

Verkeersongevallen en psychofarmaca: een Nederlandse case-controle-studie

Silvia Ravera *, Nienke van Rein, Johan J. de Gier en Lolkje T.W. de Jong-van den Berg

Basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: s.ravera@rug.nl.

KERNPUNTEN

Een case-controle-onderzoek toonde een significante associatie tussen verkeersongevallen en:

- gebruik van anxiolytica en SSRI's in het algemeen en in het bijzonder chronisch gebruik en gebruik door vrouwen;
- gebruik van anxiolytica door personen van 18 tot en met 29 jaar;
- gebruik van SSRI's door personen van 30 tot en met 59 jaar;
- gebruik van hypnotica met een middellange eliminatiehalfwaardetijd.

Inleiding

Rijden onder invloed van alcohol, drugs of geneesmiddelen veroorzaakt jaarlijks wereldwijd een groot aantal verkeersongevallen [1-6]. Alcoholgebruik is een belangrijke, goed onderzochte risicofactor [1-4], maar voor geneesmiddelen (uitgezonderd benzodiazepinen, sederende antidepressiva en opioïden) is een dergelijk risico minder eenduidig aangetoond [4, 5]. Epidemiologische studies tonen een positieve relatie tussen blootstelling aan psychotrope geneesmiddelen en het risico op een verkeersongeval [1-10]. Voor benzodiazepinen is deze associatie in een aanzienlijk aantal studies aangetoond [4, 5, 11-14], maar voor andere psychotrope geneesmiddelen is dat minder duidelijk gemaakt [3-5, 11]. Beperkingen in de gebruikte methodologie en in de beschikbaarheid van gegevens maken de bewijsvoering moeilijk. Bij antipsychotica, antidepressiva en anxiolytica stuiten we vooral op problemen met betrekking tot gebruikte doseringen, middelen van eerste dan wel tweede generatie, startende dan wel chronische gebruikers, en polyfarmacie [3-5, 7, 8, 11, 15-17].

In deze studie is de associatie tussen blootstelling aan verschillende psychofarmaca en het risico op een verkeersongeval nader onderzocht. In het bijzonder ging de aandacht uit naar factoren met invloed op de rijvaardigheid, zoals duur van de medicatie, halfwaardetijd, geslacht en leeftijd.

Methoden

Drie Nederlandse databases werden gebruikt in het onderzoek, dat de periode 2000-2007 omvatte. Het onderzoeksprotocol werd beoordeeld door de Medisch Ethische Toetsings Commissie van

ABSTRACT

Road traffic accidents and psychotropic medication use in The Netherlands: a case-control study

OBJECTIVE

To examine the association between the use of commonly prescribed psychotropic medications and road traffic accident risk.

DESIGN AND METHODS

A record-linkage database was used to perform a case-control study in The Netherlands. The data came from three sources: pharmacy prescription data, police traffic accident data and driving licence data. Cases were defined as drivers, who had a traffic accident that required medical assistance between 2000 and 2007. Controls were defined as adults, who had a driving licence and had no traffic accident during the study period. Four controls were matched for each case. The following psychotropic medicine groups were examined: antipsychotics, anxiolytics, hypnotics and sedatives, and antidepressants stratified in two groups: SSRIs and other antidepressants. Various variables, such as age, gender, medicine half-life and alcohol use, were considered for the analysis.

RESULTS

3,963 cases and 18,828 controls were included in the case-control analysis. A significant association was found between traffic accident risk and exposure to anxiolytics (OR 1.54, CI95 1.11-2.15) and SSRIs (OR 2.03, CI95 1.31-3.14). A statistically significant increased risk was also seen in chronic, female and young (18 to 29 years old) anxiolytics users, in chronic, female and middle-aged (30 to 59 years old) SSRI users, and in users of hypnotics with intermediate half-life.

CONCLUSIONS

The results of this study support previous findings and confirm that psychoactive medications can constitute a problem in traffic safety. Both health care providers and patients should be properly informed of the potential risks associated with the use of these medicines.

Ravera S, van Rein N, de Gier JJ, de Jong-van den Berg LTW. Verkeersongevallen en psychofarmaca: een Nederlandse case-controle-studie. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1239.

Dit artikel is een vertaalde versie van: Ravera S, van Rein N, de Gier JJ, de Jong-van den Berg LT. Road traffic accidents and psychotropic medication use in The Netherlands: a case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2011 sep;72(3):505-13.

het Universitair Medisch Centrum Groningen; er was geen WMO-goedkeuring noodzakelijk.

