

Rapport fra referansegruppe januar 2015

# Revidering av «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.»

Vurdering av eksisterende faste grenser og  
forslag til faste grenser for flere stoffer



SAMFERDSELSDEPARTEMETET

Rapport fra referansegruppe januar 2015

# Revidering av «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.»

Vurdering av eksisterende faste grenser og  
forslag til faste grenser for flere stoffer



SAMFERDSELSDEPARTEMENTET



## **Forord**

Vi framlegger herved vår rapport «Revidering av forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.». Rapportens formål er å gi Samferdselsdepartementet et faglig grunnlag for å kunne revidere de eksisterende straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser for andre stoffer enn alkohol, hjemlet i vegtrafikkloven § 22, samt vurdere om det skal innføres slike grenser for flere stoffer.

Bakgrunnen for oppnevnelsen av referansegruppen er omtalt i kapittel 3. Referansegruppen og dens mandat er presentert i kapittel 4.

Referansegruppen anbefaler at Samferdselsdepartementet sender rapporten på høring til berørte instanser.

Rapporten er enstemmig.

Oslo, januar 2015

Vigdis Vindenes

Leder

Trond Aamo

Cato Innerdal

Grete Mathisrud

Jørg Mørland

Oppdragsgiver

Bettina Riedel

Lars Slørdal

Maren Cecilie Strand

Sekretær

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	1
1. Sammendrag .....	5
2. Summary .....	6
3. Bakgrunn .....	7
4. Referansegruppens mandat m.v.....	8
4.1. Referansegruppens forståelse og avgrensning av mandatet.....	8
4.2. Referansegruppens sammensetning .....	9
4.3. Referansegruppens medlemmer og arbeidsmåte .....	10
4.3.1. Referansegruppens medlemmer .....	10
4.3.2. Referansegruppens arbeidsmåte.....	11
5. Forkortelser og definisjoner.....	12
6. Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) sin erfaring og praksis «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.» .....	13
6.1. Referansegruppens kommentarer til Nasjonalt folkehelseinstitutts erfaringer og praksis med forskriften .....	15
6.1.1. Sentralstimulerende stoffer og samtidig bruk av flere stoffer omtalt i forskriften.....	15
6.1.2. Forskrivning og behovsbruk.....	15
7. Om de ulike stoffene og prinsipper for å foreslå faste grenser .....	17
7.1. Prinsippene for å fastsette faste grenser.....	17
7.1.1. Ekvivalensprinsipp.....	18
7.2. Vurdering av stoffer med faste grenser .....	18
7.2.1. Benzodiazepiner og z-hypnotika.....	19
7.2.2. Tetrahydrocannabinol (THC).....	19
7.2.3. Gammahydroksybutyrat (GHB).....	19
7.2.4. Hallusinogener .....	19
7.2.4.1. Ketamin.....	20
7.2.4.2. Lysergsyredietylamin (LSD).....	20
7.2.5. Opioider .....	20
7.2.5.1. Buprenorfin .....	20
7.2.5.2. Metadon .....	21
7.2.5.3. Morfin .....	22
7.2.6. Sentralstimulerende stoffer.....	22
7.2.6.1. Amfetamin/metamfetamin .....	22

7.2.6.2.	Kokain .....	23
7.2.6.3.	Metylendioksymetamfamin (MDMA) .....	23
7.3.	Vurdering av faste grenser for flere trafikkfarlig stoffer.....	24
7.3.1.	Benzodiazepiner.....	24
7.3.1.1.	Bromazepam.....	24
7.3.1.2.	Desmetyl diazepam .....	25
7.3.1.3.	Etizolam .....	26
7.3.1.4.	Klobazam.....	26
7.3.1.5.	Lorazepam .....	26
7.3.1.6.	Triazolam .....	27
7.3.2.	Opioider .....	28
7.3.2.1.	Kodein .....	28
7.3.2.2.	Oksykodon .....	28
7.3.2.3.	Tramadol .....	29
7.3.3.	Andre.....	30
7.3.3.1.	Pregabalin .....	30
7.3.3.2.	Metylfenidat .....	31
7.3.4.	Nye psykoaktive stoffer og syntetiske cannabinoider .....	31
8.	Summering av stoffkonsentrasjoner.....	33
8.1.	Summering av benzodiazepiner.....	33
8.2.	Summering av opioider.....	34
8.3.	Alkohol og benzodiazepiner.....	34
8.4.	Alkohol og cannabis .....	34
8.5.	Alkohol og GHB .....	34
8.6.	Stoff i lave konsentrasjoner .....	35
9.	Tilbakemelding fra fagmiljøene i Norge og Norden.....	36
9.1.	Referansegruppens kommentarer til de faglige tilbakemeldingene .....	37
10.	Oppfølging.....	38
11.	Tabeller .....	39
Tabell 1	Forslag til straffbarhetsgrenser og straffeutmålingsgrenser .....	39
Tabell 2	Rusdose og tilhørende maksimale konsentrasjon for stoffer med eksisterende faste grenser – og forslag til flere stoffer og tilhørende grenser .....	40
Tabell 3	Omregningsfaktorer for ulike benzodiazepiner for å komme fram til diazepamekvivalenter.....	41
Tabell 4	Omregningsfaktorer for ulike opioider for å komme fram til morfinekvivalenter.....	42

12. Vedlegg.....	43
12.1. Vedlegg 1: Oversikt over stoff påvist i blod fra førere mistenkt for ruspåvirket kjøring ved FHI i perioden 2012-2013.....	43
12.2. Vedlegg 2: Spørsmål om deltagelse i referansegruppen ble sendt til følgende kliniske farmakologiske fagmiljøer ved leder .....	44
12.3. Vedlegg 3: Referansegruppens rapport er sendt til faglig vurdering til følgende kliniske farmakologiske fagmiljø ved leder.....	45
13. Referanser .....	46

## **1. Sammendrag**

Den 1. februar 2012 trådte «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.» i kraft. Det ble fastsatt straffbarhetsgrenser (konsentrasjoner i blod svarende til en blodalkoholkonsentrasiøn på 0,2 promille) for 20 rusgivende stoffer samt straffeutmålingsgrenser for 13 av stoffene. Håndteringen av trafikksaker hvor disse stoffene ble påvist i blodprøver ble tilpasset bestemmelsene som gjelder for alkohol. Fra februar 2012 kunne analyseresultater alene legges til grunn både for å avgjøre straffbarhet og straffeutmåling.

Referansegruppen som ble oppnevnt av Samferdselsdepartementet i 2014 har gjort oppdaterte litteratursøk for stoffer der det allerede foreligger slike grenser. Med utgangspunkt i tilgjengelig litteratur er det foreslått innført straffeutmålingsgrenser for metadon og buprenorfin. Straffbarhetsgrensen for buprenorfin er foreslått senket, straffbarhetsgrensen for MDMA hevet, mens de øvrige eksisterende grensene foreslås holdt uendret. Det foreslås faste grenser for oksykodon og seks nye benzodiazepiner (bromazepam, etizolam, klobazam, triazolam, lorazepam, desmetyldiazepam).

Siden forskjellige benzodiazepiner har svært like virkninger er det foreslått at konsentrasjoner av benzodiazepiner kan summeres ved hjelp av omregning til diazepamekvivalenter. På samme måte foreslås det at noen opioider kan summeres ved hjelp av omregning til morfinekvivalenter.

Det er ikke foreslått grenser for ytterligere stoffer i denne omgang på grunn av manglende kunnskap om effekter og deres sammenheng med gitte stoffkonsentrasjoner i blod. Dette gjelder for eksempel de syntetiske cannabinoidene og andre nye psykoaktive stoffer.

## **2. Summary**

From February 1st of 2012, impairment limits, representing drug concentrations in whole blood corresponding to a degree of impairment comparable to blood alcohol concentrations (BACs) of 0.02%, were established for 20 psychotropic drugs. Limits for graded sanctions, representing drug concentrations in blood corresponding to impairments comparable to BACs of 0.05% and 0.12%, respectively, were defined for 13 of the 20 substances. Such limits enable the court to meter out sanctions based solely on the measured drug concentrations, thus reducing the need for expert witness statements, similar to previously established procedures for cases involving alcohol.

The reference group, which was appointed by the Ministry of Transport and Communications in 2014, has performed updated literature searches for all of the drugs with legislative limits. Limits for graded sanctions are now suggested for methadone and buprenorphine. A decrease in the per se limit corresponding to 0.02% (BAC) is suggested for buprenorphine, and an increase is suggested for the 0.02% (BAC) limit for MDMA. For the remaining drugs, available data indicate that legislative limits should not be modified. The implementation of legislative limits for oxycodone and six additional benzodiazepines (bromazepam, etizolam, clobazam, triazolam, lorazepam, and N-desmethyldiazepam) is suggested.

Due to different benzodiazepines having similar effects, it is proposed that different blood benzodiazepine concentrations should be summarized in cases where more than one benzodiazepine is present. Similarly, it is proposed that blood concentrations of selected drugs belonging to the opioid class can be summarized.

Legal limits for additional drugs are not proposed, due to lack of knowledge on effects and the effects' relationship with drug concentrations in blood, as is the case for synthetic cannabinoids and other new psychoactive substances.

### **3. Bakgrunn**

Fra 1. februar 2012 ble det iverksatt en rekke endringer i vegtrafikkloven relatert til ruspåvirket kjøring. Forskrift 20. januar 2012 nr. 85 om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m. (heretter omtalt som «forskriften») trådte i kraft fra samme tidspunkt. Tidligere hadde sakkyndige vurdert førerens påvirkningsgrad med utgangspunkt i analysefunn i blod og resultater fra en legeundersøkelse utført for å avdekke ruspåvirkning. Fra februar 2012 kunne domstolene legge til grunn analyseresultater alene ved straffeutmåling. Det ble fastsatt straffbarhetsgrenser (konsentrasjoner i fullblod) for 20 rusgivende stoffer og tilsvarende straffeutmålingsgrenser for 13 av disse stoffene. Dette innebar enklere og raskere behandling av disse sakene, og håndteringen ble tilpasset allerede gjeldende bestemmelser for alkohol.

Siden 1936 har Norge hatt en promillegrense i vegtrafikkloven som definerer når man er påvirket, og dermed ikke har lov til å føre motorvogn. Promillegrensen i Norge var opprinnelig på 0,5 promille, men ble endret til 0,2 promille i 2001. Gjeldende praksis er at straffeutmålingen i alkoholsaker i stor grad tar utgangspunkt i den påviste blodalkoholkonsentrasjonen til føreren. Blodalkoholkonsentrasjoner over henholdsvis 0,5 eller 1,2 promille utløser straffeskjerperler ut over de som inntrer ved konsentrasjoner over straffbarhetsgrensen, altså over 0,2 promille. For rusgivende legemidler og illegale rusmidler hadde Norge før 1. februar 2012 ikke tilsvarende faste konsentrasjonsgrenser. Straffbarhet og straffeutmåling var basert på medisinske sakkyndiges vurderinger i hver enkelt sak. Konsentrasjoner av potensielt rusgivende stoffer i førers blod ble sammenholdt med resultatene fra en standardisert legeundersøkelse og med andre opplysninger knyttet til bruksmønster og inntakstidspunkt. På forespørrelse fra politi/påtalemøyndighet ble det vanligvis også gjort en skjønnsmessig sammenligning av påvirkningsgraden med blodalkoholkonsentrasjoner, som domstolene så kunne legge til grunn for eventuell straffeutmåling.

Den tidligere lovgivingen medførte trolig at føring av motorkjøretøy i alkoholpåvirket tilstand utløste strengere straffreaksjoner enn tilfeller med tilsvarende påvirkning fra andre stoffer. Bruk av individuelle sakkyndighetsvurderinger i alle slike saker var ressurskrevende og medførte også forlenget saksbehandlingstid. Denne forskjellsbehandlingen ble kritisert, og en samordning av lovverket ble etterspurt både av lovgiver og aktører i rettssystemet.

Stortinget vedtok i 2010 at det på samme måte som for alkohol skulle innføres faste konsentrasjonsgrenser for andre rusgivende stoffer enn alkohol. Lovendringen trådte i kraft 1. februar 2012.

Etter innføringen av faste konsentrasjonsgrenser i 2012 har antall sakkyndige uttalelser rekvikert ved Nasjonalt folkehelseinstitutt nesten blitt halvert fra 2106 saker i 2010 til 1139 saker i 2013 (1).

