sedan 60 mg till natten sågs en viss initial påverkan men någon sådan noterades inte efter 2 veckor. All påverkan var < 0,5‰ BAC.

Reboxetin

Reboxetin i doserna 0,5, 1 och 4 mg har jämförts mot placebo och amitriptylin med ett kognitivt testbatteri 1–9 timmar efter intag (373). Upp till 4 mg gav ingen eller liten negativ effekt på kognitiva funktioner. Alkohol hade ingen synergistisk effekt (373).

Venlafaxin

Venlafaxin 37,5 mg x 2 i 1 vecka med höjning till maxdosen 75 mg x 2 visade ingen försämrad körförmåga efter 2 veckors behandling (372).

N06B – centralstimulerande medel

Centralstimulantia har huvudsakligen två förskrivningsområden: ADHD och som stimulantia vid trötthetssyndrom av olika genes inklusive vid sömndeprivering. Ibland förskrivs centralstimulantia för att minska sederande effekter av en annan medicinering, t ex neuroleptikamedicinering och läkemedel som används vid schizofreni.

Överskattning av den egna förmågan när centralstimulantia getts har visats i en studie (374) men kunde inte verifieras i en senare studie av samma författare (375).

Sammanfattning

Långsamt frisatt (depåberedning) metylfenidat har en dokumenterat förbättrande effekt på körförmågan vid ADHD även på kvällen och behandlingen kan vara en förutsättning för körkortsinnehav. För ungdomar som kör bil kvälls- och nattetid bör beredning med långsam frisättning av metylfenidat eller kvälsdos starkt övervägas. När centralstimulantia ges till friska försökspersoner och även uttröttade ses ofta förbättringar i kognitiva funktioner, men ingen studie har visat hur länge eventuella förbättringar sitter i eller om effekterna avtar vid upprepade doseringar. Det kan även finnas risk för att man överskattar sin förmåga när centralstimulantia ges i en hög dos (300 mg) till sömndepriverade.

Rekommendationer

Långsamt frisatt metylfenidat är bäst dokumenterat när det gäller att ha trafiksäkerhetshöjande effekter vid ADHD med förbättringar av testresultat och körförmåga, medan modafinil ibland har visat sig bättre än placebo, ibland inte men aldrig sämre än placebo.

Läs vidare

1. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on dri-

ving performance (376). (En översiktsartikel från 2007.)

2. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review (377). (En översiktsartikel från 2010.)
3. Bedömning av lämplighet vid körkortstillstånd vid neuropsykiatriska funktionsnedsättningar (378).

Enskilda preparat

Atomoxetin

Resultaten från en pilotstudie med atomoxetin jämfört med placebo visade ingen signifikant förbättring av körförmågan i simulator efter 3 veckors medicinering (379) och inte heller med 80 mg/dag i en jämförande studie med en amfetaminblandning (380).

Metylfenidat

Studier med metylfenidat till ADHD-patienter har visat att körförmågan förbättras jämfört med placebo (381–384). En studie har jämfört långsamt frisatt metylfenidat givet kl 08.00 med metylfenidat x 3 (kl 8, 12 och 16) och funnit jämförbara förbättringar i resultaten av ett körtest kl 14 och 17 medan beredning med långsam frisättning behöll förbättringen kl 20 och 23 (385).

Få kvinnor har ingått i studierna och ingen studie är gjord med friska kontroller.

Modafinil

Modafinil givet till friska försökspersoner (placebo, 100 och 200 mg) som en engångsdos gav en blandad bild av resultaten av kognitiva tester och något samband mellan dos och effekt sågs inte (386). Exempelvis blev resultatet av testet för sifferrepetition baklänges lika med resultatet för placebo och 200 mg modafinil, medan 100 mg gav ett signifikant bättre resultat. I en annan studie sågs liknande resultat med förbättringar i vissa test, i andra inte, och befanns vara utan samband med dosen (387).

Med engångsdoseringen 4 mg/kg kroppsvikt (= ca 300 mg) sågs flera förbättringar i testresultaten (375) medan 100 mg och 200 mg i en annan studie inte visade någon skillnad mot placebo (388).

Modafinil har inte testats i verklig trafik eller simulator.

N07B – medel vid behandling av beroendetilstånd

Sammanfattning

Disulfiram verkar inte ge någon ytterligare försämring av de kognitiva nedsättningar som ofta kan ses hos personer med alkoholberoende.

Enskilda preparat

Akamprosot och naltrexon

Akamprosot 2 g/dag och naltrexon 50 mg/dag till friska personer gav svårtolkade resultat om man försöker relatera till baseline-resultaten. Författarna angav dock att det förekommer nedsättningar i olika testresultat, men om det är signifikanta skillnader mot baseline framgår inte. Studien var designad för att testa eventuell interaktion vid samtidig administrering av preparaten (389).

Buprenorfin och metadon

Buprenorfin och metadon är redovisade under analgetikaavsnittet, s 1325.

Bupropion

Bupropion är ett antidepressivum men även inregistrerat för behandling av nikotinberoende. Bupropion 150 mg/dag till deprimerade patienter gav förbättring av kognitiva funktioner, men det är oklart om det var läkemedlet i sig eller en spontan förbättring av depressionen som var orsaken (390).

En studie med friska försökspersoner, som gavs 50 mg x 3 i 7 dagar och sedan 100 mg x 3 i ytterligare 7 dagar och jämfördes med placebo, visade ingen kognitiv skillnad men en marginell påverkan på kvantitativt EEG (391).

Disulfiram

Tidigare studier har visat att disulfiram givet vid alkoholberoende eventuellt kan påverka kognitionen (se sammanfattning av Peeke och medarbetare från 1979 (392)), och en fallrapport om överdosering har redovisats ge bestående kognitiv nedsättning (393).

Disulfiram givet till icke-alkoholister (fångar) och schizofrena patienter, 0,6–1,5 g/dag med ökade doser under 14 dagar, visade att huvudsakligen omedelbart minne var försämrat men även andra testresultat var

nedsatta och att schizofrenipatienterna uppvisade mera av psykotiska symtom (394). Vid en mer "normal" dosering med 0,5 g/dag till 7 friska unga personer sågs snarast i enstaka fall något förbättrade testresultat men dock inga signifikanta förändringar (392).

I en senare studie av Gilman och medarbetare från 1996 jämfördes personer med alkoholberoende och > 1 månad sedan senaste alkoholintaget och när de ingick i ett behandlingsprogram (11 med disulfiram och 37 utan). Ingen skillnad mellan grupperna sågs i neuropsykologiska testresultat (395).

Vareniklin

Vareniklin har av FDA (Food and Drug Administration) fått kraftfullare varningstext om psykiatriska problem och trafikolyckor (396).

R05 – hostdämpande medel

Sammanfattning

Difenhydramin, som tillhör första generationens antihistaminer, har en påtaglig effekt på kognition och körförmåga medan noskapin i simulatorförsök inte gett någon påverkan. Man kan inte utesluta att upprepade intag dagligen av etylmorfin kan påverka körlämpligheten liksom vid enstaka överdosering (egen klinisk observation).

Rekommendationer

För bilförare rekommenderas i första hand alkoholfria läkemedel med sådana substanser, t ex noskapin, som inte påverkar körförmåga/olycksrisk.

Enskilda preparat

Difenhydramin

Difenhydramin redovisas under antihistaminer, s 1341.

Etylmorfin

Det finns inga studier i PubMed avseende etylmorfin och kognitiv påverkan eller inverkan på bilkörning/resultat av tester i kör-simulator. Det finns dock en svensk studie som visar att när drygt 2 500 prover från förare som misstänkts för rattfylleri analyserades upptäcktes etylmorfin i 63 fall (2,4%) och i 27 av dessa fall fanns även andra droger med i bilden. Således fanns det 36 fall med endast etylmorfin (inom terapeutisk ni-

vå) som i avsaknad av alkohol eller andra droger skulle kunna vara en indikation på att etylmorfin vid normaldosering skulle kunna påverka körningen så att misstanke om drograttfylleri uppstått (397).

I en norsk studie över metaboliseringen av etylmorfin fick 10 friska försökspersoner inta 0,88 ml/kg kroppsvikt Cosylan (etyl-morfinkombination) som en engångsdos. Sju personer drabbades av yrsel och 2 av söm-nighet upp till 60 minuter efter intag (398).

Kodein

Redovisas under analgetika, s 1325.

Noskapin

Noskapin (50 mg, 1+1+2 under 5 timmar) påverkade inte körningen i avancerad bil-simulator (399). Alkohol ingår i Nipaxon (2,2 mg/ml) och Noskapin (2,2 mg/ml).

Observera att alkohol ingår i flera andra produkter, t ex Quilla Simplex, Bromhexin (3,6% (v/v), Molipect och Cocillana-Etyfin (9,6%).

R06A – antihistaminer

Antihistaminer, främst första generationen, är kända för att ha trötthet som bi-verkning, vilket även lett till att medlen använts som sömnmedel. Allergisymtom i sig kan ge störd nattsömn och därmed dagtrötthet med sammanhängande trafiksäkerhetsrisk (400). Antihistaminbruk allmänt har visat sig öka olycksrisken 3 gånger oberoende av eventuell sömnhet (401). Även andra generationens antihistaminer kan ha en viss sederande effekt, speciellt om terapeutisk dosering överskridits (402,403). Viss toleransutveckling kan ses, men eftersom läkemedlen i gruppen ofta tas vid behov har resultaten för engångsdoser mer klinisk relevans.