PHARMO is een database met aflevergegevens van openbaar apotheken, waarin de geanonimiseerde gegevens van meer dan drie miljoen patiënten zijn opgeslagen, waardoor een representatief beeld van de Nederlandse bevolking mogelijk is [18-20].

Geneesmiddelen zijn gecodeerd met het ATC-classificatiesysteem [21], terwijl ook de verstrekingsdatum, de voorgeschreven dosering en hoeveelheid, alsmede de gebruiksduur beschikbaar zijn. Met behulp van een uniek patiëntidentificatienummer (gekoppeld aan onder andere geboortedatum, initialen en geslacht) kunnen probabilistische koppelingen met andere databases tot stand worden gebracht [18].

De Dienst Verkeer en Scheepvaart (DVS) beschikt over een database waarin alle ongevallen zijn opgenomen waarbij interventie door de politie noodzakelijk is geweest [22]. Naast gegevens over de bestuurders (zoals initialen, leeftijd, geslacht) worden ook gegevens vastgelegd over de datum van het ongeval, dag van de week, uur van de dag, weersomstandigheden, alcoholgebruik en ernst van de verwondingen.

De Dienst Wegverkeer (RDW) beheert een database waarin alle gegevens van geregistreerde voertuigen, de eigenaren ervan (met rijbewijsnummer) en het kenteken worden vastgelegd [23].

Koppelingen van de drie databases werden tot stand gebracht door een zogenaamde *trusted third party*, onderdeel binnen het PHARMO Instituut, waardoor een volledige verantwoording over de toepassing van de privacyregels kon worden afgelegd. Het koppelingsproces geschiedde in twee fasen. Allereerst werden de databases van DVS en RDW gekoppeld via het rijbewijsnummer van de bij het ongeval betrokken bestuurders. Daarna werd deze dataset gekoppeld aan de PHARMO-database, waarbij gebruik is gemaakt van een veelgebruikte statistische methode die bekend staat als de *probabilistic record linkage technology* [24, 25].

Insluitings- en uitsluitingscriteria

Cases werden gedefinieerd als volwassenen (> 18 jaar) die als bestuurder betrokken waren bij een ongeval waarbij politie-interventie en medische hulp noodzakelijk waren en die plaatsvonden in de periode van 1 januari 2000 tot 31 december 2007. Alleen cases bij wie geen alcoholgebruik was vastgesteld, kwamen in aanmerking. Controles werden gedefinieerd als volwassenen (> 18 jaar), in het bezit van een rijbewijs, die in de betrokken periode niet betrokken waren bij een verkeersongeval. Aan iedere case werden vier controles gekoppeld, op grond van geslacht, leeftijd (binnen een vijfjaarsklasse) en postcode. Met behulp van de datum van het ongeval werd vanuit de PHARMO-database de complete medicatiehistorie van de controles opgevraagd.

Betrokken medicatie(gebruik)

De volgende psychofarmaca zijn in het onderzoek betrokken: antipsychotica (ATC-code N05A), anxiolytica (N05B), hypnotica/sedativa (N05C) en antidepressiva, onderverdeeld in selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en andere antidepressiva (niet-selectieve monoamineheropnameremmers, monoamine-oxidase-A-remmers en overige antidepressiva). Anxiolytica en hypnotica die behoren tot de benzodiazepinen werden onderverdeeld op basis van de eliminatiehalfwaardetijd (kort < 12 uur; middellang 12-24 uur; lang > 24 uur) [26].

Cases en controles werden beschouwd als blootgesteld aan de medicatie indien de medicatie een week voor de ongevalsdatum (indexdatum) werd gebruikt. De dag na de eerste verstrekingsdatum werd beschouwd als de start van een medicatie. In het geval dat een medicatie theoretisch zou zijn beëindigd twee dagen voor de indexdatum, werd nog steeds aangenomen dat de betrokken patiënt was blootgesteld. Medicatie die op de dag van het ongeval werd verstrekt, telde niet mee.

Een bestuurder die de week voor de indexdatum was blootgesteld, maar korter dan twee weken voor het ongeval was gestart met de medicatie (die in de zes maanden daarvoor niet mocht zijn afgeleverd), werd als een startende gebruiker beschouwd. Iemand werd als een chronische gebruiker beschouwd indien deze zowel in de week voor het ongeval als in de zes maanden daarvoor was blootgesteld aan de medicatie. Monotherapie werd gedefinieerd als het gebruik van slechts één van de betrokken psychofarmaca en combinatiegebruik als het gebruik van ten minste twee geneesmiddelen uit de genoemde groepen.

Statistische analyses

Statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS (SPSS 16.0 voor Windows).