## **4. Referansegruppens mandat m.v.**

### **4.1. Referansegruppens forståelse og avgrensning av mandatet**

Referansegruppen har mottatt følgende mandat fra Samferdselsdepartementet:

1. *Gi en kort beskrivelse av Nasjonalt Folkehelseinstitutt sin erfaring og praksis med den nye lovordningen om faste grenser – inkludert en oversikt over hvilke stoffer som er blitt påvist i blod fra førere pågrepet av politiet for mistanke om ruspåvirket kjøring i tidsrommet 2012–2014.*
2. *Hvilke nye trafikkfarlige stoffer kan det settes faste grenser for, jf. forskrift 20.januar 2012 nr. 85 om faste grenser for andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.?*
3. *Foreslå konkrete straffbarhetsgrenser og straffeutmålingsgrenser for hvert enkelt stoff som referansegruppen mener det kan fastsettes grenser for etter den fagligerådgivningsgruppens metode, jf. pkt. 2.*
4. *Utrede hvilke mulige sentralstimulerende stoffer og opioider det kan forskriftsfestes straffeutmålingsgrenser for etter vegtrafikkloven § 31.*
5. *Foreslå konkrete straffeutmålingsgrenser for hvert enkelt stoff som referansegruppen mener det kan fastsettes straffeutmålingsgrenser for, jf. pkt. 4. Ved fastsettelsen av slike grenseverdier bør referansegruppen på best mulig måte avveie medisinskfaglige, retts- og trafikksikkerhetspolitiske hensyn opp mot hverandre.*
6. *Utrede om det er mulighet for å utarbeide retningslinjer for summering av flere stoffer (hvor ingen av de påviste stoffene har konsentrasjoner høyere enn straffeutmålingsgrensene svarende til 1,2 promille).*

Referansegruppen forstår mandatets omtale av nye trafikkfarlige stoffer som rusmidler og legemidler som ikke er inkludert i gjeldende lovgivning, men som påvises med en viss hyppighet hos personer som mistenkes for ruspåvirket føring av motorkjøretøy. Referansegruppen har tatt utgangspunkt i oversikten over analysefunn i saker fra rusmiddelpåvirkede førere fra Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for rettsmedisinske fag, for perioden 2012 – 2013 (Vedlegg 4.1). Stoffer som var funnet i mer enn femti enkeltsaker ble vurdert som aktuelle i denne sammenheng. Med bakgrunn i forhold omtalt i kapittel 7.3 ble også andre stoffer vurdert.

Faglitteratur som var framkommet etter at tidligere faglige rådgivningsgruppe hadde avsluttet sitt arbeid i 2010 ble lagt til grunn i vurderingen av de 20 gjeldende straffbarhetsgrensene. Gjeldende straffeutmålingsgrenser ble også revurdert. Referansegruppen vurderte videre om det «oppdaterte» kunnskapsgrunnlaget var tilstrekkelig til å fastsette straffeutmålingsgrenser for de syv stoffene hvor det kun var fastsatt straffbarhetsgrenser. Basert på litteraturgjennomgangen ble det også vurdert om det var grunnlag for å innføre faste grenser for flere stoffer. Det ble også vurdert om det var faglig grunnlag for å lage enkle summeringsregler for samlet påvirkning når flere stoffer som var inkludert i

forskriften, ble påvist i konsentrasjoner hvor enkeltstoffene alene forelå i konsentrasjoner under grensene svarende til 1,2 promille.

De faglige prinsippene som ligger til grunn for utarbeidelsen av forslag til straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser følger av «Rapport fra faglig rådgivningsgruppe desember 2010» (2).

Under henvisning til punkt 5 i mandatet fant referansegruppen at den bare kunne legge til grunn medisinskfaglige kriterier i sitt arbeid. Referansegruppen mener at den ikke har en sammensetning som tillater vurderinger av retts- og trafikksikkerhetspolitiske hensyn opp mot andre kriterier.

## **4.2. Referansegruppens sammensetning**

Referansegruppen ble oppnevnt av Samferdselsdepartementet i invitasjonsbrev av 10. februar 2014. Departementet har som mål å oppdatere forskriften ut fra det som foreligger av fagkunnskap som kan innvirke på fastsettelsen av faste grenser for trafikkfarlige stoffer. Som ledd i dette arbeidet skulle det etableres en referansegruppe bestående av fagpersoner med relevant kompetanse til å utrede ovenfor nevnte problemstillinger og gi faglige innspill til departementet.

Departementet ønsket i tillegg at tidligere medlemmer av den faglige rådgivningsgruppen fra 2010 også deltok i referansegruppen, at gruppen hadde medisinskfaglig og farmakologisk bakgrunn, og at Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) skulle lede gruppen.

Referansegruppen ble sammensatt av deltagere med medisinsk og/eller farmakologisk kunnskap og med erfaring innenfor det aktuelle fagfeltet. Majoriteten av deltagerne har til dels lik erfearingsbakgrunn fra FHI og/eller Den rettsmedisinske kommisjon (DRK). FHI utfører alt analytisk og sakkyndig arbeid i denne type saker, og samtlige sakkyndige uttalelser kvalitetsteknologisk kontrolleres av DRK. Generelt tilsier interessekonflikts- og rettsikkerhetshensyn at det kan være potensielt uheldig at de samme personer bidrar til både utforming, utøvelse og kontroll av et regelverk. Referansegruppen har derfor diskutert behovet for en utvidelse av gruppen til også å omfatte fagpersoner med annen relevant fagbakkunnisskikkelse, og om referansegruppen burde utvides med deltakere fra våre nordiske land som arbeider innen fagfeltet. Siden arbeidet bl.a. berører revisjon av norsk regelverk ble dette vurdert som mindre hensiktsmessig fordi utenlandske kolleger ikke har erfaring med det norske regelverket.

Referansegruppen besluttet i lys av ovenstående å sende en forespørsel til alle de klinisk farmakologiske miljøene i Norge om mulighet for å bidra med representanter i referansegruppen som ikke har/har hatt tilknytning til FHI eller Den rettsmedisinske kommisjon. Trond Aamo fra St. Olavs hospital HF, Klinisk farmakologisk avdeling, ble etter dette inkludert i referansegruppen. Ingen andre institusjoner hadde anledning til å stille med representanter. Av vedlegg 1 framgår oversikten over institusjoner som ble forespurt om å delta i revisjonsarbeidet.

Referansegruppen besluttet i tillegg at den foreløpige rapporten skulle sendes til relevante norske og nordiske fagmiljøer/virksomheter, for en tilbakemelding på rapportens faglige innhold. Se vedlegg 2 for oversikt over fagmiljøene som har fått oversendt rapporten for innspill. Henvendelse ble sendt til leder ved aktuell virksomhet.

Alle tilbakemeldinger som ble mottatt er oppsummert og vedlagt i kapittel 10. Innspillene er gjennomgått av referansegruppen og det er gjort endringer og presiseringer i rapporten i henhold til disse. Det har ikke kommet noen innvendinger til de faglige prinsippene som ligger til grunn for forslagene til grenser i referansegruppens rapport.

## **4.3. Referansegruppens medlemmer og arbeidsmåte**

Referansegruppen ble oppnevnt av Samferdselsdepartementet som ledd i revisjonen av forskrift 20. januar 2012 nr. 85 om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.

### **4.3.1. Referansegruppens medlemmer**

#### **Vigdis Vindenes - leder**

Cand.med., ph.d., avdelingsdirektør ved Avdeling for rusmiddelforskning og metodeutvikling ved Divisjon for rettsmedisinske fag, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Spesialist i klinisk farmakologi. Har tidligere arbeidet som toksikologisk sakkyndig. Nåværende leder for rettstoksikologisk gruppe i Den rettsmedisinske kommisjon.

#### **Maren Cecilie Strand - sekretær**

Cand.med., overlege ved Avdeling for farmakologisk og toksikologisk fortolkning ved Divisjon for rettsmedisinske fag, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Spesialist i klinisk farmakologi. Toksikologisk sakkyndig.

#### **Grete Mathisrud - oppdragsgiver**

Cand.jur., seniorrådgiver, Samferdselsdepartementet.

#### **Cato Innerdal**

Cand. med., assisterende fylkeslege i Møre og Romsdal. Ingen yrkesmessig tilknytning til Nasjonalt folkehelseinstitutt eller Den rettsmedisinske kommisjon. Har vært ansatt i Helsedirektoratet som seniorrådgiver og deltatt i den pågående revisjonen av førerkortforskriftens helsekrav.

#### **Jørg Mørland**

Dr.med., seniorforsker ved Avdeling for rusmiddelforskning og metodeutvikling ved Divisjon for rettsmedisinske fag, Nasjonalt folkehelseinstitutt og professor emeritus ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Spesialist i klinisk farmakologi. Leder for den faglige rådgivningsgruppen oppnevnt av Samferdselsdepartementet i 2009 (rapport i 2010). Har tidligere arbeidet som toksikologisk sakkyndig. Medlem av rettstoksikologisk gruppe i Den rettsmedisinske kommisjon. Tidligere divisjonsdirektør ved Divisjon for rettsmedisinske fag, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

**Bettina Riedel**

Dr.med., avdelingsoverlege klinisk farmakologi ved Laboratorieklinikken ved Haukeland Universitetssykehus, og førsteamansensis II, Klinisk Institutt 2, Det medisinsk-odontologiske Fakultet ved Universitetet i Bergen. Spesialist i klinisk farmakologi. Nestleder for rettstoksikologisk gruppe i Den rettsmedisinske kommisjon.

**Lars Slørdal**

Dr.med., professor ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer ved NTNU og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital. Spesialist i klinisk farmakologi. Tidligere ansatt ved Statens rettstoksikologiske institutt og tidligere medlem, nestleder og leder for rettstoksikologisk gruppe i Den rettsmedisinske kommisjon. Har tidligere arbeidet som toksikologisk sakkynlig.

**Trond Aamo**

Cand.med., avdelingssjef ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital. Spesialist i klinisk farmakologi. Toksikologisk sakkynlig.

**4.3.2. Referansegruppens arbeidsmåte**

Referansegruppen har gjennomgått relevant vitenskapelig litteratur om alle stoff som omtales i forskriften og i denne rapporten. Et oppdatert litteratursøk for perioden fra 2010 til mars 2014 ble gjort for samtlige stoffer. Det ble søkt i tre ulike databaser (Ovid MEDLINE, Embase og PsycINFO), og i tillegg til stoffnavn ble det brukt følgende søkeord: Automobile driving, driving ability, motor skills, cognition, cognitive processes, cognitive functioning, psychomotor effect, psychomotor impairment, coordination, psychomotor performance, visual perception, attention, tracking, steering, vigilance, memory, error detection, reaction time, aggression, aggressive behaviour, impulsive behaviour, impulsivity, judgment, hypnotics and sedatives, sedatives, sedation, en-/decoding, blood sample, blood sampling, blood analysis, concentration, ethanol, alcohol. Det er i tillegg utført litteratursøk for andre stoffer for å vurdere om disse kunne inkluderes i forskriften. De samme søkerkriteriene ble brukt, men uten tidsbegrensning. Publikasjoner fra litteratursøket ble supplert med annen relevant litteratur.

Referansegruppen har etterstretbet å bruke de samme arbeidsmetoder som den faglige rådgivningsgruppen la til grunn i 2010 (2).

Gruppen har gjennomført 8 møter i perioden 03.03.14-23.10.14, og hatt korrespondanse per e-post.

## 5. Forkortelser og definisjoner

$C_{\max}$	Maksimal konsentrasjon som måles i blod etter inntak av et stoff.
Ekvivalenstabeller	Tabeller som angir doser for stoffer innen samme stoffgruppe, eks. opioider eller benzodiazepiner, som gir lik effekt når det gjelder henholdsvis smertestillende eller angstdempende/ beroligende effekt.
Faste grenser	Konsentrasjonsgrenser i blod for stoffer omtalt i «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.». Begrepet omfatter straffbarhets- og straffeutmålingsgrensene.
Halveringstid	Den tiden det tar for at konsentrasjonen av et stoff i blodet halveres.
Potens	Hvor kraftig virkning og/eller effekt et stoff har i forhold til dosen som gis; effekt per vektenhet/dose.
Ekvipotens	Dose av (vanligvis) beslektede stoffer som gir samme effekt.
Ekvianalgetisk	Doser av beslektede stoffer som gir samme smertestillende effekt.
Interaksjon	Når tilstedeværelse av et stoff i kroppen påvirker andre stoffers konsentrasjoner/effekter.
I.v.	Intravenøst (tilførsel i blodåre).
P.o.	Per os (gjennom munnen).
Postmortal redistribusjon	Omfordeling av stoffer i kroppen etter dødstidspunktet.
Rusdose	Definert som den dosen av et stoff som anses å medføre psykomotorisk påvirkning svarende til ca. 1 promille alkohol i blod.
Straffbarhetsgrense	Konsentrasjonsgrense for stoffer i blod tilsvarende en påvirkningsgrad ved 0,2 promille alkohol.
Straffeutmålingsgrense	Konsentrasjonsgrenser for stoffer i blod tilsvarende en påvirkningsgrad ved 0,5 eller 1,2 promille alkohol.