Olycksinblandning

Bland 733 fall av misstänkt påverkan i trafiken (Ontario 2001–2005) analyserades blodprov varvid man fann 4 fall (av 42 fall) med difenhydramin (en i kombination med alkohol). Övriga 38 var påverkade av andra droger och 691 var påverkade av endast alkohol (404).

Bland dödsolyckor i Washington state har andelen som varit påverkad av difenhydra-

min ökat från 0,6% 1992/1993 till 2,7% under 2001/2002 (405).

Sammanfattning

Påverkan på CNS vid behandling med antihistaminer har minskat i takt med att nya substanser har tagits fram. På den svenska marknaden har dessutom flera av de sederande antihistaminerna avregistrerats men ett fåtal substanser av de tidigare generationerna finns kvar. Några av studierna antyder att kvinnor är känsligare för antihistaminer men i flertalet av studierna har man testat endast män vilket innebär en viss kvarstående osäkerhet ur bilkörnings-synpunkt vad avser kvinnor.

I studierna fanns det dessutom nästan alltid någon eller några individer där körningen fick avbrytas därför att trafiklära-ren bedömde föraren alltför påverkad eller där föraren själv avbröt testet pga känsla av osäker körning. Det innebär att det kan finnas stora individuella variationer vad gäller hur stor CNS-påverkan kan bli. Detta gäller speciellt (även för nyare substanser) när man går utöver rekommenderad dosering.

Rekommendationer

För aktiva bilförare bör i första hand tredje generationens antihistaminer väljas där fexofenadin är den mest väldokumenterade beträffande avsaknad av påverkan relevant för bilkörning, även om rekommenderad dos överskrids.

Av andra generationens antihistaminer är loratadin eller ebastin att föredra eftersom cetirizin har mer rapporterade biverkningar i form av trötthet (402).

Läs vidare

1. Drugs, driving and traffic safety (324).

Enskilda preparat

1:a generationens antihistaminer

Difenhydramin

Difenhydramin 50 mg gav en kraftig påverkan på resultaten av ett simulatortest (BAC > 1‰) (406) och resulterade i sämre psy-kometriska testresultat (407). Difenhydra-min 50 mg som en engångsdos gav 1,5 timme efter intag signifikant sämre resultat jämfört med baseline och placebo (408). Dosen

25 mg gav en signifikant inverkan på psykometriska tester 6 timmar efter en engångsdos (409). Difenhydramin givet 50 mg 1 x 1 inverkade på körningen 2 respektive 4 timmar efter intag motsvarande BAC > 0,8‰ (410) eller BAC > 0,5‰ (411,412) samt även efter 4 dagars medicinerings (412). Även kognitiva testresultat påverkades negativt av difenhydramin (404).

I kontrast till påverkad körning sågs i studien av Richardson och medarbetare (413) att kognitiva testresultat på dag 4 efter administrering av 50 mg x 2 nådde placeboresultat och talar därmed för en viss toleransutveckling.

Dimenhydrinat

Manning och medarbetare (414) undersökte hur dimenhydrinat 100 mg x 3 påverkade kognitiva tester och sömnhet i relation till placebo. Den största påverkan såg man 3 timmar efter första dosen för att efter 11 timmar vara något sämre än placebo. Huvudsakligen kan förbättringarna hänföras till omtestningseffekter, men en viss toleransutveckling fanns med i bilden. Effekterna efter 3 timmar uppskattades av författarna motsvara en påverkan av alkohol på mellan 0,4 och 0,6 ‰ BAC. Största effekten på sömnhet (mätt med Stanfords sömnhets-skala) sågs vid 7 timmar efter första dosen.

I en studie jämförde Schneider och medarbetare (415) dimenhydrinat 50 mg som en engångsdos med två andra substanser i en 3-fas cross-overstudie. Testresultaten (reaktionstid) utvärderades med Wiener Test System – före intag, 1,5 och 3 timmar efter intag – och EEG-mätning (P300-fördröjning). Ingen skillnad i reaktionstider noterades, men avsaknaden av placeboresultat (träningseffekter) innebär att det i verkligheten troligen föreligger en försämrad reaktionstid. En ökad svarslatens på EEG talar för att så är fallet. Ett något utvidgat testbatteri användes senare av Philipova och medarbetare (416) med samma upplägg av deras studie men nu även med placebo. Här ser man tydligt inlärningseffekter. EEG-mätning (P300) visade ökad svarslatens.

2008 rapporterade Kanamaru och medarbetare nedsatt kognitiv funktion för dimenhydrinat 50 mg i jämförelse med placebo och ca 1,5 timme efter intag (417).

Hydroxizin

Hydroxizin 30 mg var mer sederande och gav längre bromsreaktionstider jämfört med placebo och fexofenadin (120 mg) i ett körtest (418). En engångsdos med 25 mg hydroxizin jämfördes med cetirizin och placebo varvid man såg en negativ påverkan av hydroxizin på CNS-funktioner mätt med kognitiva tester (419). Cetirizin gav ingen påverkan (20 mg).

Klemastin

Klemastin 2 mg x 2 försämrade körförmågan 3 timmar efter intag jämfört med placebo dag 1 och 4 efter påbörjad behandling och effekten potentiades av alkohol (420). Två milligram givet som en engångsdos försämrade körförmågan 4 timmar efter intag motsvarande 0,8‰ BAC (421). På dag 4 efter 1 mg x 2 med ett något enklare körtest sågs ingen skillnad mot placebo (422) och inte heller i en annan studie med 1 mg x 2 i 3 dagar (423).

Prometazin

Prometazin 30 mg x 1 i 4 dagar med 8 psykometriska mätningar dag 1 och 4 gav ett flertal signifikanta försämringar dag 1. "Critical Flicker Frequency" (se tester, s 1363) påverkades även dag 4. En viss toleransutveckling kan således misstänkas (424). Tjugofem milligram givet som en engångsdos med mätningar 1, 5, 3 och 6 timmar efter intag gav försämrade psykometriska testvärden i flertalet mätningar (425) och liknande resultat finns beskrivna från ett par andra studier (426,427).

2:a generationens antihistaminer

Cetirizin

Cetirizin 5, 10, 20 mg som engångsdoser gav ingen påverkan på resultaten vid test i en körsimulator (428) medan vid 1 timmes körtest på väg gav 10 mg påverkan jämförbar med 0,3‰ BAC 3 timmar efter administrering (429).

I en studie av Volkerts och medarbetare med 10 mg x 1 sågs ingen skillnad mot placebo vid en timmes körning på väg dag 1 och 4 (422). Patat och medarbetare kunde inte visa på någon effekt på körning med 10 mg vid steady state, men denna körning varade endast 20 minuter (430). Efter 10 och 20 mg

som engångsdoser sågs ingen inverkan på resultaten från psykometriska tester 1, 2, 24 och 36 timmar efter intag (419) eller efter 10 mg x 1 under 4 dagar (424).

Dosen 10 mg x 1 utvärderat 3 timmar efter intag dag 1 och 4 gav en signifikant sämre körförmåga hos kvinnor men ej hos män (431). Tio milligram givet 3 timmar före körning visade ingen påverkan jämfört med placebo (432). Engångsdoser av 10 och 20 mg påverkade minnessnabbhet och resultat i "tracking"-test negativt (433).

Ebastin

Ebastin 10, 20 och 30 mg givet x 1 i 5 dagar med körtest dag 1 och 5 gav ingen påverkan på körförmågan jämfört med placebo utöver dosen 30 mg på dag 5 (434,435). Motsvarande dosering gav inte heller någon påverkan på resultaten av psykometriska tester (436). Psykometriska tester 5 timmar efter intag av 10 mg som en engångsdos visade ingen inverkan på testresultaten jämfört med placebo (437). Ingen skillnad sågs med 20 mg som en engångsdos i en pilotstudie där Wiener testsystem användes (438).

Loratadin

Loratadin 10 mg/dag med ökad dos till 20 mg/dag visade ingen inverkan på kognitiva funktioner jämfört med placebo vid test efter 1–5 dagar (439). Tio milligram som en engångsdos gav ingen påverkan på kognitiva tester eller under 1 timmes körning på väg (429). Fem milligram som en engångsdos gav ingen försämring i neuropsykologiska tester jämfört med baseline eller placebo (408) eller efter 4 dagar (424). Vid 10 mg som en engångsdos och 6 tester under 24 timmar sågs inte heller någon skillnad mot placebo (426).

3:e generationens antihistaminer

Alimemazin

Det finns inga studier i PubMed vilka berör bilkörning eller kognitiva funktioner.

Cyproheptadin

Cyproheptadin givet 6 mg x 2 jämfördes med bl a placebo 1 timme respektive 5 timmar efter 2:a dosen varvid man fann såväl testmässigt som i subjektiva skattningar en negativ inverkan av läkemedlet (440).