Beschrijvende statistiek werd gebruikt voor ongevals- en demografische karakteristieken van de cases en de controles. Logistische regressieanalyse werd toegepast om de *odds ratios* (OR's) te berekenen van het betrokken zijn bij een verkeersongeval tijdens blootstelling aan de betrokken medicatie. De case- of controlestatus was de afhankelijke variabele. De analyse was gericht op de kans op blootstelling aan de betrokken medicatie bij cases en controles. Karakteristieken van bestuurder en medicatie werden onderverdeeld naar type gebruiker, geslacht, leeftijd en type medicatie. OR's werden gecorrigeerd voor combinatiegebruik, omdat bekend is dat die de kans op een ongeval vergroot [11, 14, 20]. Om significante verschillen vast te stellen werden 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95) gehanteerd.

Resultaten

Gegevens van 3,963 cases en 18,828 controles werden in de analyses betrokken. 821 cases werden uitgesloten, omdat ze in de ongevalsdatabank waren opgenomen met positieve ($n = 485$) of onbekende uitslagen voor alcoholgebruik ($n = 336$). Tweederde van de cases (62,5%) was man. Onder de cases (mannen en vrouwen) was 28,7% jonger dan 30 jaar, 53,9% tussen 30 en 60 jaar en 17,4% ouder dan 60 jaar.

Tabel 1 geeft een overzicht van de ongevalskarakteristieken. Het is duidelijk dat alle ongevallen gelijk verdeeld waren over de seizoenen en meestal plaatsvonden op werkdagen overdag, met name tussen 13:00 en 19:00 uur. De meeste bij een ongeval betrokken bestuurders hadden medische hulp in het ziekenhuis nodig.

237 cases en 967 controles waren blootgesteld aan monotherapie van een van de onderzochte middelen, en 76 cases en 236 controles aan combinatietherapie.

Tabel 2 geeft een overzicht van de blootstelling aan de betrokken medicaties bij de cases en de controles. Anxiolytica werden het vaakst aangetroffen, gevolgd door de SSRI's en hypnotica/sedativa. Ook de niet-gecorrigeerde en gecorrigeerde OR's zijn

TABEL 1
Ongevalsekarakteristieken (cases)

(N = 3.963)	N (%)
Seizoen	
• winter	963 (24,3)
• lente	1019 (25,7)
• zomer	881 (22,2)
• herfst	1100 (27,8)
Weer	
• droog	3199 (80,7)
• regen	635 (16,0)
• sneeuw/hagel	49 (1,2)
• mist	52 (1,3)
• harde wind	3 (0,1)
• onbekend	25 (0,6)
Week/weekend	
• week	3044 (76,8)
• weekend	919 (23,2)
Tijd	
• 01:00-07:00 uur	249 (6,3)
• 07:00-13:00 uur	1245 (31,4)
• 13:00-19:00 uur	1803 (45,5)
• 19:00-01:00 uur	666 (16,8)
Licht	
• daglicht	2865 (72,3)
• donker	872 (22,0)
• dageraad	226 (5,7)
Ernst	
• dodelijk	24 (0,6)
• ernstig gewond (ziekenhuisopname > 24 uur)	1365 (34,4)
• matig gewond (spoedeisende hulp of ziekenhuisopname < 24 uur)	1486 (37,5)
• licht gewond (behandeld op plaats ongeval)	1088 (27,5)

weergegeven, onderverdeeld naar type gebruiker, geslacht en leeftijd. Een significante associatie voor betrokkenheid bij een verkeersongeval werd waargenomen bij gebruik van anxiolytica en SSRI's. Ook vrouwelijke gebruikers van anxiolytica en SSRI's waren relatief vaak betrokken bij een ongeval, evenals jonge anxiolyticagebruikers en SSRI-gebruikers van middelbare leeftijd.

Tabel 3 geeft de OR's weer voor de verschillende groepen benzodiazepinen. Alleen voor de benzodiazepinen met een middellange halfwaardetijd werd een significante associatie met een verhoogd ongevalsrisico vastgesteld.

Beschouwing

Deze studie toont aan dat gebruikers van psychofarmaca blootstaan aan een verhoogd risico op een verkeersongeval. Met name voor anxiolytica en antidepressiva bleken deze associaties statistisch significant. Het risico was vooral verhoogd bij chronische SSRI-gebruikers, gebruikers van slaapmiddelen met een middellange halfwaardetijd, vrouwelijke gebruikers van anxiolytica en

SSRI's, jonge gebruikers van anxiolytica en SSRI-gebruikers tussen 30 en 60 jaar.