## **6. Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) sin erfaring og praksis «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.»**

For å redegjøre for erfaringer og praksis med den nye lovordningen om faste grenser, jf. pkt. 1 i referansegruppens mandat, ble FHI, ved Avdeling for farmakologisk og toksikologisk fortolkning, bedt om å legge fram sine erfaringer. Avdelingen har ansvar for utarbeidelse av sakkyndige uttalelser som blant annet omhandler ruspåvirket føring av motorkjøretøy. Rekvirent av slike sakkyndige uttalelser er påtalemyndighetene.

Omtalen av FHIs erfaringer er utarbeidet av Cecilie Hasselø Thaulow (overlege), Eirin Bakke (overlege), Marianne Arnestad (overlege) og Liliana Bachs (overlege og avdelingsdirektør), og deres innspill er oppsummert under:

### ***Erfaringer og praksis fra FHI – oppsummert:***

- *Det har vært en prosess med en rekke endringer fra februar 2012 for å finne en hensiktsmessig måte de sakkyndige kan utforme de sakkyndige erklæringene på, slik at disse bevarer mandatet fra rekvirenten, i henhold til ny lovgivning. Ordlyden som omhandler vurdering av sannsynlighet for påvirkning blitt tilpasset etter diskusjon både internt på FHI, etter diskusjon med rekvirent og etter innspill fra Den rettsmedisinske kommisjon. Nå gjøres en sannsynlighetsvurdering (5 trinns skala) i forhold til om siktedes påvirkningsgrad var høyere enn 0,2, 0,5 og 1,2 promille. Det gjøres ikke lenger en promillesammenligning i forhold til 1 promille og 1,5 promille. Den høyeste promillesammenligningen som brukes er «over 1,2 promille». Unntaket er hvis det er påvist alkohol i betydelig konsentrasjon, da kan vurderingen være høyere, for eksempel «skjønnsmessig rundt 2 promille».*
- *Ved vurdering av påvirkning tas det stilling til om den påviste konsentrasjonen er representativ for kjøretidspunktet, og herunder om det er aktuelt med tilbakeregning av den påviste konsentrasjonen til tidspunktet for kjøring.*
- *Det gjøres en vurdering av opplysninger om inntak er forenlig med eventuell forskrivning fra lege. Toleranse vektlegges kun der inntak er i samsvar med eventuell forskrivning, for stoff uten konsentrasjonsgrenser.*
- *Ved påvisning av flere stoff gjøres en samlet vurdering av påvirkning ut fra de påviste konsentrasjoner, og utfallet av den kliniske undersøkelsen vektlegges også.*
- *For stoff med straffeutmålingsgrenser legges det til grunn at det er linearitet for sammenheng i konsentrasjon av rusmiddel i blod og respons mellom grensene, men uten direkte «summasjon» av konsentrasjoner- det vil si at det gjøres en skjønnsmessig vurdering av samlet påvirkning.*

## **Utfordringer ved innføring av nytt system**

- *Stoff uten straffeutmålingsgrenser kan være vanskelig å vurdere, og gjelder spesielt for amfetamin/metamfetamin, som påvises hyppig.*
- *Samlet vurdering av flere stoffer kan være en utfordring, på grunn av lite dokumentasjon og det må gjøres en vurdering hvor to ulike «systemer» forenes; både prinsippene som følger av faste grenser samt individuell vurdering av påvirkning for øvrige stoffer.*
- *Det er et stort sprang mellom grensene på 0,5 og 1,2 promille. Rekvirenter ønsker i enkelte saker å vite omtrent hvor i dette intervallet den aktuelle saken er.*
- *Dokumentasjon på forskrivning kan være krevende å skaffe, og medfører mangelfull dokumentasjon på dosering, tablettsstyrke etc. Ulike opplysninger legges dermed til grunn i forskjellige saker; siktedes egne opplysninger, utskrift fra apotek, utenlandsk dokumentasjon/resept, skriv fra lege, resept langt tilbake i tid, resept datert etter kjøringen etc. I enkelte saker der opplysningene om forskrivning er basert på siktedes egen forklaring, ønsker politiet at det skal legges til grunn at medikamentet er forskrevet av lege, da dette er mest gunstig for siktede.*
- *Opplysninger fra siktede om inntak av medikament i høyere doser enn det som er forskrevet, mens konsekvensen kan være i samsvar med den forskrevne dosen. Det er da uklart hva som skal legges til grunn med tanke på om faste grenser er gjeldende eller ikke.*
- *Ved forskrivning av medikamenter til bruk «ved behov» er det uklart hva som skal legges til grunn som akseptabel dosering.*
- *Når oppgitt dosering av medikamenter er langt høyere enn dosering som er tillatt i følge førerkortforskriftens helsekrav (IS-2070).*
- *Der siktede er lege og har forskrevet medikamenter til seg selv. Hva skal legges til grunn som akseptabel dosering, særlig i saker med bruk av høyere doser enn høyeste anbefalte dose.*
- *Hvor mange timer etter inntak av forskrevne sovemedisiner er det akseptabelt å kjøre?*

## **6.1. Referansegruppens kommentarer til Nasjonalt folkehelseinstitutts erfaringer og praksis med forskriften**

### **6.1.1. Sentralstimulerende stoffer og samtidig bruk av flere stoffer omtalt i forskriften**

En stor andel av sakene omfatter sentralstimulerende stoff, særlig amfetamin og metamfetamin. For disse foreligger det ikke straffeutmålingsgrenser. Innføring av faste grenser for disse medfører forenklet saksbehandling og redusert ressursbruk.

I saker hvor det er påvist flere stoffer og ingen av stoffene alene foreligger i en konsentrasjon høyere enn «1,2-grensen», gjør de sakkyndige en samlet skjønnsmessig vurdering av disse konsentrasjonene og påvirkningen de gir. Denne samlede vurderingen er basert på den sakkyndiges skjønn. Forskriften definerer kun faste grenser for enkeltstoffer, og ikke stoffkombinasjoner. Det er en del av referansegruppens mandat å utrede om det kan etableres faglige retningslinjer for evt. summering av flere stoffkonsentrasjoner med tanke på samlet påvirkningsgrad.

### **6.1.2. Forskrivning og behovsbruk**

Opplysning om eventuell forskrivning av legemiddel fra lege er avgjørende for om en sak skal behandles i henhold til forskriften eller ikke. Dette vil kunne ha konsekvenser for skyldspørsmål og evt. straffeutmåling i slike saker. Referansegruppen vil i denne sammenhengen på generelt grunnlag understreke viktigheten av at nøyaktig informasjon om bruken av legemidlet framgår av forskrivning/journal. Forskrivende leger bør oppfordres til å handle i samsvar med god klinisk praksis gjennom å påføre resepten/ordinasjonen maksimal døgndose, varighet av behandling og forholdsregler i forhold til føring av motorkjøretøy.

En rekke personer får forskrevet legemidler som ikke skal brukes jevnlig eller daglig, men som kan inntas i perioder hvor det er et medisinsk begrunnet behov. Slik behovsbruk er en utfordring for den sakkyndige som skal vurdere påvirkningsgrad, fordi det ofte mangler dokumentasjon/informasjon om hvilken legemiddelbehandling legen faktisk har forskrevet. Sentral informasjon som mangler er ofte maksimal dose per døgn, behandlingsvarighet og hvordan legemidlene skal inntas (tidspunkt, intervall mellom inntak osv.). Referansegruppen er kjent med at det i nytt utkast til «revidert vedlegg 1 til førerkortforskriften, omhandlende helsekrav til førerkort», er foreslått endringer for behovsbruk av legemidler. Referansegruppen tilrår på generelt grunnlag en harmonisering av regelverket i førerkortforskriftens helsekrav og i forskrift om faste grenser for påvirkning av andre rusmidler enn alkohol.

Referansegruppen mener at føring av motorkjøretøy under korttidsbehandling med legemidler som anses å kunne påvirke kjøreevnen, bør omfattes av restriksjoner. Dette bør også gjelde ved enkeltinntak/sporadisk bruk av slike legemidler.

Leger som forskriver legemidler til eget bruk og som er involvert i en straffbar handling representerer en utfordring når forskriften skal håndheves. I gjeldende nasjonale retningslinjer for forskrivning av vanedannende legemidler framgår det at leger ikke bør forskrive slike legemidler til eget bruk. Dette betyr at slik handling ikke er ulovlig. Det reiser imidlertid en rekke prinsipielle spørsmål i forhold til «likebehandlingsprinsippet» i rettssystemet, når leger i ettertid kan gi opplysninger om den på

forhånd planlagte legemiddelbehandling. Man vil da kunne komme i en situasjon hvor legen tilpasser sin forklaring til de faktisk påviste konsentrasjoner. Referansegruppen tilrår oppdragsgiver å vurdere om slik legemiddelbruk /«selvbehandling» skal omfattes av forskriften, når informasjon om legemiddelbehandlingen på forhånd ikke er dokumentert.

Referansegruppen ønsker å presisere at påvirket føring av motorkjøretøy iht. vegtrafikkloven og forskriften gjelder for konsentrasjoner i blodprøver tatt fra levende personer. De fastsatte grensene kan ikke direkte anvendes i saker med prøver fra avdøde, fordi det kan forekomme betydelig grad av postmortal redistribusjon, som gjør at de målte konsentrasjonene etter døden ikke nødvendigvis vil være representative for konsentrasjonene som forelå før døden inntrådte. Forskriften kan heller ikke anvendes for konsentrasjoner i andre prøvematerialer enn blod.

## **7. Om de ulike stoffene og prinsipper for å foreslå faste grenser**

For å besvare mandatet er det gjort nye litteratursøk for stoffene som allerede er tatt inn i forskriften. Søket har omfattet artikler publisert i perioden 2010 og fram til dato for oppstart av revisjonsarbeidet (mars 2014). Artiklene som har framkommet ved dette søker danner grunnlag for revisjon av de eksisterende grensene.

Det er i tillegg gjort litteratursøk for alle andre stoffer som har vært aktuelle for vurdering for faste grenser. Disse litteratursøkene har ikke vært begrenset til overnevnte tidsperiode. Referansegruppens forslag til grenser for nye stoffer, samt revidering av grensene for stoffer som allerede har grenseverdier, er oppsummert i tabell 1 og 2.

### **7.1. Prinsippene for å fastsette faste grenser**

De faglige prinsippene som ble definert i rapporten fra den faglige rådgivningsgruppen fra 2010 (2), er videreført i referansegruppens rapport. Forslagene er basert på vitenskapelig dokumentert kunnskap. For enkelte stoffer foreligger det lite dokumentasjon, og faglig skjønn har blitt benyttet. Der faglig skjønn har blitt brukt, er dette presistert i rapporten.

Fra den faglige rådgivningsgruppens rapport fra 2010:

Kriterier for fastsettelse av straffbarhetsgrenser:

- Stoffene har en uomtvistelig berusende/bedøvende effekt
- Stoffene må ha virkninger som medfører at bruk kan føre til økt ulykkesrisiko
- Stoffene brukes illegalt eller uten forskrivning fra lege
- Stoffene kan påvises i blod

Kriterier for fastsettelse av straffeutmålingsgrenser:

- For å kunne fastsette straffeutmålingsgrenser svarende til henholdsvis 0,5 og 1,2 promille for et stoff, bør det foreligge dokumentasjon på doseavhengig effekt, altså at økt konsentrasjon av et stoff øker påvirkningsgrad

For en mer detaljert beskrivelse av kriteriene som har blitt lagt til grunn i arbeidet med å foreslå straffeutmålingsgrenser, vises det til rapporten fra 2010 (2). Kort oppsummert er studier som oppfyller følgende kriterier inkludert:

- Trafikkrelaterte tester
- Alkohol som referansestoff (positiv kontroll)
- Konsentrasjonsmålinger i blod eller serum/plasma
- Antall forsøkspersoner i undersøkelsen større eller lik 8 personer

Ved fravær av slike studier, ble det inkludert studier etter følgende kriterier:

- Studier uten positiv kontroll, men som har målt ”vingling” i vegbanen på en standardisert måte (SDLP; standard deviation of lateral positioning)
- Studier med annet stoff enn alkohol som referansestoff (positiv kontroll)
- Studier uten farmakokinetiske målinger men hvor konsentrationsnivåene kan estimeres ut fra andre studier.