Desloratadin

En engångsdos av 5 mg desloratadin med kognitiv testning 1,5 timme efter intag visade ingen negativ effekt på testresultaten (408). Med samma dos genomfördes ett körtest 2 timmar efter intag utan inverkan på körförmåga eller kognitiva funktioner (411). Uthållighet och kognitiva funktioner påverkades inte av desloratadin utan resultaten var jämförbara med placebo (408).

Fexofenadin

Fexofenadin (60 mg x 2, 120 mg x 1, 120 mg x 2 och 240 mg x 1) gav ingen påverkan på körförmågan 3 timmar efter intag dag 1 eller 4 efter påbörjad behandling. Det var snarast så, att på dag 4 vid 240 mg x 1 sågs en signifikant förbättring. Ingen interaktion med alkohol sågs (420).

I en simulatorstudie noterades ingen negativ inverkan efter intag av fexofenadin 60 mg x 1 (406). Två timmar efter intag av 180 mg sågs ingen skillnad mot placebo i resultaten av psykometriska tester (407). I en studie gavs 120 mg som en engångsdos och psykometrisk testning gjordes 1, 3 och 6 timmar efter intag varvid ingen skillnad mot placebo kunde noteras (409). Inte heller sågs någon skillnad mot placebo vid 80, 120 och 180 mg som engångsdoser i test av CFF eller CRT (se tester, s 1363) (426). Vid doserna 60 och 120 mg observerades inte heller någon skillnad jämfört med placebo (427).

Meklozin

Det finns inga studier i PubMed vilka berör bilkörning eller kognitiva funktioner. Fass har dock trafikvarningstext.

Tietylperazin

Det finns inga studier i PubMed vilka berör bilkörning eller kognitiva funktioner. Fass har dock trafikvarningstext.

Övriga läkemedel och naturläkemedel

Läkemedel (och givetvis naturläkemedel) som innehåller etylalkohol (etanol), t ex vissa multivitaminpreparat och hostmediciner, är givetvis olämpliga att ta i samband med bilkörning av två skäl: Dels för att alkoholen i sig inverkar på körförmågan, dels för att alkoholen kan potentiella effekterna av andra läkemedel, speciellt bensodiazepi-

ner, men även många andra läkemedel. Echinagard orala droppar, som är ett naturläkemedel mot förkylning, innehåller exempelvis 22% (v/v) etanol, och vitaminpreparaten Malvitona innehåller 15,7%, Vitatonin och Beviplex forte 10% (w/v) etanol.

Naturläkemedel som är sömngivande, lugnande etc har en potentiell förmåga att kunna påverka kognition och trafiksäkerhet men studier saknas.

Referenser

1. Körkortslagen. SFS1998:488.
2. Transportstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om medicinska krav för innehav av körkort m m. TSFS 2010:125.
3. Luftfartsförordningen. SFS1986:171.
4. Föreskrifter om hälsoundersökning och hälsotillstånd. BVFS 2000:4.
5. Läkemedelsverkets föreskrifter om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit. LVFS 2009:13.
6. Lag om straff vid vissa trafikbrott. SFS 1951:649.
7. Beermann B, Liliemark J, Johansson K. Utökad information på bipacksedeln och rådgivning ersätter varningstriangeln. Läkartidningen. 2005; 102(24-25): 1918-21.
8. ICADTS. 100506_ICADTS-list.xls. 2006 [cited 2010 Oct. 25]; Available from: www.icadts.org/reports/medicinaldrugs2.pdf.
9. ICADTS. Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2006 [cited 2010 Oct. 25]; Available from: www.icadts.org/reports/medicinaldrugs1.pdf.
10. Pil K, Raes E, VandenNeste T, Goessaert A-S, Veramme J, Verstraete A. Driving under the Influence of drugs, alcohol and medicines (DRUID): Review of existing classification efforts. 2008 Feb. 7 [cited 2010 Oct. 25]; TREN-05-FP6TR-S07.61320-518404-DRUID. Deliverable 4.1.1 Rev. 1.0:[127]. Available from: http://www.bast.de/nn_107548/Druid/EN/deliverables-list/downloads/Deliverable_4_1_1_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Deliverable_4_1_1.pdf.
11. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. Pharmacotherapy. 1998;18(6 Pt 2):1385-455.
12. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: Recognition and management. Drugs. 2007;67:75-93.
13. Verrotti A, Manco R, Matricardi S, Franzoni E, Chiarelli F. Antiepileptic drugs and visual function. Pediatric Neurology. 2007;36:353-60.
14. Richa S, Yazbek J-C. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: A review. CNS Drugs. 2010;24:501-26.
15. Gamulescu M-A, Schalke B, Schuierer G, Gabel V-P. Optic neuritis with visual field defect-possible ibuprofen-related toxicity. Ann Pharmacother. 2006;40:571-73.
16. Labenz J, Stolte M. [Vision and hearing disorders with omeprazole: the facts]. Leber Magen Darm. 1995;25: 6-8, 11.
17. Le Quintrec JS, Le Quintrec JL. Drug-induced myopathies. Baillieres Clin Rheumatol. 1991;5:21-38.
18. Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. Curr Rheumatol Rep. 2010;12:213-20.
19. Low LF, Anstey KJ, Sachdev P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. Int J Geriatr Psychiatry. 2009;24:578-84.
20. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol. 2006;46:1481-6.
21. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ. 2006;332:455-9.
22. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med. 2006;119:71 e1-8.
23. Thapar P, Zacny JP, Thompson W, Apfelbaum JL. Using alcohol as a standard to assess the degree of impairment induced by sedative and analgesic drugs used in ambulatory surgery. Anesthesiology. 1995;82:53-9.
24. Törnros J, Laurell H. Acute and carry-over effects of brotizolam compared to nitrazepam and placebo in monotonous simulated driving. Pharmacol Toxicol. 1990;67:77-80.
25. Parrott AC. Transdermal scopolamine: a review of its effects upon motion sickness, psychological performance, and physiological functioning. Aviat Space Environ Med. 1989;60:1-9.

26. Spinks A, Wasiak J, Bernath V, and Villanueva E. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. CD002851.pub3.
27. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000;11337–45.
28. O'Hanlon JF, Vermeeren A, Uiterwijk MM, van Veggel LM, Swijgman HF. Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardized test. An integration of three studies. *Neuropsychobiology*. 1995;3: 81–8.
29. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol*. 1998;16:754–60.
30. Chandra P, Hafizi S, Massey-Chase RM, Goodwin GM, Cowen PJ, Harmer CJ. NK1 receptor antagonism and emotional processing in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2010;24:481–7.
31. Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD002851.
32. Nachum Z, Shupak A, Gordon CR. Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:543–66.
33. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:71–7.
34. Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;(129):20–6.
35. Holmes CS, Hayford JT, Gonzalez JL, Weydert JA. A survey of cognitive functioning at difference glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care*. 1983;6:180–5.
36. Warren RE and Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:493–503.
37. Gschwend S, Ryan C, Atchison J, Arslanian S, Becker D. Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1995;126:178–84.
38. Draelos MT, Jacobson AM, Weinger K, Widom B, Ryan CM, Finkelstein DM, et al. Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *Am J Med*. 1995;98:135–44.
39. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2335–40.
40. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W. Driving decrements in type I diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes*. 1993;42:239–43.
41. Cox D, Clarke W, Gonder-Frederick L, Kovatchev B. Driving mishaps and hypoglycaemia: risk and prevention. *Int J Clin Pract Suppl*. 2001; Suppl123:38–42.
42. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care*. 2000;23:163–70.
43. Stork AD, van Haften TW, Veneman TF. The decision not to drive during hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes according to hypoglycemia awareness. *Diabetes Care*. 2007;30:2822–6.
44. Veneman TF. Diabetes mellitus and traffic incidents. *Neth J Med*. 1996;48:24–8.
45. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care*. 2001;24:637–42.
46. Evans ML, Pernet A, Lomas J, Jones J, Amiel SA. Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care*. 2000;23:893–7.
47. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2008;57:732–6.
48. Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L, Clarke W, Mazze R, Weinger K, et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 2009;32:2177–80.
49. Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycaemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med*. 2009;6:e1000192.

50. Hemmelgarn B, Levesque LE, Suissa S. Anti-diabetic drug use and the risk of motor vehicle crash in the elderly.
Can J Clin Pharmacol. 2006;13:e112–20.
51. Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10 (Suppl 1):1–7.
52. Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shaliki SA. Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide.
Drug Saf. 2009;32:409–18.
53. Raskin P, Mora PF. Glycaemic control with liraglutide: the phase 3 trial programme.
Int J Clin Pract Suppl. 2010;64:21–7.
54. Peterson GE, Pollom RD. Liraglutide in clinical practice: dosing, safety and efficacy.
Int J Clin Pract Suppl. 2010;64:35–43.
55. Stork AD, van Haeften TW, Veneman TF. Diabetes and driving: Desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research.
Diabetes Care. 2006;29:1942–9.
56. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111: 405–14.
57. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd Jonathan J, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus.
Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. CD004654.pub2.
58. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus.
Clin Ther. 2009;31:2472–88.
59. Russell-Jones D. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type-2 diabetes.
Int J Clin Pract. 2010;64:1402–14.
60. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies.
Diabetes Obes Metab. 2009;11 Suppl. 3:26–34.
61. Pinkney J, Fox T, Ranganath L. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide.
Ther Clin Risk Manag. 2010;6:401–11.
62. Cohen V, Teperikidis E, Jellinek SP, Rose J. Acute exenatide (Byetta) poisoning was not associated with significant hypoglycemia.
Clin Toxicol (Phila). 2008;46:346–7.
63. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes.
Diabetes Care. 2004;27:2628–35.
64. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea.
Diabetes Care. 2005;28:1083–91.
65. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.
Diabetes Care. 2005;28:1092–100.
66. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarniere D, et al. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice.
Diabetes Metab. 2010;36:381–8.
67. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:431–9.
68. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6).
Lancet. 2009;374:39–47.
69. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:424–9.
70. Madsbad S, Schmitz O, Ransam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1335–42.

71. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1608–10.
72. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, et al. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:604–12.
73. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84–90.
74. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268–78.
75. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046–55.
76. Hermansen K, Kolotkin RL, Hammer M, Zdravkovic M, Matthews D. Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin. *Prim Care Diabetes*. 2010;4:113–7.
77. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224–30.
78. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggl M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med*. 2008;25:435–41.
79. Spengler M, Schmitz H, and Landen H. Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus : a postmarketing surveillance study. *Clin Drug Investig*. 2005;25:651–9.
80. Derosa G, Salvadeo SA, D'Angelo A, Ferrari I, Meru R, Palumbo I, et al. Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:607–15.
81. Wan Mohamad WB, Tun Fizi A, Ismail RB, Mafazy M. Efficacy and safety of single versus multiple daily doses of glibenclamide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;49:93–9.
82. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:156–63.
83. Chan TY. Anti-diabetic drugs as a cause of hypoglycaemia among acute medical admissions in Hong Kong and Singapore--relationship to the prescribing patterns in diabetic patients. *Singapore Med J*. 1998;39:186–8.
84. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:467–73.
85. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64:562–76.
86. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194–205.
87. Pham DQ, Nogid A, Plakogiannis R. Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:521–31.
88. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care*. 2007;30:790–4.
89. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:252–61.

90. DeFronzo RA and Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541–9.
91. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009;1:804–12.
92. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs.* 1995;49:721–49.
93. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care.* 2000;23:202–7.
94. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1660–5.
95. Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4:177–86.
96. Ristic S, Collober-Maugeais C, Pecher E, Cressier F. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabet Med.* 2006;23:757–62.
97. Saloranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, Holmes D. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4171–6.
98. Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;58:45–53.
99. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:11–5.
100. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1897–903.
101. Van Gaal LF, Van Acker KL, De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;53:141–8.
102. Jovanovic L, Dailey G, 3rd, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:49–57.
103. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:127–34.
104. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:1695–702.
105. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1093–104.
106. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1388–95.
107. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:82–90.
108. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs.* 2007;67:587–97.
109. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:7.
110. Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1792–800.
111. Kay G, Crook T, Rekeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol.* 2006;50:317–26.
112. Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. *BJU Int.* 2005;96:1055–62.

113. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol.* 2005;173:493–8.
114. Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:8–13.
115. Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and memory: dry but forgetful. *Arch Neurol.* 2003;60:771–3.
116. Salvatore S, Serati M, Cardozo L, Uccella S, Bolis P. Cognitive dysfunction with tolterodine use. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:e8.
117. MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll RA, Dow RJ. Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:453–9.
118. Allen GJ, Hartl TL, Duffany S, Smith SF, VanHeest JL, Anderson JM, et al. Cognitive and motor function after administration of hydrocodone bitartrate plus ibuprofen, ibuprofen alone, or placebo in healthy subjects with exercise-induced muscle damage: a randomized, repeated-dose, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166:228–33.
119. Goodwin JS, Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1013–5.
120. Laurell H, Törnros JE. Inverkan av naproxen och indometacin på prestation i simulerad bilkörning och på reaktionstid. 1989, Linköping: VTI, Statens Väg- och Transportforskningsinstitut Short VTI Notat TF 57–05.
121. Saarialho-Kere U, Julkunen H, Mattila MJ, Sepala T. Psychomotor performance of patients with rheumatoid arthritis: cross-over comparison of dextropropoxyphene, dextropropoxyphene plus amitriptyline, indomethacin, and placebo. *Pharmacol Toxicol.* 1988;63:286–92.
122. Bruce-Jones PN, Crome P, Kalra L. Indomethacin and cognitive function in healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38:45–51.
123. Wysenbeek AJ, Klein Z, Nakar S, Mane R. Assessment of cognitive function in elderly patients treated with naproxen. A prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6:399–400.
124. Spikman JM, Timmerman ME, Zomeren van AH, Deelman BG. Recovery versus retest effects in attention after closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999;21:585–605.
125. Lemay S, Bédard M-A, Rouleau I, Tremblay P-L. Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *Clin Neuropsychol.* 2004;18:284–302.
126. Chung F, Assmann N. Car accidents after ambulatory surgery in patients without an escort. *Anesth Analg.* 2008;106:817–20.
127. Correa R, Menezes RB, Wong J, Yogendran S, Jenkins K, Chung F. Compliance with postoperative instructions: a telephone survey of 750 day surgery patients. *Anaesthesia.* 2001;56:481–4.
128. Ogg TW. An assessment of postoperative out-patient cases. *Br Med J.* 1972;4:573–6.
129. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29:257–68.
130. Chung F, Kayumov L, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, Shapiro CM. What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *Anesthesiology.* 2005;103:951–6.
131. Sinclair DR, Chung F, Smiley A. General anesthesia does not impair simulator driving skills in volunteers in the immediate recovery period – a pilot study. *Can J Anaesth.* 2003;50:238–45.
132. Awad IT, Chung F. Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery. *Can J Anaesth.* 2006;53:858–72.
133. Rawal N. Postdischarge complications and rehabilitation after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:736–42.
134. Ip HY, Chung F. Escort accompanying discharge after ambulatory surgery: a necessity or a luxury? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:748–54.
135. Vargo JJ. Doc, can I drive home? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1656–7.
136. Byrne MF. Nurse-administered propofol sedation safety further confirmed - but can we really allow our patients to drive afterwards? *Digestion.* 2008;78:187–9.
137. Korttila K. Recovery and driving after brief anaesthesia. *Anaesthesist.* 1981;30:377–82.
138. Fulton J, Popovetsky G, Jacoby JL, Heller MB, Reed J. The effect of IM droperidol on driving performance. *J Med Toxicol.* 2006;2:93–6.
139. Korttila K, Linnoila M. Skills related to driving after intravenous diazepam, flunitrazepam or droperidol. *Br J Anaesth.* 1974;46:961–9.
140. Brown AS. Neuroleptanalgesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1969;7:159–75.
141. Morrison JD. Drugs used in neuroleptanalgesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1969;7:141–57.

142. Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, Gurtner T. The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1966;38:580–90.
143. Korttila K, Ghoneim MM, Jacobs L, Lakes RS. Evaluation of instrumented force platform as a test to measure residual effects of anesthetics. *Anesthesiology.* 1981;55:625–30.
144. Martin JP, Sexton BF, Saunders BP, Atkin WS. Inhaled patient-administered nitrous oxide/oxygen mixture does not impair driving ability when used as analgesia during screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:701–3.
145. Grant SA, Murdoch J, Millar K, Kenny GN. Blood propofol concentration and psychomotor effects on driving skills. *Br J Anaesth.* 2000;85:396–400.
146. Riphaus A, Gstettenbauer T, Frenz MB, Wehrmann T. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy.* 2006;38:677–83.
147. Horiuchi A, Nakayama Y, Katsuyama Y, Ohmori S, Ichise Y, Tanaka N. Safety and driving ability following low-dose propofol sedation. *Digestion.* 2008;78:190–4.
148. Seidl S, Hausmann R, Neisser J, Janisch HD, Betz P. Severity and duration of mental deficiency symptoms after intravenous administration of propofol. *Int J Legal Med.* 2007;121:281–5.
149. Korttila K, Linnoila M, Ertama P, Hakkinen S. Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propofol, or alphadione. *Anesthesiology.* 1975;43:291–9.
150. Grisart JM, Plaghki LH. Impaired selective attention in chronic pain patients. *Eur J Pain.* 1999;3:325–33.
151. Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain.* 2004;108:129–36.
152. Sjøgren P, Christrup LL, Petersen MA, Højsted J. Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *Eur J Pain.* 2005;9:453–62.
153. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev.* 2000;10:131–49.
154. Engeland A, Skurtveit S, Morland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2007;17:597–602.
155. Zacny JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exper Clin Psychopharmacol.* 1995;3:432–66.
156. Chapman SL, Byas-Smith MG, Reed BA. Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. *Clin J Pain.* 2002;18(4 Suppl):S83–90.
157. Grodstein F, Skarupski KA, Bienias JL, Wilson RS, Bennett DA, Evans DA. Anti-inflammatory agents and cognitive decline in a bi-racial population. *Neuroepidemiology.* 2008;30:45–50.
158. Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F. Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort. *BMJ.* 2007;334:987.
159. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:38–47.
160. Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W, Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R. Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. *Anesth Analg.* 2007;105:1442–8.
161. Schneider U, Bevilacqua C, Jacobs R, Karst M, Dietrich DE, Becker H, et al. Effects of fentanyl and low doses of alcohol on neuropsychological performance in healthy subjects. *Neuropsychobiology.* 1999;39:38–43.
162. Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26:913–21.
163. Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrin K, et al. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Med.* 2004;5:42–9.
164. Bachs LC, Engeland A, Morland JG, Skurtveit S. The risk of motor vehicle accidents involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:596–9.
165. Bradley CM, Nicholson AN. Effects of a mu-opioid receptor agonist (codeine phosphate) on visuo-motor coordination and dynamic visual acuity in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22:507–12.
166. Nilsen HK, Landrø NI, Jenssen GD, Dale O. Effects of chronic non-malignant pain and a short-acting opioid on performance in a driving simulator. *Eur J Pain.* 2006;10 (Suppl 1):S179.