Een niet verwacht resultaat was de significante associatie tussen SSRI-gebruik en ongevalsrisico (gecorrigeerde OR 2,03; BI95 1,31-3,14). Alhoewel dit resultaat niet strookt met diverse studies waarin geen verhoogd risico kon worden vastgesteld [4, 5, 7, 8, 11, 27], blijkt het wel overeen te stemmen met onderzoeken van Rapoport e.a. en van Hooper e.a., al hadden die specifieke patiëntenpopulaties in hun onderzoek betrokken (respectievelijk patiënten met dementie en militairen) [28, 29]. Onze resultaten zijn ook in overeenstemming met bevindingen van Orriols e.a., die overigens alle psychoanaleptica in hun analyses hadden betrokken [10]. Een verklaring voor onze bevindingen zou kunnen zijn dat een deel van de ongevallen kan zijn veroorzaakt door intentioneel risicovol gedrag (bijvoorbeeld suïcidaal gedrag onder invloed van antidepressiva) [30, 31] of door een gemiste diagnose of inadequate behandeling van een depressie [32-34]. Depressie kan ook zelf een negatief effect hebben op de rijvaardigheid, door bijvoorbeeld verwarring, slecht concentratievermogen en cognitief disfunctioneren [28, 35-37], nog afgezien van de comorbiditeit met andere (psychiatrische) aandoeningen die dikwijls voorkomen naast een depressie en die de rijvaardigheid ook negatief kunnen beïnvloeden [38]. Een andere verklaring is wellicht dat de bijwerkingen van een bepaalde SSRI verantwoordelijk zijn voor de verhoogde risico-associatie [8]. Maar het is ook mogelijk dat therapieontrouw, die dikwijls wordt waargenomen bij depressieve patiënten, het therapeutisch effect van de medicatie tenietdoet, waardoor men minder rijgeschikt is [39, 40]. Verder valt te overwegen dat patiënten, in de wetenschap dat SSRI's relatief veilig zijn in het verkeer, meer geneigd zijn om aan het verkeer deel te nemen onder invloed van rijgevaarlijke geneesmiddelen en zich zo blootstellen aan een verhoogd risico op een ongeval.

Enigszins verrassend was de bevinding dat de kans op een verkeersongeval niet zo sterk was geassocieerd met het gebruik van anxiolytica (gecorrigeerde OR 1,54; BI95 1,11-2,15) en van hypnotica/sedativa (gecorrigeerde OR 1,39; BI95 0,94-2,07; niet significant), terwijl dit toch groepen zijn die bekend staan om hun beïnvloeding van de rijvaardigheid. [4, 5, 7, 8, 11-13]. Wellicht kan de verklaring liggen in het subtherapeutisch gebruik van dergelijke middelen, wat het risico verlaagt [41]. Maar het kan ook zijn dat de gebruikers van deze middelen wel gevolg geven aan de adviezen van hun zorgverleners om niet aan het verkeer deel te nemen en daardoor minder blootgesteld zijn aan de risico's in het verkeer [42].

Iets waarover in de literatuur weinig is te vinden, is onze bevinding dat chronisch SSRI-gebruik significant is geassocieerd met een vergrote betrokkenheid bij verkeersongevallen (gecorrigeerde OR 2,06; BI95 1,30-3,26). Depressieve (rest)symptomen of het onvolgende werkzaam zijn van de medicatie kan hierbij een rol hebben gespeeld [27, 43].

De positieve associatie tussen slaapmiddelen met middellange of lange halfwaardetijd en de kans op verkeersongevallen is in de literatuur eerder beschreven en is te verklaren door cumulatief tijdens gebruik, waardoor meer sedatie kan optreden [7, 8, 12, 44-48].

Het onderzoek kent een aantal beperkingen. Allereerst zijn de

TABEL 2

Blootstelling aan psychofarmaca (3.963 cases en 18.828 controles), onderverdeeld naar type gebruiker, geslacht en leeftijd