### **7.1.1. Ekvivalensprinsipp**

Det foreligger ekvivalenstabeller for opioider for behandling av pasienter med smertetilstander (3-6). Bruk av opioider er utbredt og går langt tilbake i tid. Smertestillende og rusgivende effekter av opioider er særdeles veldokumentert og medieres til dels via samme virkningsmekanismer. Referansegruppen mener at ekvivalensprinsippet kan legges til grunn for opioider, også når man ser på psykomotorisk påvirkning og ulykkesrisiko. Ekvivalensprinsippet anses av gruppen å være godt forankret faglig.

Benzodiazepiner (og de nært beslektede z-hypnotika) er velkjente stoffer hvor farmakologiske effekter (se nedenfor) er godt dokumentert og hvor klinisk erfaring er stor. Ekvivalenstabellene er etablert med utgangspunkt i kliniske effekter, og som et verktøy for å angi doser av ulike benzodiazepiner som gir samme effekt, blant annet for å forenkle bytte fra ett benzodiazepin til et annet. Slike sammenligninger benyttes blant annet i forbindelse med nedtrapping av benzodiazepin-bruk – hvor man gjerne bytter fra benzodiazepiner med lang halveringstid til benzodiazepiner med kortere halveringstid. De eksakte kriteriene som er lagt til grunn for valg av doser i ekvivalenstabellene er sjeldent stringent definert (7, 8). I vår rapport har vi kun sett på enkeltdoser, mens Ashton (7) har inkludert pasienter som har fått behandling med benzodiazepiner over tid. Dette vil blant annet medføre at stoffer med ulik virketid/påvisningstid i noen grad må vurderes forskjellig, og at ekvivalenstabellene dermed ikke kan benyttes uforbeholdent for å fastsette faste grenser for ruspåvirket kjøring.

Virkningsmekanismene for rus/psykomotorisk påvirkning og klinisk virkning er i stor grad overlappende. Ekvivalenstabeller kan derfor benyttes i arbeidet med å fastsette straffeutmålingsgrenser for benzodiazepiner og opioider. Det vises ellers til Rådgivningsgruppens vurdering fra 2010 (2).

## **7.2. Vurdering av stoffer med faste grenser**

I forbindelse med arbeidet med etablering av faste grenser i 2010, var det anbefalt fra den faglige rådgivningsgruppen at de foreslalte grensene skulle bli revidert to år etter at forskriften hadde trådte i kraft.

Med utgangspunkt i mandatet fra Samferdselsdepartementet til referansegruppen i 2014 og anbefalinger fra den faglige rådgivningsgruppens rapport fra 2010 har det nå blitt foretatt en revisjon av eksisterende faste grenser. Videre er det vurdert om det siden hadde tilkommet kunnskap som ville gi grunnlag for å innføre straffeutmålingsgrenser for stoffer der faste grenser ikke forelå.

### **7.2.1. Benzodiazepiner og z-hypnotika**

Benzodiazepiner er legemidler som brukes som sovemedisiner, som angstdempende/beroligende midler og i behandling av epilepsi. Det er utbredt medisinsk bruk, men også misbruk av disse stoffene. I tillegg finnes en rekke benzodiazepinlignende legemidler, herunder zolpidem og zopiklon, som brukes som sovemedisiner.

Litteratursøkene viste at det ikke var publisert ny forskning vedrørende benzodiazepiner som oppfylte de angitte kriteriene for studier som kan benyttes for å foreslå straffeutmålingsgrenser.

Referansegruppen kan ikke se at det foreligger grunner til å foreslå endringer av allerede eksisterende grenser for benzodiazepiner som har faste grenser, og foreslår at gjeldende grenser forblir uendret.

Ved oppdatert artikkelsøk for zolpidem og zopiklon ble én relevant studie identifisert (9). Gjennomgang av denne viste resultater i overensstemmelse med eksisterende grenser. Referansegruppen kan ikke se at det foreligger årsaker til å foreslå endring av eksisterende grenser for zolpidem og zopiklon. Referansegruppen anbefaler at de gjeldende grenser holdes uendret.

Det vises til tabell 1 for gjeldende grenser for disse stoffene.

### **7.2.2. Tetrahydrocannabinol (THC)**

Tetrahydrocannabinol (THC) anses å være det viktigste psykoaktive virkestoffet i cannabis (hasjisj og marihuana), og er det innholdsstoffet som rutinemessig måles i blodprøver fra rusmiddelpåvirkede førere.

Det ble funnet fem studier som oppfylte de angitte kriteriene (10-14). Gjennomgang av disse viste at det ikke var grunnlag for å endre eksisterende grenser.

Referansegruppen foreslår derfor at de gjeldende grenser beholdes uendret (tabell 1).

### **7.2.3. Gammahydroksybutyrat (GHB)**

GHB er et dempende rusmiddel med virkninger som ligner alkohol. GHB markedsføres og forskrives i Norge under navnet sodiumoxybat (salgsnavn Xyrem) ved noen sjeldne former for søvnforstyrrelser, men kan også bli dannet i vandige løsninger fra gammabutyrolakton eller i kroppen etter inntak av dette stoffet.

Det ble funnet én studie som oppfylte de angitte kriteriene (15). Gjennomgang av denne gav ikke grunnlag for å endre eksisterende grenser.

Referansegruppen foreslår derfor at de gjeldende grenser beholdes uendret (tabell 1).

### **7.2.4. Hallusinogener**

Hallusinogene rusmidler påvirker sentralnervesystemet og framkaller illusjoner og hallusinasjoner. I naturen finnes mange vekster med hallusinogene virkninger. Hallusinogener kan også framstilles

syntetisk, der LSD er det mest kjente eksemplet. Ketamin har hallusinogene effekter og er i begrenset klinisk bruk som anestesimiddel.

Verken LSD eller ketamin oppfyller stringente krav til dokumentasjon for trafikkfarlige effekter (se foran) med basis i epidemiologiske og/eller eksperimentelle studier. Disse to stoffene ble etter diskusjoner og ut fra generelle, og i noen grad skjønnsmessige, betraktninger likevel inkludert blant stoffene det ble etablert straffbarhetsgrenser for i 2010 (2). Gruppen har ikke funnet grunn til å revurdere dette.

#### **7.2.4.1. *Ketamin***

Det ble funnet én studie som oppfylte de angitte kriteriene (16). Gjennomgang av denne gav ikke grunnlag for å endre eksisterende grenser.

Referansegruppen foreslår derfor at de gjeldende grenser beholdes uendret (tabell 1).

#### **7.2.4.2. *Lysergsyrediethylamid (LSD)***

Ingen studier oppfylte kriteriene for å vurdere fastsettelse av straffeutmålingsgrenser for LSD. Referansegruppen kan ikke se at det foreligger grunner til å foreslå endring av allerede eksisterende grense, og foreslår at gjeldende straffbarhetsgrense beholdes uendret (tabell 1).

### **7.2.5. *Opioider***

Opioider er en felles betegnelse på stoffer som binder seg til bestemte bindingssæter (reseptorer) på cellemembraner i kroppen. Opioider omfatter stoffer som er direkte utvunnet fra opiumsvalmuen (opiater), varianter av disse stoffene, eller kunstig framstilte stoffer med tilsvarende virkning. Opioider brukes hovedsakelig til behandling av smerte, men de gir også rusopplevelse og er utbredte rusmidler. I Norge brukes metadon og buprenorfin også i LAR (legemiddelassistert rehabilitering) av tidligere rusmiddelmisbrukere.

Referansegruppen har brukt fire ekvivalenstabeller for opioider; tabeller fra henholdsvis Norsk legemiddelhåndbok (3), Zacny (4), Goodman & Gilman (5) og Helsedirektoratet (6).

#### **7.2.5.1. *Buprenorfin***

Buprenorfin har allerede straffbarhetsgrense. På grunn av mangel på studier som oppfylte de faglige kriteriene for fastsettelse av straffeutmålingsgrenser, ble det i 2010 ikke foreslått slike grenser.

Referansegruppen har konkludert med at faglitteratur tilkommet siden 2010, samt ny gjennomgang av tidligere studier med buprenorfin, indikerer at den definerte rusdosen for buprenorfin (0,6 mg i.v.) er for høy. «Rusdosen» og dermed også straffbarhetsgrensen for buprenorfin har derfor blitt revidert.

Buprenorfin er et potent opioid som i utstrakt grad benyttes i smertebehandling og som substitusjonsbehandling i forbindelse med behandling av opioidavhengige. Zacny (4) angav at 0,3 mg

buprenorfin i.v. svarer til 10 mg morfin i.v. En annen publikasjon fra samme gruppe viser at doser fra 0,075 mg til 0,3 mg buprenorfin i.v. gir mer uttalt påvirkning enn 10 mg morfin i.v. (17). Ved å ta utgangspunkt i at anslått rusdose for morfin er 15 mg i.v., vil dette skjønnsmessig kunne svare til en i.v. dose av buprenorfin på 0,3 mg. Andre studier som har undersøkt buprenorfins effekter viser i tillegg at den tidligere foreslårte rusdose for buprenorfin er høy, og referansegruppen foreslår derfor å redusere rusdosen til 0,3 mg (17-21). Gjennomgang av publikasjonen fra Kuhlman (22) viser at 0,3 mg buprenorfin i.v. gir en  $C_{max}$  på omkring 0,0017  $\mu\text{M}$ . Escher (23) viser at inntak av 0,15 mg/70 kg fører til en  $C_{max}$  på 0,002  $\mu\text{M}$  (ved inntak av 0,3 mg/70 kg blir dette ca. 0,004  $\mu\text{M}$ ). Andre relevante farmakokinetiske studier er gjennomgått for å estimere  $C_{max}$  etter inntak av 0,3 mg buprenorfin (22-26).

En publikasjon av Hakkinen (27) viser at dødsfall av buprenorfin alene er rapportert ved konsentrasjoner fra 0,003  $\mu\text{M}$  og oppover.

Ut fra overnevnte publikasjoner foreslår referansegruppen at ny rusdose for buprenorfin defineres som 0,3 mg etter i.v. administrasjon, og at dette svarer til en  $C_{max}$  på 0,004  $\mu\text{M}$ .

Straffbarhetsgrense defineres som 1/5 av dette, som vil si 0,0008  $\mu\text{M}$ .

Det foreligger et dose-respons forhold for buprenorfins effekter innenfor konsentrasjonsområdet for de aktuelle grensene (17-21), og det legges til grunn at ekvivalensprinsippet kan benyttes for fastsettelse av straffeutmålingsgrenser for buprenorfin.

Forslag til faste grenser for buprenorfin:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,0008  $\mu\text{M}$
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 0,002  $\mu\text{M}$
- III. Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille: 0,0048  $\mu\text{M}$

#### **7.2.5.2. Metadon**

Metadon har allerede straffbarhetsgrense. Referansegruppen kan ikke se at det foreligger grunner til å foreslå endring av allerede eksisterende grense, og foreslår at gjeldende straffbarhetsgrense beholdes uendret.

På grunn av mangel på studier som oppfylte de faglige kriteriene for fastsettelse av straffeutmålingsgrenser, ble det i 2010 ikke foreslått straffeutmålingsgrenser for metadon. Det foreligger ikke ny informasjon som kan legges til grunn for å foreslå straffeutmålingsgrenser. Referansegruppen mener imidlertid at ekvivalensprinsippet kan legges til grunn for metadon. Rothenberg og medarbeidere (28) undersøkte oppmerksomhet og reaksjonstid og fant doseavhengig påvirkning av 5 og 10 mg metadon p.o.

Zacny (4) har angitt at 60 mg morfin p.o. svarer til 20 mg metadon p.o. Tilsvarende angir Goodman & Gilmans (5) tabell 23-6 at 60 mg morfin p.o. svarer til 20 mg metadon p.o. For metadon er det benyttet en plasma/blod ratio på 1,3.

Dale og medarbeidere (29) gav 10 mg metadon p.o. til pasienter og målte en gjennomsnittlig  $C_{max}$  på 0,11  $\mu\text{M}$ . Meresaar (30) gav 20 mg metadon p.o. til 8 opiatavhengige som var til avrusning. Laveste

og høyeste rapporterte  $C_{max}$  var henholdsvis 0,1 og 0,2  $\mu\text{M}$  (omregnet til fullblod), og  $C_{max}$  på 0,2  $\mu\text{M}$  er lagt til grunn i de videre beregninger, som et forsiktig anslag.