- 167.Nilsen HK, Landrø NI, Kaasa S, Jenssen GD, Fayers P, Borchgrevink PC. Driving functions in a video simulator in chronic non-malignant pain patients using and not using codeine. *Eur J Pain*. 2010;15:409–15.
- 168.Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1998;15:185–94.
- 169.Tassain V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, Degieux P, Chauvin M, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain*. 2003;104:389–400.
- 170.Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet*. 1995;346:667–70.
- 171.Gaertner J, Radbruch L, Giesecke T, Gerbershagen H, Petzke F, Ostgathe C, et al. Assessing cognition and psychomotor function under long-term treatment with controlled release oxycodone in non-cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:664–72.
- 172.Ng KF, Yuen TS, Ng VM. A comparison of post-operative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth*. 2006;18:205–10.
- 173.Clarkson JE, Lacy JM, Fligner CL, Thiersch N, Howard J, Harruff RC, et al. Tramadol (Ultram) concentrations in death investigation and impaired driving cases and their significance. *J Forensic Sci*. 2004;49:1101–5.
- 174.Goeringer KE, Logan BK, Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol*. 1997;21:529–37.
- 175.Sjöberg G, Tellerup M, Persson H. Symtom och risker vid överdosering av tramadol. Gynnsam övergång från dextropropoxifen till tramadol visar analys av 261 fall. *Läkartidningen*. 2010;107:1471–3.
- 176.Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1423–31.
- 177.Lerman Y, Matar M, Lavie B, Danon YL. Effect of valvular heart diseases, migraine headaches, and perianal diseases on the risk of involvement in motor vehicle crashes. *J Trauma*. 1995;39:1058–62.
- 178.Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol*. 1986;43:709–12.
- 179.Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH, Kennard C. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1208–11.
- 180.Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol*. 1984;23 (Pt 1):27–35.
- 181.Chronicle E, Mulleners W. Might migraine damage the brain? *Cephalalgia*. 1994;14:415–8.
- 182.Chronicle EP, Wilkins AJ, Coleston DM. Thresholds for detection of a target against a background grating suggest visual dysfunction in migraine with aura but not migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995;15:117–22.
- 183.Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain*. 1995;118 (Pt 1):25–35.
- 184.Burker E, Hannay HJ, Halsey JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous female college students. *Neuropsychology*. 1989;3:61–73.
- 185.Leijdekkers ML, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache*. 1990;30:352–8.
- 186.Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache*. 2003;43:36–43.
- 187.Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalalgia*. 2004;24:417–24.
- 188.Keam SJ, Goa KL, Figgitt DP. Almotriptan: a review of its use in migraine. *Drugs*. 2002;62:387–414.
- 189.Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2000;20:588–96.
- 190.Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafertgot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol*. 2002;47:99–107.

191. Evers S, Ruschenschmidt J, Frese A, Rahmann A, Husstedt IW. Impact of antimigraine compounds on cognitive processing: a placebo-controlled crossover study. *Headache*. 2003;43:1102–8.
192. Roon KI, Bakker D, van Poelgeest MI, van Buchem MA, Ferrari MD, Middelkoop HA. The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning. *Cephalgia*. 2000;20:462–9.
193. van der Post J, Schram MT, Schoemaker RC, Pieters MS, Fuseau E, Pereira A, et al. CNS effects of sumatriptan and rizatriptan in healthy female volunteers. *Cephalgia*. 2002;22:271–81.
194. Silberstein SD, Diener HC, McCarroll KA, Lines CR. CNS effects of sumatriptan and rizatriptan. *Cephalgia*. 2004;24:78; author reply 78–9.
195. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*. 2002;22:27–39.
196. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia*. 1987;28(Suppl 3):S37–45.
197. Cavanna AE, Ali F, Rickards HE, McCorry D. Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discov Med*. 2010;9:138–44.
198. Czubak A, Nowakowska E, Burda K, Kus K, Metelska J. Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs. *Arzneimittelforschung*. 2010;60:1–11.
199. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008;4:99–106.
200. Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3:1–8.
201. Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:731–5.
202. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology*. 1995;45:1494–9.
203. Calandre EP, Dominguez-Granados R, Gomez-Rubio M, Molina-Font JA. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand*. 1990;81:504–6.
204. Cumbo E, Lorigi LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav*. 2010;17:461–6.
205. Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS, Bahreynian SA, Aghamohammadpoor M. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behav*. 2006;8:145–8.
206. Huber B, Bocchicchio M, Hauser I, Horstmann V, Jokeit G, May T, et al. Ambiguous results of an attempt to withdraw barbiturates in epilepsy patients with intellectual disability. *Seizure*. 2009;18(2):109–18.
207. Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia*. 1996;37:81–6.
208. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology*. 1990;40(3 Pt 1):391–4.
209. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaresi E, Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*. 1992;33(Suppl 6):S41–4.
210. Sunmonu TA, Komolafe MA, Ogunrin AO, Oladimeji BY, Ogunniyi A. Intellectual impairment in patients with epilepsy in Ile-Ife, Nigeria. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:395–401.
211. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen PJ. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res*. 1992;11:199–203.
212. Peterson BL. Prevalence of gabapentin in impaired driving cases in Washington State in 2003–2007. *J Anal Toxicol*. 2009;33:545–9.
213. Dodrill CB, Arnett JL, Hayes AG, Garofalo EA, Greeley CA, Greiner MJ, et al. Cognitive abilities and adjustment with gabapentin: results of a multisite study. *Epilepsy Res*. 1999;35:109–21.
214. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999;52:321–7.
215. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Nichols ME, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia*. 1999;40:1279–85.
216. Martin R, Meador K, Turrentine L, Faught E, Sinclair K, Kuzniecky R, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia*. 2001;42:764–71.
217. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS, Storzbach D, Aron CR, Dodrill CB. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002;43:482–90.

218. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:372–6.
219. Mortimore C, Trimble M, Emmers E. Effects of gabapentin on cognition and quality of life in patients with epilepsy. *Seizure*. 1998;7:359–64.
220. Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm Y, et al. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*. 2006;67:679–82.
221. Forsythe I, Butler R, Berg I, McGuire R. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33:524–34.
222. Ramaekers G, Lamers J, Verhey F, Muntjewerff D, Mobbs E, Sanders N, et al. 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 (Berl)*. 2002;159:203–10.
223. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelly RA, Craft B. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia*. 1987;28(Suppl 3):S50–8.
224. dos Santos FM, Goncalves JC, Caminha R, da Silva GE, Neves CS, Gram KR, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of psychomotor impairment induced by oral clonazepam in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*. 2009;31:566–74.
225. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20:619–29.
226. Mills KC, Drazkowski JF, Hammer AE, Caldwell PT, Kustra RP, Blum DE. Relative influences of adjunctive topiramate and adjunctive lamotrigine on scanning and the effective field of view. *Epilepsy Res*. 2008;78:140–6.
227. Aldenkamp AP, Mulder OG, Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first-line add-on in patients with localization-related (partial) epilepsy. *J Epilepsy*. 1997;10:117–21.
228. Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;67:400–6.
229. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Werz MA, Fessler AJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology*. 2005;64:2108–14.
230. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure*. 2000;9:375–9.
231. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002;43:19–26.
232. Smith ME, Gevins A, McEvoy LK, Meador KJ, Ray PG, Gilliam F. Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. *Epilepsia*. 2006;47:695–703.
233. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, Harkin N, Land G, Weatherley BC, et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia*. 1993;34:166–73.
234. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*. 2001;56:1177–82.
235. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:312–22.
236. Ciesielski AS, Samson S, Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short-term study. *Epilepsy Behav*. 2006;9:424–31.
237. Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2008;12:305–10.
238. Piazzini A, Chifari R, Canevini MP, Turner K, Fontana SP, Canger R. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006;68:181–8.
239. Helmstaedter C, Witt JA. The effects of levetiracetam on cognition: a non-interventional surveillance study. *Epilepsy Behav*. 2008;13:642–9.