Geneesmiddelgroep	Cases (blootgesteld) (%)	Controles (blootgesteld) (%)	Niet-gecorrigeerde OR (BI95)	Gecorrigeerde OR (BI95) [□]
Antipsychotica				
Alle gebruikers	20 (0,50)	96 (0,51)	1,01 (0,62-1,63)	1,31 (0,71-2,42)
Nieuwe gebruikers	1 (0,03)	3 (0,02)	1,61 (0,17-15,48)	1,61 (0,17-15,48)
Chronische gebruikers	19 (0,48)	93 (0,49)	0,99 (0,60-1,62)	1,29 (0,68-2,44)
Man	12 (0,30)	63 (0,33)	0,92 (0,50-1,71)	1,00 (0,41-2,41)
Vrouw	8 (0,20)	33 (0,18)	1,17 (0,54-2,54)	1,78 (0,75-4,24)
< 30 jaar	3 (0,08)	19 (0,10)	0,76 (0,23-2,58)	2,41 (0,60-9,66)
30-60 jaar	15 (0,38)	63 (0,33)	1,15 (0,65-2,02)	1,32 (0,63-2,75)
> 60 jaar	2 (0,05)	14 (0,07)	0,69 (0,16-3,04)	0,54 (0,10-4,24)
Anxiolytica				
Alle gebruikers	94 (2,37)	310 (1,65)	1,46 (1,16-1,85) [◇]	1,54 (1,11-2,15) [◇]
Nieuwe gebruikers	15 (0,38)	41 (0,22)	1,77 (0,98-3,20)	1,81 (0,71-4,63)
Chronische gebruikers	79 (1,99)	269 (1,43)	1,41 (1,01-1,83) [◇]	1,51 (1,06-2,16) [◇]
Man	49 (1,24)	162 (0,86)	1,46 (1,06-2,01) [◇]	1,22 (0,74-2,03)
Vrouw	45 (1,14)	148 (0,79)	1,47 (1,05-2,05) [◇]	1,89 (1,21-2,95) [◇]
< 30 jaar	8 (0,20)	19 (0,10)	2,03 (0,89-4,65)	4,02 (1,23-13,19) [◇]
30-60 jaar	58 (1,46)	185 (0,98)	1,51 (1,12-2,04) [◇]	1,51 (1,00-2,28)
> 60 jaar	28 (0,71)	106 (0,56)	1,28 (0,84-1,94)	1,27 (0,65-2,46)
Hypnotica/sedativa				
Alle gebruikers	76 (1,92)	273 (1,45)	1,34 (1,04-1,74) [◇]	1,39 (0,94-2,07)
Nieuwe gebruikers	6 (0,15)	21 (0,11)	1,38 (0,56-3,42)	2,76 (0,81-9,43)
Chronische gebruikers	70 (1,77)	252 (1,34)	1,34 (1,03-1,75) [◇]	1,30 (0,86-1,98)
Man	33 (0,83)	142 (0,75)	1,12 (0,77-1,64)	1,21 (0,64-2,28)
Vrouw	43 (1,09)	131 (0,70)	1,59 (1,12-2,24) [◇]	1,53 (0,93-2,54)
< 30 jaar	2 (0,05)	11 (0,06)	0,88 (0,20-3,96)	0,97 (0,11-8,27)
30-60 jaar	33 (0,83)	123 (0,65)	1,30 (0,88-1,91)	1,40 (0,83-2,37)
> 60 jaar	41 (1,03)	139 (0,74)	1,42 (1,00-2,02)	1,43 (0,77-2,65)
SSRI's				
Alle gebruikers	92 (2,32)	252 (1,34)	1,76 (1,38-2,24) [◇]	2,03 (1,31-3,14) [◇]
Nieuwe gebruikers	7 (0,18)	16 (0,08)	2,11 (0,87-5,14)	1,81 (0,48-6,83)
Chronische gebruikers	85 (2,14)	236 (1,25)	1,74 (1,35-2,23) [◇]	2,06 (1,30-3,26) [◇]
Man	40 (1,01)	122 (0,65)	1,58 (1,11-2,27) [◇]	1,46 (0,72-2,97)
Vrouw	52 (1,31)	130 (0,69)	1,93 (1,40-2,67) [◇]	2,55 (1,46-4,45) [◇]
< 30 jaar	16 (0,40)	30 (0,16)	2,58 (1,40-4,73) [◇]	3,02 (0,99-9,23)
30-60 jaar	57 (1,44)	183 (0,97)	1,50 (1,12-2,03) [◇]	1,74 (1,01-2,98) [◇]
> 60 jaar	19 (0,48)	39 (0,21)	2,35 (1,36-4,08) [◇]	2,63 (0,97-7,13)
Overige antidepressiva				
Alle gebruikers	40 (1,01)	146 (0,78)	1,32 (0,93-1,88)	1,45 (0,81-2,58)
Nieuwe gebruikers	3 (0,08)	7 (0,04)	2,07 (0,54-8,00)	2,41 (0,22-26,63)
Chronische gebruikers	37 (0,93)	139 (0,74)	1,29 (0,89-1,85)	1,41 (0,78-2,56)
Man	16 (0,40)	66 (0,35)	1,17 (0,68-2,02)	1,61 (0,72-3,59)
Vrouw	24 (0,61)	80 (0,42)	1,45 (0,92-2,29)	1,30 (0,56-3,00)
< 30 jaar	2 (0,05)	13 (0,07)	0,74 (0,17-3,29)	4,83 (0,32-77,21)
30-60 jaar	28 (0,71)	95 (0,50)	1,42 (0,93-2,17)	1,48 (0,75-2,90)
> 60 jaar	10 (0,25)	38 (0,20)	1,27 (0,63-2,55)	1,11 (0,32-3,91)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: odds ratio.