Upubliserte data som gjelder metadondødsfall fra Bernard og medarbeidere viser at det ses dødsfall som antas å skyldes metadon alene ved konsentrasjoner i blod fra 0,3  $\mu\text{M}$  (0,09 ng/ml).

Ut fra ekvivalenstabellene finner referansegruppen at en rusdose metadon kan defineres som 30 mg metadon p.o. som før, og at dette tilsvarer rusdosen for morfin som er definert som 15 mg morfin i.v. En maksimal konsentrasjon på 0,4  $\mu\text{M}$  legges til grunn for videre beregninger. Denne konsentrasjonen er noe høyere enn gjennomsnittlig målt  $C_{max}$ , og denne er valgt for å ta høyde for at enkelte individer oppnår høyere maksimal konsentrasjoner etter inntak av en slik dose. Dette medfører at straffbarhetsgrensen som er 1/5 av denne konsentrasjonen blir 0,08  $\mu\text{M}$  (som før). Straffeutmålingsgrensene kan så beregnes ut fra denne ved bruk av ekvivalensprinsippet.

Forslag til grenser for metadon:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,08  $\mu\text{M}$  (uendret)
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 0,2  $\mu\text{M}$
- III. Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille: 0,48  $\mu\text{M}$

#### **7.2.5.3. *Morfin***

Ingen studier oppfylte kriteriene for å kunne legges til grunn for å revurdere allerede fastsatte grenser for morfin. Referansegruppen foreslår at eksisterende faste grenser beholdes uendret (tabell 1).

#### **7.2.6. Sentralstimulerende stoffer**

Amfetamin og metamfetamin er i likhet med blant annet kokain og ecstasy sentralstimulerende rusmidler som via effekter i sentralnervesystemet gir økt våkenhet, økt selvfølelse og nedsatt appetitt foruten rus ved større inntak. Amfetamin og metamfetamin er kjemisk nært beslektet, og virkningene av disse stoffene er svært like.

##### **7.2.6.1. *Amfetamin/metamfetamin***

For amfetamin og metamfetamin er det fastsatt straffbarhetsgrenser, men ingen straffeutmålingsgrenser. Gjennomgang av ny forskning med metamfetamin (31-33) og amfetamin (34-39) viste minimal psykomotorisk affeksjon ved de benyttede dosene. Imidlertid er det benyttet lavere enkeltdoser enn typiske rusdoser i disse studiene.

Referansegruppen har vurdert om det kan fastsettes straffeutmålingsgrenser for amfetamin/metamfetamin, og har konkludert med at det ikke foreligger entydige resultater i eksperimentelle studier som viser konsentrasjonsavhengige effekter. Dose-responsprinsippet må ligge til grunn for å fastsette straffeutmålingsgrenser. Siden det ikke foreligger dokumentasjon for at dette prinsippet kan legges til grunn, har ikke referansegruppen faglige argumenter for å kunne foreslå slike grenser. Referansegruppen finner derfor at det ikke kunne foreslås

straffeutmålingsgrenser for amfetamin og metamfetamin på grunnlag av foreliggende litteratur, men foreslår at straffbarhetsgrensene beholdes uendret (tabell 1).

Det kan i denne forbindelse være nødvendig å presisere at uttalt påvirkning i noen tilfeller vil kunne ses ved lave konsentrasjoner av amfetamin/metamfetamin.

#### **7.2.6.2. Kokain**

Ingen studier oppfylte kriteriene for å kunne legges til grunn for å revurdere den allerede fastsatte straffbarhetsgrensen for kokain. Referansegruppen foreslår at den eksisterende grensen beholdes uendret (tabell 1).

Det foreligger ikke dokumentasjon som kan benyttes til å foreslå straffeutmålingsgrenser for kokain.

#### **7.2.6.3. Metylenedioksymetamfetamin (MDMA)**

For MDMA foreligger det kun straffbarhetsgrense og ikke straffeutmålingsgrenser. Flere artikler er publisert etter at den fagligerådgivningsgruppen kom med sine anbefalinger i 2010, og referansegruppen har i arbeidet med revisjonen gått gjennom tolv studier (38, 40-50) som omhandler potensielt rusgivende effekter av MDMA.

Cami (46) viste dose-responseeffekter for MDMA etter administrasjon av 75 og 125 mg p.o. De la Torre og medarbeidere (48) gav doser fra 50-150 mg. Forsøkspersonene var ikke sine egne kontroller og kun to personer fikk 150 mg MDMA. Hernandez (49) viste at doser på 100 mg MDMA gav minimale effekter på testene. De la Torre og medarbeidere (50) studerte farmakokinetiske parametere etter administrasjon av doser på 50, 100 og 150 mg og viste at det er lineær kinetikk for doser under 100 mg. Bosker og medarbeidere (41) viste at doser på 25, 50 og 100 mg MDMA gav lite utslag på tester som anses å være egnet for å avdekke psykomotorisk påvirkning. Samlet viser disse studiene at det er behov for å revidere rusdosen for MDMA.

Referansegruppen foreslår å øke anslått rusdose for MDMA som følge av at det har tilkommert ny kunnskap etter at den fagligerådgivningsgruppen leverte sin rapport i 2010. Ut fra foreliggende litteratur foreslås det å sette rusdosen for MDMA til 150 mg. Dette gir en estimert  $C_{max}$  på 2,5  $\mu\text{M}$ , som videre gir en ny straffbarhetsgrense på 0,5  $\mu\text{M}$ .

Det foreligger ikke grunnlag i den gjennomgåtte faglitteraturen for å anbefale straffeutmålingsgrenser for MDMA.

### **7.3. Vurdering av faste grenser for flere trafikkfarlig stoffer**

Ut fra oversikten fra FHI over rusmiddelfunn hos førere pågrepet av politiet i perioden 2012-2013 og mistenkt for ruspåvirket kjøring, har referansegruppen tatt utgangspunkt i stoffene med hyppigst forekomst. For disse stoffene er det vurdert om det er grunnlag for å fastsette straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser.

Følgende stoffer har blitt vurdert: Desmetyldiazepam, kodein, pregabalin, tramadol, fentanyl, metylfenidat og oksykodon. Se vedlegg 4.1. I tillegg ble alle benzodiazepiner som kan forskrives i Norge eller som er påvist i prøver fra ruspåvirkete førere vurdert. Fordi det ikke utføres rutinemessig analyse av disse, er forekomsten blant førere ukjent. Benzodiazepiner er imidlertid mye brukte legemidler, og også vanlige rusmidler i Norge.

Fentanyl er påvist i saker hvor dette er gitt som ledd i medisinsk behandling. Referansegruppen har ingen informasjon som tyder på at dette stoffet misbrukes i vesentlig grad i Norge. Referansegruppen har derfor kommet til at det ikke er formålstjenlig å inkludere fentanyl i den videre vurderingen.

Der grenseverdier ble foreslått, har gruppen lagt til grunn at det var mulig å ta utgangspunktet i et estimat av en rusdose med tilhørende  $C_{max}$ . Når  $C_{max}$  var fastsatt, kunne de respektive straffbarhetsgrensene settes til å være 1/5 av denne. Ved eventuell beregning av straffeutmålingsgrensene svarende til 0,5 og 1,2 promille alkohol, ble det tatt utgangspunkt i straffbarhetsgrensene som multipliseres med hhv. 2,5 og 6 for å gi de respektive straffeutmålingsgrensene. Beregningene er følgelig gjort under forutsetning av lineære dose/effekt-relasjoner.

#### **7.3.1. Benzodiazepiner**

Referansegruppen har brukt tre ekvivalenstabeller for benzodiazepiner; tabeller fra henholdsvis Ashton (7), Shader (8) og Altamura (51).

Referansegruppen foreslår at det fastsettes straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser for alle benzodiazepiner som er omtalt nedenfor.

##### **7.3.1.1. Bromazepam**

Bromazepam kan ikke forskrives i Norge, men har blitt påvist i prøver fra førere pågrepet av politiet under mistanke om ruspåvirket kjøring.

Ekvivalenstabellen fra Ashton (7) angir at 10 mg diazepam svarer til 5-6 mg bromazepam. Altamura (51) angir at 10 mg diazepam svarer til 6 mg bromazepam.

Kaplan og medarbeidere (52) gav 12 mg bromazepam, og målte  $C_{max}$  på 0,4  $\mu M$  (omregnet gir 8 mg 0,3  $\mu M$ ). Ochs og medarbeidere (53) fant at  $C_{max}$  var på 0,34  $\mu M$  etter inntak av 6 mg bromazepam. Fujii og medarbeidere (54) gav 10 mg bromazepam og beregnet  $C_{max}$  til 0,6  $\mu M$  (et gjennomsnitt for fastende og ikke-fastende deltagere). Oda og medarbeidere (55) gav 3 mg bromazepam som resulterte i  $C_{max}$  på 0,14  $\mu M$ .

Ut fra overnevnte data foreslås rusdosen for bromazepam å være 8 mg. Foreliggende studier viste variasjon i konsentrasjoner hos ulike individer etter inntak av samme dose bromazepam, og også mellom ulike studer. Det velges derfor å legge til grunn at inntak av 8 mg bromazepam svarer til  $C_{max}$  på omkring 0,5  $\mu\text{M}$ , som et forsiktig estimat for å ta høyde for variasjon. Straffbarhetsgrensen defineres som 1/5 av konsentrasjonen på 0,5  $\mu\text{M}$ .

Forslag til faste grenser:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,1  $\mu\text{M}$
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 0,25  $\mu\text{M}$
- III. Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille: 0,6  $\mu\text{M}$

#### **7.3.1.2. *Desmetyldiazepam***

Desmetyldiazepam dannes i kroppen etter inntak av diazepam, men er også registrert som eget legemiddel i noen land. Da desmetyldiazepam ikke finnes som legemiddel i Norge, vil desmetyldiazepam i blodprøver fra rusmiddelpåvirkede bilførere i all hovedsak skyldes inntak av diazepam og påvises sammen med diazepam. Konsentrasjon av diazepam og desmetyldiazepam vil variere fra person til person, avhengig av inntakstidspunkt i forhold til blodprøven, inntaksmønster og eventuell individspesifikk variabilitet. Begge stoffene er psykoaktive, og vil bidra til påvirkning. Referansegruppen har studert litteraturen som undersøker påvirkning av desmetyldiazepam og diazepam, og foreslår at det etableres straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser også for desmetyldiazepam.

Etter litteratursøk ble fem studier med desmetyldiazepam inkludert i det videre arbeidet, og disse er lagt til grunn i vurderingene (56-60).

For å fastsette rusdosen for desmetyldiazepam tok referansegruppen utgangspunkt i ekvivalenstabellen til Ashton (7), og fant at 30 mg desmetyldiazepam svarer til en rusdose diazepam på 15 mg. 30 mg desmetyldiazepam fører til en konsentrasjon omkring 2,0  $\mu\text{M}$  (7, 56-60). Straffbarhetsgrensen blir 1/5 av denne.

Ut fra foreliggende litteratur foreslår referansegruppen å legge til grunn at desmetyldiazepam er cirka halvparten så potent som diazepam. Dette kan framstå som et forsiktig anslag; det finnes flere rapporter som tyder på at desmetyldiazepam er mer potent. Variabiliteten i datagrunnlaget og blant annet indikasjoner på akutte toleranseenomener gjør at referansegruppen likevel velger å legge til grunn et konservativt anslag for desmetyldiazepams potens.

Forslag til faste grenser:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,4  $\mu\text{M}$
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 1,0  $\mu\text{M}$
- III. Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille: på 2,4  $\mu\text{M}$

### **7.3.1.3. *Etizolam***

Etizolam kan ikke forskrives i Norge, men har blitt påvist i prøver fra førere pågrep av politiet under mistanke om ruspåvirket kjøring.

Ekvivalenstabellen fra Altamura (51) angir at 10 mg diazepam svarer til 2 mg etizolam. Publikasjoner av Fukasawi (61), Araki (62) og Kondo (63) undersøkte de farmakokinetiske egenskaper etter administrasjon av 1 mg etizolam. Administrasjon av 1 mg etizolam p.o. førte til  $C_{max}$  på 0,05  $\mu\text{M}$ . Fracasso (64) gav 0,5 mg etizolam som resulterte i en gjennomsnittlig  $C_{max}$  på 0,024  $\mu\text{M}$ .

Ut fra ekvivalenstabellen foreslås en rusdose for etizolam til å være 3 mg. Ved en samlet vurdering av studiene som har målt konsentrasjoner etter inntak av ulike doser etizolam, legges det til grunn at inntak av 3 mg svarer til  $C_{max}$  på 0,20  $\mu\text{M}$ , for å ta høyde for variasjon i konsentrasjoner. Straffbarhetsgrensen defineres som 1/5 av dette.