240. Lopez-Gongora M, Martinez-Domeno A, Garcia C, Escartin A. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008;10:297–305.
241. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2008;13:535–41.
242. White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology.* 2003;61:1218–21.
243. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10:105–10.
244. Hurtado B, Koepp MJ, Sander JW, Thompson PJ. The impact of levetiracetam on challenging behavior. *Epilepsy Behav.* 2006;8:588–92.
245. Dinkelacker V, Dietl T, Widman G, Lengler U, Elger CE. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav.* 2003;4:537–47.
246. Sabers A, Moller A, Dam M, Smed A, Arlien-Søborg P, Buchman J, et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1995;92:19–27.
247. McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G, Gillham RA, Walker SM, Connelly D, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37:27–32.
248. Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;183:133–43.
249. Salinsky M, Storzach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010;74:755–61.
250. Aldenkamp AP, Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia.* 2006;47:1153–9.
251. Salinsky MC, Storzach D, Spencer DC, Oken BS, Landry T, Dodrill CB. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology.* 2005;64:792–8.
252. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav.* 2004;5:716–21.
253. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology.* 2003;60:1483–8.
254. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl 4):21–9.
255. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, Hulihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology.* 2011;76:131–7.
256. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Morland J, Engeland A. An increased risk of road traffic accidents after prescriptions of lithium or valproate? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:492–6.
257. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia.* 2006;47:2038–45.
258. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM. Effects of differing dosages of vigabatrin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia.* 1995;36:164–73.
259. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM. Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology.* 1993;43:2501–7.
260. McGuire AM, Duncan JS, Trimble MR. Effects of vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1992;33:128–34.
261. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, Merivaala E, Riekkinen PJ, Sr. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol.* 1995;52:989–96.
262. Frisén L. Vigabatrin-associated loss of vision: rarebit perimetry illuminates the dose-damage relationship. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:54–8.
263. Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Lee BI. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav.* 2008;12:102–8.

- 264.Homann CN, Suppan K, Homann B, Crevenna R, Ivanic G, Ruzicka E. Driving in Parkinson's disease – a health hazard? *J Neurol.* 2003;250:1439–46.
- 265.Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med.* 2003;4:339–42.
- 266.Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA.* 2002;287:455–63.
- 267.Olanow CW, Schapira AH, Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15:212–5.
- 268.Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12:397–406.
- 269.Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 1982;5:183–94.
- 270.Meindorfner C, Korner Y, Moller JC, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, Kruger HP. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord.* 2005;20:832–42.
- 271.Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
- 272.Zesiewicz TA, Cimino CR, Malek AR, Gardner N, Leaverton PL, Dunne PB, et al. Driving safety in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;59:1787–8.
- 273.Heikkila VM, Turkka J, Korpelainen J, Kallanranta T, Summala H. Decreased driving ability in people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:325–30.
- 274.Klimkeit EI, Bradshaw JL, Charlton J, Stolwyk R, Georgiou-Karistianis N. Driving ability in Parkinson's disease: current status of research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:223–31.
- 275.Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain.* 1992;115 (Pt 6):1701–25.
- 276.Serby M, Angrist B, Lieberman A. Psychiatric effects of bromocriptine and lergotriple in Parkinsonian patients. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1980;23:287–92.
- 277.Piccirilli M, Piccinin GL, D'Alessandro P, Finali G, Piccolini C, Scarcella MG, et al. Cognitive performances in parkinsonians before and after bromocriptine therapy. *Acta Neurol (Napoli).* 1986;8:167–72.
- 278.Parashos SA, Wielinski CL, Kern JA. Frequency, reasons, and risk factors of entacapone discontinuation in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:119–23.
- 279.Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfa F. The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:257–8.
- 280.Pal S, Bhattacharya KF, Agapito C, Chaudhuri KR. A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *J Neural Transm.* 2001;108:71–7.
- 281.Hamidovic A, Kang UJ, de Wit H. Effects of low to moderate acute doses of pramipexole on impulsivity and cognition in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:45–51.
- 282.Elmer L, Schwid S, Eberly S, Goetz C, Fahn S, Kieburtz K, et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci.* 2006;248:78–83.
- 283.Schifitto G, Zhang J, Evans SR, Sacktor N, Simpson D, Millar LL, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology.* 2007;69:1314–21.
- 284.Portin R, Rinne UK. The effect of deprenyl (selegiline) on cognition and emotion in parkinsonian patients undergoing long-term levodopa treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983;95:135–44.
- 285.Kieburtz K, McDermott M, Como P, Growdon J, Brady J, Carter J, et al. The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology.* 1994;44:1756–9.
- 286.Dalrymple-Alford JC, Jamieson CF, Donaldson IM. Effects of selegiline (deprenyl) on cognition in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995;18:348–59.
- 287.Lees AJ. Selegiline hydrochloride and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1991;13691–4.

- 288.Gasparini M, Fabrizio E, Bonifati V, Meco G. Cognitive improvement during tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1997;104:887–94.
- 289.Apud JA, Mattay V, Chen J, Kolachana BS, Callicott JH, Rasetti R, et al. Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:1011–20.
- 290.Rapoport MJ, Banina MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs.* 2007;21:503–19.
- 291.Brunnauer A, Laux G. [Road safety under psychiatric drug targeting]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2008;76:366–77.
- 292.Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, Abi-Dargham A, Lieberman JA. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33:1120–30.
- 293.Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:431–41.
- 294.Wylie KR, Thompson DJ, Wildgust HJ. Effects of depot neuroleptics on driving performance in chronic schizophrenic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:910–3.
- 295.Gerhard U, Hobi V. Cognitive-psychomotor functions with regard to fitness for driving of psychiatric patients treated with neuroleptics and antidepressants. *Neuropsychobiology.* 1984;12:39–47.
- 296.Kagerer S, Winter C, Moller HJ, Soyka M. Effects of haloperidol and atypical neuroleptics on psychomotor performance and driving ability in schizophrenic patients. Results from an experimental study. *Neuropsychobiology.* 2003;47:212–8.
- 297.Soyka M, Winter C, Kagerer S, Brunnauer M, Laux G, Moller HJ. Effects of haloperidol and risperidone on psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. *J Psychiatr Res.* 2005;39:101–8.
- 298.Grahe HJ, Wolf T, Gratz S, Laux G. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology.* 1999;40:196–201.
- 299.Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Moller HJ. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:155–60.
- 300.Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1333–41.
- 301.Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14:167–71.
- 302.Bech P, Thomsen J, Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment: effect on simulated driving and other psychological tests. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10:331–5.
- 303.Hatcher S, Sims R, Thompson D. The effects of chronic lithium treatment on psychomotor performance related to driving. *Br J Psychiatry.* 1990;157:275–8.
- 304.Jauhar P. Psychomotor performance of patients on maintenance lithium therapy. *Hum Psychopharmacol.* 1993;8:141–4.
- 305.Linnoila M, Saario I, Maki M. Effect of treatment with diazepam or lithium and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7:337–42.
- 306.Brunnauer A, Laux G, Zwick S. Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:483–9.
- 307.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.
- 308.Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 1997;278:27–31.
- 309.Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998;352:1331–6.
- 310.Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol.* 1995;5:239–44.
- 311.Neutel I. Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13:S115–S23.
- 312.Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. 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 Sci Int.* 2003;133:79–85.

313. Brookhuis KA, Borgman AE. The effects of some anxiolytics on driving performance. *J Drugther Res.* 1988;13:228–31.
314. Rapoport MJ, Lanctot KL, Streiner DL, Bedard M, Vingilis E, Murray B, et al. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:663–73.
315. Vermeeren A, Leufkens TRM, Verster JC. Effects of anxiolytics on driving. JC Verster, et al. Editors. In: *Drugs, Driving and Traffic Safety.* Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser Verlag AG; 2009. s 289–305.
316. Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, Ramaekers JG. Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191:951–9.
317. van Laar MW, Volkerts ER, van Willigenburg AP. Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:86–95.
318. O'Hanlon JF, Haak TW, Blaauw GJ, Riemersma JB. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. *Science.* 1982;217:79–81.
319. Brookhuis KA, Borgman AE, Roos EPM, DeVries G, Brookhuis J. The effects of clorazepate 5 mg, oxazepam 10 mg, and lorazepam 0.5 mg on aspects of driving and driving related skills. 1987, Groningen: Traffic Research Centre, University of Groningen Short.
320. Volkerts ER, Brookhuis KA, O'Hanlon JF. The effects of treatment with buspirone, diazepam, and lorazepam on driving performance in real traffic. In: *International Congress on Alcohol, Drugs and Traffic safety, T86.*, P.C. Noordzij and R. Roszbach, Editors. 1987, Excerpta Medica: Amsterdam.
321. van Laar M, Volkerts E, Verbaten M. 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 (Berl).* 2001;154:189–97.
322. Vermeeren A, Swijgman HF, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of alpidem, lorazepam, and placebo on anxiety, psychometric test performance and actual driving in anxious patients. 1994, Maastricht: Institute for Human Psychopharmacology IGVG 93–29.
323. Behandling av sömnbesvär hos vuxna. En systematisk litteraturoversikt. Rapport 199. 2010, Stockholm: SBU.
324. Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ. *Drugs, Driving and Traffic Safety.* Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser Verlag AG; 2009; s 559.
325. Vermeeren A, Riedel WJ, van Boxtel MP, Darwish M, Paty I, Patat A. Differential residual effects of zaleplon and zopiclone on actual driving: a comparison with a low dose of alcohol. *Sleep.* 2002;25:224–31.
326. Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF. Residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13(S2):S98–107.
327. Verster JC, Volkerts ER, Schreuder AH, Eijken EJ, van Heuckelum JH, Veldhuijzen DS, et al. Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:576–83.
328. Leufkens TR, Lund JS, Vermeeren A. Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem. *J Sleep Res.* 2009;18:387–96.
329. Leufkens TRM. Hypnotics and anxiolytics. Field and laboratory measures of drug safety in driving performance and cognitive functions. In: *Neuropsychology and Psychopharmacology.* 2009. University of Maastricht: Maastricht. s 216.
330. Nicholson AN. Residual sequelae of zopiclone. *Rev Contemp Pharmacother.* 1998;9:123–9.
331. Noble S, Langtry HD, Lamb HM. Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs.* 1998;55:277–302.
332. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev.* 2004;8:309–25.
333. O'Hanlon JF. Driving performance under the influence of drugs: rationale for, and application of, a new test. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18 Suppl 112: 1S–29S.
334. Volkerts ER, Louwerens JW, Gloerich ABM, et al. Zopiclone's residual effect upon actual driving performance versus those of nitrazepam and flunitrazepam. 1985. Haren: Traffic Research Centre, University of Groningen, The Netherlands Short VK 84–10.
335. Bocca ML, Le Doze F, Etard O, Pottier M, L'Hoste J, Denise P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;143:373–9.