□ OR's zijn gecorrigeerd voor gecombineerd gebruik.

◇ Statistisch significante associatie.

TABEL 3

Niet-gecorrigeerde en gecorrigeerde OR's voor twee verschillende groepen benzodiazepinen, onderverdeeld naar halfwaardetijd

Benzodiazepinegroep	Cases (blootgesteld) (%)	Controles (blootgesteld) (%)	Niet-gecorrigeerde OR (BI95)	Gecorrigeerde OR (BI95) [□]
Anxiolytica				
Korte halfwaardetijd	0	0	–	–
Middellange halfwaardetijd	42 (1,06)	222 (1,18)	0,91 (0,66-1,27)	1,13 (0,73-1,75)
Lange halfwaardetijd	26 (0,66)	84 (0,45)	1,50 (0,96-2,32)	1,57 (0,82-3,01)
Hypnotica				
Korte halfwaardetijd	20 (0,50)	128 (0,68)	0,75 (0,47-1,21)	0,79 (0,39-1,60)
Middellange halfwaardetijd	6 (0,15)	4 (0,02)	7,24 (2,04-25,68) [◇]	6,44 (1,44-28,78) [◇]
Lange halfwaardetijd	31 (0,78)	138 (0,73)	1,10 (0,73-1,60)	1,42 (0,80-2,53)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: odds ratio.
[□] OR's zijn gecorrigeerd voor gecombineerd gebruik.
[◇] Statistisch significante associatie.

gegevens in de PHARMO-database gebaseerd op apotheekgegevens over verstrekte medicatie. Het kan zijn dat bestuurders een afwijkend gebruik hebben gekozen, bijvoorbeeld minder dan was voorgeschreven. De doseringen die werden gebruikt waren in de regel laag tot normaal te noemen. Effecten van hoge doseringen, die in de regel de risico's op een ongeval vergroten, zijn daardoor niet onderzocht [12, 44, 49]. Vervolgens is bij ons onderzoek geen informatie betrokken over recent in het ziekenhuis verstrekte dan wel toegediende medicatie of zelfzorgmiddelen, terwijl daarvan wel een nadelig effect op de rijvaardigheid mogelijk is. Er was ook geen informatie beschikbaar over de redenen van psychofarmacagebruik of andere aandoeningen, wat onze resultaten kan hebben beïnvloed [5, 13, 47]. Hoewel is aangenomen dat de cases en controles regelmatig een auto bestuurden, is daarover niets meer bekend dan dat men in het bezit was van een rijbewijs. Onbekend zijn het aantal kilometers per jaar, de rol van risicozoekend gedrag (eventueel onder invloed van drugs, alcoholgebruik bij de controles, te hard rijden), algemene rijervaring en rijgewoontes die men aanneemt tijdens het gebruik van medicatie, welke een effect kunnen hebben op de risico's op een verkeersongeval [29]. Ondanks deze beperkingen is het onderzoek wel een *matched case-control study* over een voldoende lange onderzoeksperiode, waarin een representatieve steekproef kon worden betrokken van de populatie bestuurders die geneesmiddelen gebruiken, waarbij gebruik is gemaakt van betrouwbare bronnen. Ook het uitsluiten van alcoholgebruik in de cases maakt de beoordeling van de geneesmiddeleffecten duidelijker, hoewel een onderschatting van de effecten mogelijk is, omdat alcoholgebruik bij de controles niet kan worden uitgesloten. Concluderend kan worden opgemerkt dat de resultaten van deze studie de bevindingen van een recente Franse studie hebben bevestigd [10]. Psychotrope medicatie kan een aanzienlijk risico opleveren voor gebruikers ervan die aan het verkeer deelnemen. De resultaten onderstrepen de noodzaak om bij de start van een

medicatie goed uit te leggen wat het voor een patiënt betekent om onder invloed van medicatie aan het verkeer deel te nemen. Naast een duidelijk advies over de factoren die in een individuele situatie een rol spelen (comedicatie, moment van inname voor de nacht of in de ochtend, gebruikte doseringen en dergelijke) is het eveneens van belang erop te wijzen, dat onder omstandigheden níét rijden een juist advies is. Meer aandacht is ook noodzakelijk voor de evaluatie van de effecten die men tijdens het gebruik van rijgevaarlijke geneesmiddelen waarneemt in het dagelijks leven, en die kunnen wijzen op een nadelig effect op het functioneren in het verkeer. Individueel maatwerk is een noodzaak, rekening houdend met de behoeften van de patiënt die aan het verkeer wenst deel te nemen.