Forslag til faste grenser:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,04  $\mu\text{M}$
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 0,1  $\mu\text{M}$
- III. Straffeutmålingsgrense svarende 1,2 promille: 0,24  $\mu\text{M}$

### **7.3.1.4. *Klobazam***

Klobazam kan forskrives på registreringsfritak i Norge, og har blitt påvist i prøver fra førere pågrep av politiet under mistanke om ruspåvirket kjøring.

Ekvivalenstabellen fra Ashton (7) viser at 10 mg diazepam svarer til 20 mg klobazam.

Fra studien til Monjanel-Mouterde og medarbeidere (65) kan det beregnes at inntak 30 mg klobazam vil svare til  $C_{max}$  på 1,8  $\mu\text{M}$ . Ved tilsvarende beregning fra Tedeschi og medarbeidere (66) vil inntak av 30 mg klobazam medføre  $C_{max}$  på 2,6  $\mu\text{M}$ . Rupp og medarbeidere (67) gav 30 mg klobazam og målte  $C_{max}$  på 1,4  $\mu\text{M}$ . Jawad og medarbeidere (68) viste at 30 mg gav gjennomsnittlig  $C_{max}$  på 1,7  $\mu\text{M}$ . Fra Ochs og medarbeidere (69) kan det estimeres at inntak av 30 mg klobazam fører til  $C_{max}$  på 3  $\mu\text{M}$ .

Ut fra denne oppsummeringen foreslås en rusdose for klobazam å være 30 mg, og med tilhørende  $C_{max}$  på 3  $\mu\text{M}$ . Straffbarhetsgrensen defineres som 1/5 av dette.

Forslag til faste grenser:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,6  $\mu\text{M}$
- II. Straffeutmålingsgrenser svarende til 0,5 promille: 1,5  $\mu\text{M}$
- III. Straffeutmålingsgrenser svarende til 1,2 promille: 3,6  $\mu\text{M}$

### **7.3.1.5. *Lorazepam***

Lorazepam kan forskrives på registreringsfritak i Norge, og har blitt påvist i prøver fra førere pågrep av politiet under mistanke om ruspåvirket kjøring.

Ekvivalenstabellen fra Ashton (7) viser at 10 diazepam tilsvarer 1 mg lorazepam. Altamura og medarbeidere (46) angir at 10 mg diazepam tilsvarer 2 mg lorazepam. Shader (8) angir at 10 mg diazepam tilsvarer 1,5-2 mg lorazepam.

Studien til Ellinwood og medarbeidere (70) viste at forsøkspersonene var mer påvirket etter inntak av 4 mg lorazepam enn av 20 mg diazepam.

Ut fra overnevnte publikasjoner foreslås rusdosen for lorazepam å defineres som 3 mg.

Ellinwood og medarbeider gav 8 friske frivillige menn 4 mg lorazepam, og dette førte til en gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon i fullblod på 0,2  $\mu$ M (70).

Greenblatt gav 10 friske frivillige 2 mg lorazepam, og dette gav en gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon i blod på 0,08  $\mu$ M (71). Ut fra disse data legges det til grunn at en dose på 3 mg lorazepam svarer til  $C_{max}$  på 0,15  $\mu$ M.

Forslag til faste grenser:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,03  $\mu$ M
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 0,075  $\mu$ M
- III. Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille: 0,18  $\mu$ M

#### **7.3.1.6. *Triazolam***

Triazolam kan forskrives på registreringsfritak i Norge.

Ekvivalenstabellen fra Ashton (7) angir at 10 mg diazepam svarer til 0,5 mg triazolam. Ekvivalenstabell fra Shader (8) viser at 10 mg diazepam svarer til 0,25 mg triazolam.

Publikasjon av Kinirons og medarbeidere (72) viste at etter administrering av 0,375 mg triazolam ses  $C_{max}$  på 0,0084  $\mu$ M. Friedmann og medarbeidere (73) viste at 0,5 mg triazolam gir 0,0061  $\mu$ M. Ochs og medarbeidere (74) gav 0,5 mg triazolam og fant  $C_{max}$  på 0,0081  $\mu$ M. Ved inntak av 0,25 mg triazolam viste Kuitunen og medarbeidere (75)  $C_{max}$  på 0,0037  $\mu$ M.

I studien til Kuitunen og medarbeidere (75) ble påvirkningsgraden målt ved hjelp av psykomotoriske tester og simulert kjøring, og simulert kjøring etter inntak av 0,25 mg triazolam resulterte i en mer uttalt påvirkning enn det som foreligger ved en alkoholkonsentrasjon på 0,8 promille. Carter og medarbeidere (16) har i sin studie sammenlignet effekter av ketamin og triazolam. Høyeste dose ketamin var 28 mg/70kg. Til sammenligning definerte den faglige rådgivningsgruppen i 2010 en rusdose for ketamin som 35 mg. Carter studerte effekten av 2 doser ketamin og 2 doser triazolam, og det var betydelig variasjon i effektene for de ulike dosene. Ved å sammenholde flere av de relevante psykomotoriske og kognitive testene i studien har referansegruppen kommet til at den laveste dosen for triazolam på 0,2 mg/70 kg og 28 mg ketamin gav sammenlignbare effekter.

Ut fra overnevnte studier av Kuitunen (75) og Carter (16) foreslår referansegruppen at en rusdose for triazolam defineres som 0,25 mg, som gir en  $C_{max}$  på 0,005  $\mu$ M. Straffbarhetsgrensen blir 1/5 av denne.

Forslag til faste grenser:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,001 µM
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 0,0025 µM
- III. Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille: 0,006 µM

### **7.3.2. Opioider**

Referansegruppen har brukt fire ekvivalenstabeller for opioider; tabeller fra henholdsvis Norsk legemiddelhåndbok (3), Zacny (4), Goodman & Gilman (5) og Helsedirektoratet (6).

#### **7.3.2.1. Kodein**

Kodein er i utbredt bruk i Norge, fortrinnsvis i kombinasjonspreparater sammen med paracetamol. Kodein er på mange måter et spesielt opioid ved at det har en lav affinitet til den relevante opioidreseptoren, og ved at det omdannes i organismen til morfin som har høy affinitet til reseptoren. Denne omdanningen skjer via det polymorft distribuerte cytokrom P450-isoenzymet 2D6 (CYP2D6), som ca. 7 % av etniske nordmenn ikke uttrykker. I tillegg kan nærvær av en rekke andre legemidler m.m. hemme CYP2D6-aktiviteten og redusere dannelsen av morfin fra kodein tilsvarende. Dette betyr at relativt mange individer i svært liten grad omdanner morfin fra kodein.

Nye artikler vedrørende kodein ble gjennomgått (76, 77). Det ble diskutert om kodeins effekter skyldes aktive omdannelsesprodukter eller kodein i seg selv. En betydelig forskningslitteratur viser at kodeins terapieffekter, og formentlig også ruseffekter, formidles via omdannelsesproduktet morfin. Det foreligger ikke nye artikler eller annet kunnskapsgrunnlag som kan fastslå hvorvidt kodeins egenaktivitet er avgjørende, eller som viser at kodeins effekter har et lineært dose-responsforløp. Gjennomgått litteratur viser at inntak av kodein ledsages av få utfall ved psykomotoriske tester. Det er ikke utført sammenlignende tester med andre relevante stoffer. Referansegruppen mener at det ikke foreligger faglig grunnlag for å kunne fastsette straffeutmålingsgrenser for kodein.

#### **7.3.2.2. Oksykodon**

Oksykodon er et potent opioid, som er påvist i prøver fra førere mistenkt for ruspåvirket føring av motorkjøretøy.

I Legemiddelhåndboken er 10 mg morfin i.v. og 20 mg oksykodon p.o. angitt som ekvianalgetiske doser (3). Ved å bruke ekvivalensprinsippet for oksykodon, vil den dosen oksykodon som svarer til en rusdose morfin (15 mg morfin i.v.) kunne defineres som rusdose. Basert på dette defineres 30 mg oksykodon til å være en rusdose. Flere studier har undersøkt forholdet mellom doser og konsentrasjoner av oksykodon. En oppsummering av relevante kinetikkstudier (78-89) viser at 10 mg oksykodon førte til  $C_{max}$  på 0,06 µM (80, 81, 83), 15 mg gav  $C_{max}$  på 0,12 µM (80, 85) eller 0,05 µM (84), samt at 20 mg oksykodon gav en  $C_{max}$  på 0,12 µM (78, 79).

Ut fra overnevnte publikasjoner foreslås det at 30 mg oksykodon p.o. defineres som rusdose, og at dette svarer til  $C_{max}$  på 0,25 µM. Straffbarhetsgrensen blir 1/5 av denne.

Forslag til faste grenser:

- I. Straffbarhetsgrense: 0,05 µM
- II. Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille: 0,12 µM
- III. Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille: 0,3 µM

### **7.3.2.3. Tramadol**

Tramadol regnes, på samme måte som kodein, som et «svakt» smertestillende middel innen gruppen opioider. Utgangsstoffet tramadol formidler i all hovedsak monoaminerg reopptakshemming i sentralnervesystemet; altså en virkningsmekanisme som ligner den mange antidepressive midler har. Antidepressiva er ikke tatt inn i listen over stoffer som det er etablert faste grenser for. De opioide (og trolig også de eventuelle rusgivende) effektene av tramadol formidles i all hovedsak via omdannelsesproduktet O-desmetyltramadol, som analogt med kodeinmetabolismen er avhengig av CYP2D6 for dannelse.

Litteratursøk resulterte i en artikkel som kunne tas inn i vurderingsgrunnlaget (76). Denne viste signifikant lengre reaksjonstid tre timer etter dosering, sammenlignet med den i kontrollgruppen. Flere av forsøkspersonene som hadde fått kodein/paracetamol rapporterte somnolens sammenlignet med tramadol/paracetamol gruppen (henholdsvis 50 % og 4 %). Det var imidlertid ikke utført farmakokinetiske analyser og det var ingen utfall ved de psykomotoriske testene.

En studie viste at inntak av 100 mg tramadol gav  $C_{max}$  på 1 µM (90). Gjennomgang av studier fra DRUID-prosjektet viste at det ikke ble funnet påvirkning for doser under 100 mg (91).

En publikasjon om dødsfall i forbindelse med bruk av tramadol, viste at den laveste konsentrasjonen som var rapportert å forårsake død alene var 7 µM og den høyeste konsentrasjonen som alene forårsaket død var 337 µM. I kombinasjon med andre stoffer ses lavere tramadolkonsentrasjoner i forbindelse med dødsfall (92, 93). Det er rapportert om overlevelse ved konsentrasjoner av tramadol som er høyere enn 30 µM (90). Clarkson og medarbeidere (94) viste i et materiale fra 1995-2000 at død sjeldent var relatert til tramadol og at det var betydelig overlapp mellom konsentrasjoner av tramadol som ble funnet i døde og hos påvirkede sjåfører. Slike data antyder indirekte at O-desmetyltramadol kan spille en viktig rolle for midlets toksiske egenskaper.

En ekvivalenstabell for opioider (6) anslår 5 mg morfin p.o. til å være ekvianalgetisk med ca. 50 mg tramadol p.o. Det finnes ikke litteratur der konsentrasjoner av O-desmetyltramadol i blod etter inntak av tramadol har blitt sammenholdt med eventuell psykomotorisk påvirkning. I en studie av dødsfall i Sverige over en 10 års periode ble det påvist tramadol i ca. 2 % av sakene (93). Konsentrasjonsmålinger i blod fra døde viste konsentrasjoner av tramadol i området 1,1-12,0 µg/g og konsentrasjoner av omdannelsesproduktet O-desmetyltramadol i området 0,1-1,1 µg/g.

Ut fra overnevnte mener referansegruppen at det ikke foreligger faglig grunnlag for å fastsette straffbarhetsgrense for tramadol. Litteratur om tramadol (og spesielt O-desmetyltramadol, som trolig bør vektlegges i trafikk sammenheng) bør gjennomgås med sikte på å foreslå grenser ved neste revisjon av Vegtrafikklovens forskrift om faste grenser.