336. Schmidt U, Brendemuhl D, Ruther E. Aspects of driving after hypnotic therapy with particular reference to temazepam. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986;332:112–8.
337. Vermeeren A, O'Hanlon JF, DeClerk AC, et al. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Therapeutica.* 1995;2147–64.
338. Jones AW. Driving under the influence of chlor-methiazole. *Forensic Sci Int.* 2005;153:213–7.
339. Iffland R. [Therapeutic concentrations of chlor-methiazol in blood and their detection (author's transl)]. *Z Rechtsmed.* 1977;80:27–33.
340. Laurell H, Törnros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1986;58:182–6.
341. O'Hanlon JF, Volkerts ER. Hypnotics and actual driving performance. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986;332:95–104.
342. Volkerts ER, van Laar MW, van Willigenburg AAP, Plomp TA, Maes RAA. A comparative study of on-the-road and simulated driving performance after nocturnal treatment with lormetazepam 1 mg and oxazepam 50 mg. *Hum Psychopharmacol.* 1992;7:297–309.
343. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Morland J, Engeland A. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1099–103.
344. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology.* 1994;5:591–8.
345. Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:20–9.
346. Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, et al. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23:399–407.
347. Robbe HW, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5:35–42.
348. Seppälä T, Strömberg C, Bergman I. Effects of zimeldine, mianserin and amitriptyline on psychomotor skills and their interaction with ethanol a placebo controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27:181–9.
349. Mattila MJ, Saarialho-Kere U, Mattila M. Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *J Clin Psychiatry.* 1988;49(Suppl 8):52–8.
350. Seppälä T. Psychomotor skills during acute and two-week treatment with mianserin (ORG GB 94) and amitriptyline, and their combined effects with alcohol. *Ann Clin Res.* 1977;9:66–72.
351. Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Wille F, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, et al. Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. *Pain.* 2006;122:28–35.
352. Seppälä T, Linnoila M, Mattila MJ. Psychomotor skills in depressed out-patients treated with L-tryptophan, doxepin, or chlorimipramine. *Ann Clin Res.* 1978;10:214–21.
353. Amado-Boccarra I, Gougoulis N, Poirier-Littre MF, Galinowski A, Loo H. [Effects of antidepressants on cognitive functions. Review of the literature]. *Encephale.* 1994;20:65–77.
354. Hobi V, Gastpar M, Gastpar G, Gilsdorf U, Kielholz P, Schwarz E. Driving ability of depressive patients under antidepressants. *J Int Med Res.* 1982;10:65–81.
355. Bye C, Clubley M, Peck AW. Drowsiness, impaired performance and tricyclic antidepressants drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;6:155–62.
356. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;163:106–10.
357. Paul MA, Gray GW, Love RJ, Lange M. SSRI effects on psychomotor performance: assessment of citalopram and escitalopram on normal subjects. *Aviat Space Environ Med.* 2007;78:693–7.
358. Wingen M, Bothmer J, Langer S, Ramaekers JG. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:436–43.
359. Ramaekers JG, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39:397–404.

- 360.Hindmarch I. Three antidepressants (amitriptyline, dothiepin, fluoxetine), with and without alcohol, compared with placebo on tests of psychomotor ability related to car driving. *Hum Psychopharmacol.* 1987;2:177–83.
- 361.Rohrig TP, Goodson LJ. A sertraline-intoxicated driver. *J Anal Toxicol.* 2004;28:689–91.
- 362.Hindmarch I, Bhatti JZ. Psychopharmacological effects of sertraline in normal, healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35:221–3.
- 363.Saletu B, Grünberger J. Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps, with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *J Clin Psychiatry.* 1988;49(Suppl):59–71.
- 364.Ramaekers JG, Swijman HF, O'Hanlon JF. Effects of moclobemide and mianserin on highway driving, psychometric performance and subjective parameters, relative to placebo. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(Suppl):S62–7.
- 365.Siepmann M, Handel J, Mueck-Weymann M, Kirch W. The effects of moclobemide on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:81–7.
- 366.Dingemans J, Berlin I, Payan C, Thiede HM, Puech AJ. Comparative investigation of the effect of moclobemide and toloxatone on monoamine oxidase activity and psychometric performance in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(Suppl):S68–70.
- 367.Fairweather DB, Kerr JS, Hindmarch I. The effects of moclobemide on psychomotor performance and cognitive function. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8:43–7.
- 368.Allain H, Lieury A, Brunet-Bourgin F, Mirabaud C, Trebon P, Le Coz F, et al. Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(Suppl):S56–61.
- 369.Haring C, Baier D, Herberg KW. Verkehrstüchtigkeit unter moclobemid. *Munch Med Wochenschr.* 1995;137:217–31.
- 370.Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Gomez-Carbajal L, Pena-Olvira M, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010;177:323–9.
- 371.Ramaekers JG, Muntjewerff ND, vanVeghel LMA, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of nocturnal doses of mirtazapine and mianserin on sleep and on daytime psychomotor and driving performance in young, healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13:S87–S97.
- 372.O'Hanlon JF, Robbe HW, Vermeeren A, van Leeuwen C, Danjou PE. Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:212–21.
- 373.Kerr JS, Powell J, Hindmarch I. The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:239–41.
- 374.Baranski JV, Pigeau RA, Angus RG. On the ability to self-monitor cognitive performance during sleep deprivation: a calibration study. *J Sleep Res.* 1994;3:36–44.
- 375.Baranski JV, Pigeau R, Dinich P, Jacobs I. Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19:323–32.
- 376.Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res.* 2007;38:113–28.
- 377.Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res.* 2010;62:187–206.
- 378.Johansson K, Malmberg K, Alfreðsson J, Rasmussen P, Bergman I, Ginsberg Y, et al. Bedömning av lämplighet vid körkortstillstånd vid neuropsykiatriska funktionsnedsättningar. 2:a utgåvan. Täby: Novartis Sverige AB. 2009.
- 379.Barkley RA, Anderson DL, Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2007;10:306–16.
- 380.Kay GG, Michaels MA, Pakull B. Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine. *J Atten Disord.* 2009;12:316–29.
- 381.Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJ, Kooij JJ, et al. Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Psychopharmacol.* 2008;22:230–7.

- 382.Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatchev B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2006;118:e704–10.
- 383.Barkley RA, Murphy KR, O'Connell T, Connor DF. Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Safety Res*. 2005;36:121–31.
- 384.Cox DJ, Humphrey JW, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B. Controlled-release methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:235–9.
- 385.Cox DJ, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B, Hankin CS. Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:269–75.
- 386.Randall DC, Viswanath A, Bharania P, Elsabagh SM, Hartley DE, Shneerson JM, et al. Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:175–9.
- 387.Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;165:260–9.
- 388.Randall DC, Shneerson JM, Plaha KK, File SE. Modafinil affects mood, but not cognitive function, in healthy young volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:163–73.
- 389.Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM, Hameed MH, Hulot T, Wesnes K, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:596–606.
- 390.Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzman D, Montoya-Perez K, et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2008;160:72–82.
- 391.Siepmann M, Werner K, Schindler C, Oertel R, Kirch W. The effects of bupropion on cognitive functions in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;182:597–8.
- 392.Peeke SC, Prael AR, Herning RI, Rogers W, Benowitz NL, Jones RT. Effect of disulfiram on cognition, subjective response, and cortical-event-related potentials in nonalcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 1979;3:223–9.
- 393.Ryan TV, Sciarra AD, Barth JT. Chronic neuropsychological impairment resulting from disulfiram overdose. *J Stud Alcohol*. 1993;54:389–92.
- 394.Heath RG, Nesselhof W, Bishop MP, Meyers LW. Behavioral and metabolic changes associated with administration of tetraethylthiuram disulfide (Antabus). *Dis Nerv Syst*. 1950;26:99–105.
- 395.Gilman S, Adams KM, Johnson-Greene D, Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, et al. Effects of disulfiram on positron emission tomography and neuropsychological studies in severe chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20:1456–61.
- 396.Kuehn BM. Varenicline gets stronger warnings about psychiatric problems, vehicle crashes. *JAMA*. 2009;302:834.
- 397.Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC. Driving under the influence of opiates: concentration relationships between morphine, codeine, 6-acetyl morphine, and ethyl morphine in blood. *J Anal Toxicol*. 2008;32:265–72.
- 398.Aasmundstad TA, Xu BQ, Johansson I, Ripel A, Bjorneboe A, Christophersen AS, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of ethylmorphine after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:611–20.
- 399.Laurell H, Törnros JE. Effekt på simulerad bilkörning av hostmediciner i kombination med alkohol. 1989. Linköping: VTI - Statens Väg- och Trafikforskningsinstitut. TF 57–04.
- 400.Kakumanu S, Glass C, Craig T. Poor sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis: significance of nasal congestion. *Am J Respir Med*. 2002;115:195–200.
- 401.Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, Hukins C, Armstrong JG, Joffe D, et al. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1014–21.
- 402.Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ*. 2000;320:1184–6.
- 403.Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S835–42.