Dit onderzoek maakte deel uit van het project 'Driving under Influence of Drugs, Alcohol and Medicines' (DRUID), gefinancierd door de Europese Commissie (EU 6th Framework Programme; Project No. TREN-05-FP6TR-S07.61320-518404-DRUID). De tekst van dit artikel geeft uitsluitend de meningen van de auteurs weer. De Europese Commissie is niet aan te spreken op de gevolgen die door het gebruik van de informatie in dit artikel kunnen optreden. Het onderzoek is tot stand gekomen met medewerking van de volgende personen (in alfabetische volgorde genoemd), aan wie de auteurs veel dank verschuldigd zijn: Jens Bos, Janneke Jentink (MSc) en Sipke T. Visser (MSc) (Rijksuniversiteit Groningen, Basiseenheid Farmaco-epidemiologie en Farmaco-economie); Johan Boxma (RDW, Veendam); Peter M. Mak (DVS, Delft); Mark Tinga (PhD) (PHARMO Instituut, Utrecht).

LITERATUUR

- 1 Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, et al. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev*. 2004 mrt;36(2):239-48.
- 2 Fitness to drive. European Commission. http://ec.europa.eu/transport/road_safety/topics/behaviour/fitness_to_drive/index_en.htm. Geraadpleegd 2010 okt 15.
- 3 Canadian Traffic Injury Research Foundation, Palmer SA. Drug and driving: a compendium of research studies. Department of Justice, Canada. www.justice.gc.ca/eng/pi/rs/rep-rap/2006/rr06_8/pi.html. Geraadpleegd 2010 okt 15.