### 7.3.3. Andre

#### 7.3.3.1. *Pregabalin*

Pregabalin er godkjent til behandling av epilepsi, generalisert angstlidelse og nevropatisk smerte i Norge. Pregabalin er ikke merket med rød varseltrekant i den norske preparatomtalen, men søvnighet er rapportert som en svært vanlig bivirkning ( $\geq 1$  av 10). Det er rapportert om misbruk av pregabalin blant opiatavhengige pasienter (95), og om forskriving av midlet utenfor godkjent indikasjon i 25 % av tilfellene (96). Vi fant imidlertid ingen studier som oppfylte inklusjonskriteriene for å kunne foreslå faste grenser. Fordi pregabalin er et stoff med mulige rusvirkninger og misbrukspotensiale, ønsket referansegruppen likevel å vurdere om det kunne fastsettes straffbarhetsgrense for pregabalin ut fra annen relevant faglitteratur (97-100). Tuji og medarbeidere gav to doser med pregabalin á 75 mg til 16 friske frivillige, og undersøkte kjøreferdighetene i en kjøresimulator (101). Deltakerne rapporterte at de følte seg søvnige, men inntak av pregabalin gav ingen målbar svekkelse av kjøreferdigheter. Forsøkspersonenes evne til å oppnå en læringseffekt av kjøreeksperimentene var imidlertid svakt redusert.

Maksimal terapeutisk døgndose for pregabalin er 600 mg. I følge Baselt gir 600 mg pregabalin ved likevektbetingelser en gjennomsnittskonsentrasiøn på omkring 30  $\mu\text{M}$  (90), mens minimumskonsentrasiønen ved en døgndose på 1000 mg var 31  $\mu\text{M}$  (102). I den samme studien var konsentrasiønen av pregabalin i cerebrospinalvæsken 1 – 30 % av plasmakonsentrasiønen, og  $C_{\max}$  ble oppnådd gjennomsnittlig 8 timer etter at dosen ble administrert. Disse funnene indikerer at effekt og sentralnervøse bivirkninger kan være forskjellige ved samme dose gitt til forskjellige personer.

$C_{\max}$  ved inntak av en dose på 300 mg av 12 forsøkspersoner gav en gjennomsnittskonsentrasiøn på 48  $\mu\text{M}$ . Ved sammenligning av konsentrasiønene av pregabalin hos døde misbrukere og døde ikke-misbrukere, var median konsentrasiøn betydelig høyere i misbrukergruppen; 36  $\mu\text{M}$  (1,8 – 693) hos ikke-misbrukere, versus 95  $\mu\text{M}$  (2,52-693) hos misbrukere (97).

Arroyo og medarbeidere (103) viste at gjennomsnittlig serumkonsentrasiøn var 31  $\mu\text{M}$  (5,5 – 90) ved inntak av 600 mg ved likevektbetingelser. Bivirkningene var doseavhengige, men det ble ikke presentert data som relaterte type bivirkninger til serumkonsentrasiønen. Gruppen fant ingen epidemiologiske studier som viser at inntak av pregabalin medfører økt risiko for å bli involvert i trafikkulykker. I en studie fra Norge hvor data fra reseptregisteret ble koblet med trafikkulykker i perioden 2004-2008, var det ingen av ulykkene i denne perioden hvor fører hadde fått forskrevet pregabalin (104).

Gruppen har diskutert om øvrig dokumentasjon er så sterkt at man kan bruke generell farmakologisk argumentasjon (misbruks- og ruspotensiale, persepsjonsendringer, illegalitet, m.m.) for å foreslå faste grenser for pregabalin, slik det i noen grad er gjort for hallusinogener og GHB. Det er hevdet noe forskjellige syn på dette i gruppen, som under tvil har konkludert med at det per i dag ikke er tilstrekkelig solid dokumentasjon for å etablere en straffbarhetsgrense for pregabalin. Relevant litteratur for pregabalin bør imidlertid gjennomgås på nytt ved neste revisjon av Vegtrafikklovens forskrift om faste grenser. Ved vurdering av pregabalin, bør gabapentin (105), som tilhører samme stoffgruppe, også vurderes.

### **7.3.3.2. Metylfenidat**

Litteratursøk identifiserte tre artikler som undersøkte trafikkrelevant påvirkning etter administrering av metylfenidat (106-108). I disse publikasjonene var det svært lite utfall ved psykomotoriske tester, og de gav ikke holdepunkter for å kunne foreslå straffeutmålingsgrenser for metylfenidat.

Fordi metylfenidat er et sentralstimulerende stoff som kan gi rus og har farmakologiske egenskaper som tilsier at dette vil kunne medføre trafikkfarlig påvirkning som øvrige sentralstimulerende stoff (109-112), foreslår referansegruppen at det fastsettes straffbarhetsgrense for metylfenidat.

Det er gjort en rekke studier av metylfenidat som undersøker virkningsmekanismer (112-114). Kokain og metylfenidat har lik virkningsmekanisme, ved at begge hemmer dopamin-transportere i hjerneceller. Det kan måles hvor stor andel av disse som er okkupert etter inntak av kokain og metylfenidat og hvor stor andel som må være bundet før forsøkspersoner opplever rus. Metylfenidat gitt i.v. i doser som gir konsentrasjoner i størrelsesorden  $0,033 \mu\text{M}$  i fullblod gir slik rusopplevelse (114). Metylfenidat i doser på 40-60 mg p.o. eller mer gir også slik blokade.

Ut fra disse studiene kan en rusdose for metylfenidat estimeres til 50 mg p.o. (110). En slik dose medfører en maksimal konsentrasjon i blod på  $0,07 \mu\text{M}$  (110). For metylfenidat foreligger det plasma/blod ratio på 1,3. Ved å benytte de samme prinsippene som ved fastsettelse av straffbarhetsgrenser i 2010 (2), svarer dette til en straffbarhetsgrense for metylfenidat på  $0,015 \mu\text{M}$ .

### **7.3.4. Nye psykoaktive stoffer og syntetiske cannabinoider**

Rusmidler som har kommet på markedet i løpet av de siste årene omtales ofte som såkalte NPS (New Psychoactive Substances), legal highs, mopedop etc. Markedet er i stadig endring og det dukker opp flere nye stoff hvert år (115). Nye stoffer omfatter både nye syntetiserte rusgivende stoffer (f.eks. mefedron, 4-MA, 4-FA, AMT), endring av kjemisk struktur for «gamle» stoffer (f.eks. PMMA), naturlig plantemateriale (f.eks. Salvie, Peyotekaktus, Kratom), og plantemateriale med tilsatt syntetiske cannabinoider eller andre syntetiske rusgivende stoffer. Nye stoffer kan også omfatte allerede eksisterende stoffer som etter en lang «pause» tas i bruk på ny som rusmidler (f.eks. Peyote og 2C-B). Det finnes flere forskjellige inndelinger av NPS. Det Europeiske overvåkingssenter for narkotika og narkotikamisbruk (EMCDDA) benytter følgende inndeling: Syntetiske cannabinoider, katinoner, fenetylaminer, tryptaminer, piperaziner og «andre stoffer». Felles for katinoner, fenetylaminer, tryptaminer og piperaziner er at de i større eller mindre grad virker som vanlige sentralt stimulerende rusmidler som amfetamin (øker våkenhet og utholdenhets, hever stemningsleiet og selvfølelsen og nedsetter den kritiske sansen). Noen av disse stoffgruppene er i tillegg hallusinogene og kan gi bevissthetsforstyrrelser som sansebedrag, illusjoner og hallusinasjoner (116).

Syntetiske cannabinoider er en stor gruppe relativt nye rusmidler. Disse stoffene virker på cannabisreseptorene og har dempende og hallusinogene egenskaper. De gir en rus som ligner cannabisrus, men effekten er sterkere. Syntetiske cannabinoider har vært på markedet siden midten av 2000-tallet. Det finnes lite kunnskap om syntetiske cannabinoider og bilkjøring, men syntetiske cannabinoider er påvist i prøver fra bilførere i Norge (116). I en 7 ukers periode ble det ved FHI analysert for 19 ulike syntetiske cannabinoider blant alle saker hvor politiet mistenkte ruspåvirket kjøring, og disse stoffene ble påvist i 2,2 prosent av sakene (117). Forekomsten av NPS blant norske

bilførere er ukjent, blant annet fordi det store antallet nye slike stoffer gjør det umulig å undersøke prøvene for alle potensielle kandidater.

Muligheten for å fastsette faste grenser for syntetiske cannabinoider og syntetiske katinoner har blitt diskutert i referansegruppen. Det foreligger imidlertid svært lite litteratur som beskriver virkningsmekanismer, farmakokinetikk, rusdoser og trafikkrelevant påvirkning. Det anses derfor ikke mulig å fastsette straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser for disse stoffene med dagens tilgjengelige kunnskap. Dette kan endre seg når kunnskapen om disse stoffene øker.

## **8. Summering av stoffkonsentrasjoner**

I saker hvor det påvises flere stoffer, uten at noen av disse foreligger i konsentrasjoner høyere enn straffeutmålingsgrensene svarende til 1,2 promille, vil det være aktuelt å gjøre en samlet vurdering av påvirkning. Dette omtales i det følgende som «summering» av stoffkonsentrasjoner. Eksisterende faste grenser definerer påvirkning svarende til tre ulike alkoholpromillenivå for enkeltstoffer. Det foreligger forøvrig ikke retningslinjer for hvordan flere stoffer skal vurderes samlet. En slik «summering» av stoffer gjøres i dag skjønnsmessig av den sakkyndige. Referansegruppen er bedt om å utrede om det kan utarbeides retningslinjer for summering av stoffer.

Summering av flere stoffer har blitt diskutert av referansegruppen, og det er enighet om at det foreligger litteratur som dokumenterer at samtidig bruk av flere rusmidler øker risiko for ulykker betydelig. Vi har imidlertid konkludert med at innføring av en slik framgangsmåte vil være en politisk beslutning. Denne vil være fundamentert i epidemiologisk forskning, men referansegruppen har ikke vitenskapelig dokumentasjon for alle slike mulige kombinasjoner av stoffer og kombinasjoner til å foreslå denne type retningslinjer på nåværende tidspunkt.

### **8.1. Summering av benzodiazepiner**

Benzodiazepiner har i all hovedsak lik virkningsmekanisme. I saker hvor det foreligger flere ulike benzodiazepiner, vil konsentrasjonene etter gruppens oppfatning kunne summeres med tanke på påvirkning. Siden de ulike benzodiazepinene foreligger i ulike konsentrasjonsnivå, må det fastsettes omregningsfaktorer for de ulike benzodiazepinene før summering. Dette slik at alle konsentrasjonene omregnes til en «diazepamekvivalens», det vil si til en diazepamkonsentrasjon som tilsvarer samme påvirkningsnivå. Disse verdiene vil deretter kunne summeres, slik at samlet påvirkning vil kunne estimeres.

Diazepamekvivalenter er utarbeidet fra ulike studier hvor konsentrasjoner av benzodiazepiner er målt, fordi det ved inntak av samme dose, kan ses til dels betydelige forskjeller i konsentrasjoner som oppnås i blod. Referansegruppen mener derfor det er hensiktsmessig å ta utgangspunkt i konsentrasjoner i stedet for doser, til tross for at en rekke studier gjerne sammenligner doser, og at tabeller som ser på slik ekvivalens også tar utgangspunkt i doser.

For å kunne summere flere benzodiazepiner påvist i samme prøve, er det tatt utgangspunkt i ekvivalente konsentrasjoner, som har framkommet etter at ekvivalente rusdoser er blitt definert. På basis av dette foreslås en tabell hvor diazepamekvivalens for hvert enkelt benzodiazepin er beregnet (tabell 3). Med utgangspunkt i ekvivalente konsentrasjoner for de ulike benzodiazepinene, er det foreslått omregningsfaktorer. Disse er angitt ut fra laveste faktor; for enkelte stoffer er faktor ulik for konsentrasjoner mellom 0,2 og 0,5 sammenlignet med faktoren for konsentrasjoner mellom 0,5 og 1,2 promille. Laveste faktor er benyttet for å legge det mest forsiktige anslaget til grunn.

## **8.2. Summering av opioider**

Opioider har lik virkningsmekanisme. I saker hvor det foreligger flere ulike opioider, vil konsentrasjonene etter gruppens oppfatning kunne summeres med tanke på påvirkning, med unntak av buprenorfin – som er en partiell agonist på opioid-reseptoren (det vil si at stoffet delvis blokkerer, noe som innebærer redusert aktivering av reseptorer). Siden de ulike opioidene har ulik potens, må det fastsettes omregningsfaktorer for de ulike opioidene før summering. Dette slik at alle konsentrasjonene omregnes til en «morphinekvivalens», det vil si til en morfinkonsentrasjon som tilsvarer samme påvirkningsnivå. Disse verdiene vil deretter kunne summeres, slik at samlet påvirkning vil kunne estimeres.