404. Palmentier JP, Warren R, Gorczynski LY. Alcohol and drugs in suspected impaired drivers in Ontario from 2001 to 2005. *J Forensic Leg Med.* 2009;16:444–8.
405. Schwilke EW, Sampaio dos Santos MI, Logan BK. Changing patterns of drug and alcohol use in fatally injured drivers in Washington State. *J Forensic Sci.* 2006;51:1191–8.
406. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med.* 2000;132:354–63.
407. Mansfield L, Mendoza C, Flores J, Meeves SG. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and placebo on performance of the test of variables of attention (TOVA). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:554–9.
408. Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, Rafeiro E, Briscoe MP, Sullivan CL, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:375–85.
409. Gupta S, Kapoor B, Gillani Z, Kapoor V, Gupta BM. Effects of fexofenadine, cetirizine and diphenhydramine on psychomotor performance in adult healthy volunteer. *JK Science.* 2004;6:201–5.
410. Ramaekers JG, O'Hanlon JF. Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47:261–6.
411. Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, de Halleux F, Ramaekers JG. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:307–13.
412. Verster JC, de Weert AM, Bijtjes SI, Aarab M, van Oosterwijk AW, Eijken EJ, et al. Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;169:84–90.
413. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Kosshrek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:511–5.
414. Manning C, Scandale L, Manning E, Gengo F. Central nervous system effects of meclizine and dimenhydrinate: evidence of acute tolerance to antihistamines. *J Clin Pharmacol.* 1992;32:996–1002.
415. Schneider D, Kiessling B, Wiecezorek M, Bognersteinberg I, Schneider L, Claussen CF. Influence of 3 antiveriginous medications on the vigilance of healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41:171–81.
416. Philipova D, Tzenova B, Iwanowitsch A, Bognersteinberg I. Influence of an antiveriginous combination preparation of cinnarizine and dimenhydrinate on event-related potentials, reaction time and psychomotor performance – a randomized, double-blind, 3-way crossover study in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42:218–31.
417. Kanamaru Y, Kikukawa A, Miyamoto Y, Hirafuji M. Dimenhydrinate effect on cerebral oxygen status and salivary chromogranin-A during cognitive tasks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:107–15.
418. Tashiro M, Horikawa E, Mochizuki H, Sakurada Y, Kato M, Inokuchi T, et al. Effects of fexofenadine and hydroxyzine on brake reaction time during car-driving with cellular phone use. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20:501–9.
419. Gengo FM, Dabronzo J, Yurchak A, Love S, Miller JK. The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine and cetirizine. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42:265–72.
420. Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:306–11.
421. Vuurman EF, Uiterwijk MM, Rosenzweig P, O'Hanlon JF. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47:253–9.
422. Volkerts ER, van Willigenburg AAP, van Laar MW, Maes RAA. Does cetirizine belong to the new generation of antihistamines? An investigation into its acute and subchronic effects on highway driving, psychometric test performance and daytime sleepiness. *Hum Psychopharmacol.* 1992;7:227–38.
423. Hindmarch I. The effects of the sub-chronic administration of an anti-histamine, clemastine, on tests of car driving ability and psychomotor performance. *Curr Med Res Opin.* 1976;4:197–206.
424. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:241–55.

425. Shamsi Z, Kimber S, Hindmarch I. An investigation into the effects of cetirizine on cognitive function and psychomotor performance in healthy volunteers.
Eur J Clin Pharmacol. 2001;56:865–71.
426. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:200–6.
427. Ridout F, Hindmarch I. The effects of acute doses of fexofenadine, promethazine, and placebo on cognitive and psychomotor function in healthy Japanese volunteers.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90:404–10.
428. Gengo FM, Gabos C, Mechtler L. Quantitative effects of cetirizine and diphenhydramine on mental performance measured using an automobile driving simulator.
Ann Allergy. 1990;64:520–6.
429. Ramaekers JG, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving.
Eur J Clin Pharmacol. 1992;42:363–9.
430. Patat A, Stubbs D, Dunmore C, Ulliac N, Sexton B, Zieleniuk I, et al. Lack of interaction between two antihistamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects.
Eur J Clin Pharmacol. 1995;48:143–50.
431. Vermeeren A, Ramaekers JG, O'Hanlon JF. Effects of emedastine and cetirizine, alone and with alcohol, on actual driving of males and females. J Psychopharmacol. 2002;16:57–64.
432. Theunissen EL, Vermeeren A, van Oers AC, van Maris I, Ramaekers JG. A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. Clin Exp Allergy. 2004;34:250–8.
433. van Ruitenbeek P, Vermeeren A, Riedel WJ. Histamine H1 receptor antagonist cetirizine impairs working memory processing speed, but not episodic memory.
Br J Pharmacol. 2010;161:456–66.
434. Brookhuis KA, De Vries G, De Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. Br J Clin Pharmacol. 1993;36:67–70.
435. O'Hanlon JF, Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989–94. Allergy. 1995;50:234–42.
436. Hindmarch, Shamsi Z. The effects of single and repeated administration of ebastine on cognition and psychomotor performance in comparison to triprolidine and placebo in healthy volunteers. Curr Med Res Opin. 2001;17:273–81.
437. Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, et al. Differential cognitive effects of ebastine and (+)-chlorpheniramine in healthy subjects: correlation between cognitive impairment and plasma drug concentration. Br J Clin Pharmacol. 2002;53:296–304.
438. Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermatographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg.
Clin Exp Dermatol. 2009;34:e137–40.
439. Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, Morris CE, Reeves D, Starbuck V, et al. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance.
Arch Intern Med. 1997;157:2350–6.
440. Hakkou F, Jaouen C, Iraki L. A comparative study of cyproheptadine and DL carnitine on psychomotor performance and memory in healthy volunteers.
Fundam Clin Pharmacol. 1990;4:191–200.

Appendix

Förkortningar

- ATC – ATC-systemet är fastställt av WHO och betyder ”systemet för anatomisk, terapeutisk och kemisk klassificering av läkemedel”. ATC-systemet är ett farmakologiskt ”alfabet” som berättar om vilken farmakologisk effekt ett läkemedel utövar.
- BAC – Blodalkoholkoncentration
- BVFS – Banverkets författningssamling
- BGAT – Blood Glucose Awareness Training
- DRUID – Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines. EU-projekt.

- ERP – Event Related Potentials – EEG-reaktion på visuella eller audiella stimuli
- FDA – Food and Drug Administration – USA:s motsvarighet till Läkemedelsverket
- GLP1 – Glukagonliknande peptid 1
- HbA_{1c} – Ett protein som speglar blodsockerläget under en längre period
- ICADS – The International Council on Alcohol & Drug Safety
- LEAD – Liraglutide Effect and Action in Diabetes
- NSAID – Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- LSFS – Luftfartsstyrelsens författningssamling
- LVFS – Läkemedelsverkets författningssamling
- P300 – se ERP, reaktion vid audiellt stimuli
- PubMed – PubMed is a free database accessing primarily the MEDLINE database of citations and abstracts on life sciences and biomedical topics
- SFS – Svensk författningssamling
- SSRI – Selektiva serotoninåterupptagshämmare
- SU – Sulfonylurea, en grupp perorala antidiabetika
- TBL – Trafikbrottslagen
- TSFS – Transportstyrelsens författningssamling

Tester

- ART90 – Act and React Testsystem. Används framför allt i Tyskland och Österrike
- Brickenkamps d2-test mäter koncentration, uppmärksamhet och processhastighet
- CFF – Critical Flicker Frequency – frekvensen där ett blinkande ljus uppfattas som konstant. Testet kallas ibland CFFT (Critical Flicker Fusion Test).
- CRT – Conditioned Reaction Time – Reaktionsstid mätt när man först ska bedöma om givet villkor är uppfyllt. (Exempelvis ska man reagera på ett visst stimulus, men om en grön lampa lyser i ett visst hörn ska man inte reagera alls.)
- MMSE – Svensk variant heter MMT (Mini-mental test) av Folstein och medarbetare
- Sternbergs test – Ett sifferminnestest
- Track test – Med ratt eller joystick följer man en krokig linje på en dataskärm – avvikelserna (storlek och duration) registreras
- Wiener Test System (WTS) – En samling av datoriserade intelligens- och kognitiva test