- 4 Walsh JM, de Gier JJ, Christopherson AS, Verstraete AG. Drugs and driving. *Traffic Inj Prev.* 2004 sep;5(3):241-53.
- 5 Orriols L, Salmi LR, Philip P, et al. The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 aug;18(8):647-58.
- 6 del Río MC, Gómez J, Sancho M, Alvarez FJ. Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. *Forensic Sci Int.* 2002 jun 25;127(1-2):63-70.
- 7 Raes E, van den Neste T, Verstraete AG. Drug use, impaired driving and traffic accidents. Lissabon: European monitoring centre for drugs and drug addiction; 2008. www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_65871_EN_Insight8.pdf. Geraadpleegd 2010 okt 15.
- 8 Gemmill C, Moran R, Crowley J, Courtney R, Wiessing L. Literature review on the relation between drug use, impaired driving and traffic accidents. Lissabon: European monitoring centre for drugs and drug addiction; 1999. www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_65261_EN_EMCDDA%20Literature%20review%20on%20the%20relation%20between%20drug%20use,%20impaired%20driving%20and%20traffic%20accidents.pdf. Geraadpleegd 2010 okt 19.
- 9 Rijden onder invloed. *Pharm Weekbl.* 2009;144(26):18.
- 10 Orriols L, Delorme B, Gadegebku B, et al. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med.* 2010 nov 16;7(11):e1000366.
- 11 Drummer OH. The role of drugs in road safety. *Aust Prescr.* 2008;31:33-5.
- 12 Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998 okt 24;352(9137):1331-6.
- 13 Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2007 aug;17(8):597-602.
- 14 Movig KLL, Mathijssen MPM, Nagel PHA, et al. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev.* 2004 jul;36(4):631-6.
- 15 Berghaus G, Hilgers RD. Measurement and methods to determine driving ability. In: Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ, red. *Drugs, driving and traffic safety.* Basel: Birkhäuser; 2009. p. 59-74.
- 16 Houwing S, Mathijssen R, Brookhuis KA. Case-control studies. In: Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ, red. *Drugs, driving and traffic safety.* Basel: Birkhäuser; 2009. p. 107-20.
- 17 Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Mørland 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 jul;69(7):1099-103.
- 18 PHARMO Institute for Drug Outcomes Research. www.pharmo.nl. Geraadpleegd 2010 okt 6.
- 19 Kalverdijsk LJ, Tobi H, van den Berg PB, et al. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv.* 2008 mei;59(5):554-60.
- 20 Ravera S, Visser ST, de Gier JJ, de Jong-van den Berg LTW. Prevalence, cumulative incidence, monotherapy and combination therapy, and treatment duration of frequently prescribed psychoactive medications in the Netherlands: retrospective database analysis for the years 2000 to 2005. *Clin Ther.* 2010 dec;32(14):2457-66.
- 21 ATC/DDD Index 2010. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2010. www.whocc.no/atc_ddd_index/. Geraadpleegd 2010 okt 6.
- 22 Dienst Verkeer en Scheepvaart. www.rijkswaterstaat.nl/over_ons/adres-sen_en_diensten/landelijkdienstendienst_verkeer_en_scheepvaart/. Geraadpleegd 2010 okt 12.
- 23 RDW. www.rdw.nl/nl/particulier/Pages/default.aspx. Geraadpleegd 2010 okt 12.
- 24 van Herk-Sukel MPP, van de Poll-Franse LV, Lemmens VEPP, et al. New opportunities for drug outcomes research in cancer patients: the linkage of the Eindhoven Cancer Registry and the PHARMO Record Linkage System. *Eur J Cancer.* 2010 jan;46(2):395-404.
- 25 Herings RMC. PHARMO: a record linkage system for postmarketing surveillance of prescription drugs in the Netherlands [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 1993.
- 26 Trevor AJ, Way WL. Sedative-hypnotic drugs. In: Katzung BG, red. *Basic and clinical pharmacology.* 6e ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2001. p. 364-81.
- 27 Verster JC, Ramaekers JG. Antidepressants and traffic safety. In: Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ, red. *Drugs, driving and traffic safety.* Basel: Birkhäuser; 2009. p. 307-14.
- 28 Rapoport MJ, Herrmann N, Molnar F, et al. Psychotropic medications and motor vehicle collisions in patients with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2008 okt;56(10):1968-70.
- 29 Hooper TI, DeBakey SF, Pearse L, Pratt S, Hoffman KJ. The use of electronic pharmacy data to investigate prescribed medications and fatal motor vehicle crashes in a military population, 2002-2006. *Accid Anal Prev.* 2010 jan;42(1):261-8.
- 30 Hampton T. Suicide caution stamped on antidepressants. *JAMA.* 2004 mei 5;291(17):2060-1.
- 31 Teicher MH, Glod CA, Cole JO. Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf.* 1993 mrt;8(3):186-212.
- 32 Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR fourth edition (text revision). Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- 33 Wessely S, Kerwin R. Suicide risk and the SSRIs. *JAMA.* 2004 jul 21;292(3):379-81.
- 34 Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol.* 1997 nov;7(8):568-74.
- 35 Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology.* 1994 nov;5(6):591-8.
- 36 Riche C, Caulin C, Caron J, et al. Medicinal products and driving. March 2009 update. Saint-Denis: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e5f2e48d5344bcfef6ca865ac63e7c3d.pdf. Geraadpleegd 2010 okt 15.
- 37 Rapoport MJ, Baniña MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs.* 2007;21(6):503-19.
- 38 Noël PH, Williams JW Jr, Unützer J, et al. Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being. *Ann Fam Med.* 2004 nov-dec;2(6):555-62.
- 39 Hansen HV, Kessing LV. Adherence to antidepressant treatment. *Expert Rev Neurother.* 2007 jan;7(1):57-62.
- 40 Bulloch AG, Patten SB. Non-adherence with psychotropic medications in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010 jan;45(1):47-56.
- 41 Sitsen A, red. *Farmacotherapeutisch kompas.* Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 2010 okt 15.
- 42 de Gier JJ, Alvarez FJ, Mercier-Guyon C, Verstraete AG. Prescribing and dispensing guidelines for medicinal drugs affecting driving performance. In: Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ, red. *Drugs, driving and traffic safety.* Basel: Birkhäuser; 2009. p. 121-34.
- 43 Wingan M, Ramaekers JG, Schmitt JA. Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 sep;188(1):84-91.
- 44 Verster JC, Mets MAJ, Leufkens TRM, Vermeeren A. Insomnia, hypnotic drugs and traffic safety. In: Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ, red. *Drugs, driving and traffic safety.* Basel: Birkhäuser; 2009. p. 233-44.
- 45 Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 1997 jul 2;278(1):27-31.
- 46 Neutel I. Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13:115-23.
- 47 Dubois S, Bédard M, Weaver B. The impact of benzodiazepines on safe driving. *Traffic Inj Prev.* 2008 okt;9(5):404-13.
- 48 van Laar MW, Volkerts ER. Driving and benzodiazepine use – Evidence that they do not mix. *CNS Drugs.* 1998;10:383-96.
- 49 Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J. Clinical impairment of benzodiazepines – relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 68(2):131-41.