Morphinekvivalenter er utarbeidet fra ulike studier hvor konsentrasjoner av opioider er målt. Inntak av samme dose, kan medføre til dels betydelige forskjeller i konsentrasjoner som oppnås i blod fra personer til person. Referansegruppen mener derfor det er hensiktsmessig å ta utgangspunkt i konsentrasjoner i stedet for doser, til tross for at en rekke studier gjerne sammenligner doser, og at tabeller som ser på slik ekvivalens også tar utgangspunkt i doser.

For å kunne summere flere opioider påvist i samme prøve, er det tatt utgangspunkt i ekvivalente konsentrasjoner, som har framkommet etter at ekvivalente rusdoser er blitt definert. Ut fra dette er det utarbeidet en tabell som viser morphinekvivalens for oksykodon og metadon (tabell 4), og tilhørende omregningsfaktorer. Disse er angitt ut fra laveste faktor; for enkelte stoffer er faktor ulik for konsentrasjoner mellom 0,2 og 0,5 sammenlignet med faktoren for konsentrasjoner mellom 0,5 og 1,2 promille. Laveste faktor er benyttet for å legge det mest forsiktige anslaget til grunn.

## **8.3. Alkohol og benzodiazepiner**

Det ble utført et litteratursøk for studier som undersøker interaksjoner mellom alkohol og benzodiazepiner når disse gis i kombinasjon (75, 118-128). På bakgrunn av disse fant man ikke entydig grunnlag for å foreslå summeringsregler for de sakene hvor alkohol påvises i kombinasjon med ett eller flere benzodiazepiner.

## **8.4. Alkohol og cannabis**

Det ble utført et litteratursøk for studier som undersøker interaksjoner mellom alkohol og cannabis når disse gis i kombinasjon (10-13, 129-133). På bakgrunn av disse fant man ikke entydig grunnlag for å foreslå summeringsregler for de sakene hvor alkohol påvises i kombinasjon med THC.

## **8.5. Alkohol og GHB**

Det ble utført et litteratursøk etter studier som undersøker interaksjoner mellom alkohol og GHB når disse gis i kombinasjon, uten at slike studier ble funnet.

## **8.6. Stoff i lave konsentrasjoner**

For stoff som inngår i «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.» som påvises i konsentrasjoner lavere enn straffbarhetsgrensene svarende til 0,2 promille, mener referansegruppen at funnene ikke skal gi grunnlag for straff eller straffeskjerpelse i henhold til veitrafikkloven. Referansegruppen er av den oppfatning at dette også bør gjelde i saker hvor det er påvist flere stoff i konsentrasjoner under straffbarhetsgrensen.

## **9. Tilbakemelding fra fagmiljøene i Norge og Norden**

Forespørsl om å lese gjennom rapporten for å gjøre en vurdering av det faglige grunnlaget for forslagene ble sendt til klinisk farmakologiske miljøer i Norden, se oversikt over disse i vedlegg 2.

Følgende tilbakemeldinger ble gitt:

*Overlege Jean Paul Bernard fra Senter for psykofarmakologi ved Diakonhjemmet sykehus*

De viktigste tilbakemeldingene er oppsummert i det følgende:

Forslagene til faste grenser for de «nye» opioider/benzodiazepiner baserer seg i stor grad på ekvivalente doser av hhv morfin/diazepam. Jeg synes det ville lette forståelsen litt dersom man tar med rusdose for morfin eller diazepam for hvert av stoffene der det er aktuelt, slik det er gjort for oksykodon.

Buprenorfin/metadon: Rusdosen for morfin oppgis i tabell 2 til 15 mg i.v. Dersom man går ut ifra denne dosen og at en dose på morfin 10 mg i.v. er ekvivalent til buprenorfin 0,3 mg i.v., tyder dette på at rusdose for buprenorfin bør være høyere enn dette (ca. 0,4-0,45 mg). Det er derfor uklart hvorfor rusdosen foreslås satt til 0,3 mg i.v. Evt. farmakodynamiske referanser som ligger til grunn bør presiseres bedre i teksten. Når det gjelder metadon, tyder de to referansene som er oppgitt på at 0,4 mikromol/L er litt høyere enn forventet koncentrasjon ved bruk av den foreslalte rusdosen. Det er også uklart om man har tatt høyde for at metadonkoncentrasjoner i fullblod er lavere enn i plasma (Milroy/Forest, 2000).

For lorazepam er det uklart hvilke referanser som ligger til grunn for angivelse av  $C_{max}$  ved bruk av rusdosen (3 mg).

For desmetyldiazepam nevnes det at hyppigst kilde vil være omdannelse ved bruk av diazepam. Det er uklart om disse grensene også skal gjelde der diazepam er påvist og ligger under straffbarhetsgrensen.

For triazolam virker den foreslalte rusdosen for lav. 10 mg diazepam angis til ekvivalent til minst 0,25 mg triazolam. Rusdose for diazepam (15 mg) vil derfor være ekvivalent til en høyere dose triazolam. Den oppgitte referansen forklarer heller ikke hvorfor 0,25 mg triazolam foreslås som rusdosen.

*Seksjonsoverlege Ingebjørg Gustavsen fra Farmakologisk avdeling ved Oslo Universitetssykehus*

Generelt framstår rapporten velskrevet, gjennomarbeidet og godt faglig begrunnet for vurderinger som konkluderer med forslag om endring, så vel som for vurderinger der konklusjonen fra forrige rapport har blitt stående.

Når det gjelder spørsmålet om å summere enkeltfunn, framstår det rimelig å summere enkeltfunn av benzodiazepiner slik gruppen har foreslått. Å finne øvrig dokumentasjon for samlede rusvirkninger fra enhver tenkelig kombinasjon av de aktuelle rusmidlene vil vanskelig kunne opparbeides fordi mulighetene er for mange.

Undertegnede er litt overrasket over at man ikke har funnet god nok dokumentasjon når det gjelder kombinasjonen mellom benzodiazepiner og alkohol (punkt 8.1). Kunne det vært relevant å argumentere også ut fra epidemiologiske studier for å gi et mer helhetlig bilde av trafikkrisiko ved bruk av flere rusgivende stoffer?

Generelt kunne man sett for seg en mer prinsipiell tilnærming til spørsmålet om summering av rusvirkninger, for eksempel ved å si at tre eller flere stoffer over 0,5-grensen svarer til >1,2 promille. Den faglige begrunnelsen for en slik prinsipiell tilnærming kunne vært forankret i nettopp epidemiologisk forskning som dokumenterer at kombinasjon av flere stoffer gir økt risiko for ulykker i trafikken.

*Professor Kristian Linnet, Rettskemisk institutt i København*

Jeg har læst jeres rapport. Jeg synes litteraturgennemgangen er meget grundig og har ikke noget at tilføje.

*Adjunct professor Johan Ahlner, associate professor Robert Kronstrand og associate professor Fredrik Kugelberg, Linköpings universitet*

Ni har gjort en grundlig och gedigen genomgång. Vi har inga synpunkter på de fasta gränsvärden ni satt.

## **9.1. Referansegruppens kommentarer til de faglige tilbakemeldingene**

Referansegruppen er ikke enig med overlege Bernard i hans anførsler om triazolam, og fastholder sine opprinnelige vurderinger. Dessverre har vi ikke fått tilbakemeldinger fra de øvrige forespurte fagmiljøene. De mottatte tilbakemeldingene er tatt inn i rapporten fortløpende der hvor det er aktuelt for å klargjøre de punktene som har blitt oppfattet som uklare. Det har blitt presisert hvorfor ulike doser og konsentrasjoner er valgt.

Innspillene fra Gustavsen om å innføre en mer prinsipiell tilnærming i forbindelse med summering av flere stoffer har også blitt diskutert av referansegruppen. Vi har imidlertid konkludert med at innføring av en slik framgangsmåte savner faglig grunnlag, og derfor i så fall må bli en politisk beslutning. Se for øvrig kapittel 8.

## **10. Oppfølging**

Referansegruppen anbefaler at de faste grensene revideres jevnlig i årene som kommer. For nye psykoaktive stoffer og syntetiske cannabinoider anses det sannsynlig at det vil foreligge mer litteratur i løpet av de nærmeste årene. Dette innebærer at man ved neste revisjon blant annet bør vurdere å evaluere litteratur som beskriver virkningsmekanismer, farmakokinetikk og trafikkrelevant påvirkning for disse stoffene.

## 11. Tabeller

**Tabell 1** *Forslag til straffbarhetsgrenser og straffeutmålingsgrenser*

Stoff	Straffbarhetsgrense ( $\mu\text{M}$ fullblod)	Straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille ( $\mu\text{M}$ fullblod)	Straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille ( $\mu\text{M}$ fullblod)
<b>Benzodiazepiner og lignende stoffer</b>			
Alprazolam	0,010	0,020	0,050
Bromazepam	0,100	0,250	0,600
Desmetyldiazepam	0,400	1,000	2,400
Diazepam	0,200	0,500	1,200
Etizolam	0,040	0,100	0,240
Fenazepam	0,005	0,015	0,030
Flunitrazepam	0,005	0,010	0,025
Klobazam	0,600	1,500	3,600
Klonazepam	0,004	0,010	0,025
Lorazepam	0,030	0,075	0,180
Nitrazepam	0,060	0,150	0,350
Oksazepam	0,600	1,500	3,000
Triazolam	0,001	0,0025	0,006
Zolpidem	0,100	0,250	0,600
Zopiklon	0,030	0,060	0,150
<b>Cannabis</b>			
THC	0,004	0,010	0,030
<b>GHB</b>			
GHB	100	300	1200
<b>Hallusinoger</b>			
Ketamin	0,200	0,500	1,200
LSD	0,003	*	*
<b>Opioider</b>			
Buprenorfvin	0,0008	0,002	0,0048
Metadon	0,080	0,200	0,48
Morfin	0,030	0,080	0,200
Oksykodon	0,050	0,120	0,300
<b>Sentralstimulerende stoffer</b>			
Amfetamin	0,300	*	*
Kokain	0,080	*	*
MDMA	0,500	*	*
Metamfetamin	0,300	*	*
Metylfenidat	0,015	*	*

\* Straffeutmålingsgrenser er ikke fastsatt fordi sammenhengen mellom stoffkonsentrasjon i blodet og ulykkesrisiko/prestasjonsforringelse er svært variabel, eller dårlig dokumentert.

**Tabell 2** *Rusdose og tilhørende maksimale konsentrasjon for stoffer med eksisterende faste grenser – og forslag til flere stoffer og tilhørende grenser*

Stoff	«Rusdose»/ påvirkningsdose	Konsentrasjon «rusdose»/ påvirkningsdose $\mu\text{M}$ fullblod ( $C_{\max}$ )	Straffbarhetsgrense ( $\mu\text{M}$ fullblod)	Referanser
<b>Benzodiazepiner og lignende stoffer</b>				
Alprazolam	1 mg	0,050	0,010	(2)
Bromazepam	8 mg	0,500	0,100	(7, 51-55)
Desmetyldiazepam	30 mg	2,000	0,400	(7) (56-60)
Diazepam <sup>1</sup>	15 mg	0,900	0,200	(2)
Etizolam	3 mg	0,200	0,040	(51, 61-64)
Fenazepam	1,5 mg	0,025	0,005	(2)
Flunitrazepam	1,5 mg	0,025	0,005	(2)
Klobazam	30 mg	3,000	0,600	(7, 65-69)
Klonazepam	1,5 mg	0,020	0,004	(2)
Lorazepam	3 mg	0,150	0,030	(7, 8, 51, 70)
Nitrazepam	10 mg	0,300	0,060	(2)
Oksazepam	45 mg	3,000	0,600	(2)
Triazolam	0,25 mg	0,005	0,001	(7, 8, 16, 72-75)
Zolpidem	10 mg	0,500	0,100	(2)
Zopiklon	7,5 mg	0,150	0,030	(2)
<b>Cannabis</b>				
THC	25 mg	0,020	0,004	(2)
<b>GHB</b>				
GHB	2 g	600	100	(2)
<b>Hallusinoger</b>				
Ketamin <sup>2</sup>	35 mg	1,000	0,200	(2)
LSD	100 $\mu\text{g}$	0,015	0,003	(2)
<b>Opioider</b>				
Buprenorfins <sup>2</sup>	0,3 mg	0,004	0,0008	(2)
Metadon	30 mg	0,400	0,080	(2)
Morfin <sup>2,3</sup>	15 mg	0,150	0,030	(2)
Oksykodon	30 mg	0,250	0,050	(3) (78-89)
<b>Sentralstimulerende stoffer</b>				
Amfetamin <sup>2</sup>	50 mg	1,500	0,300	(2)
Kokain	50 mg	0,400	0,080	(2)
MDMA	150 mg	2,500	0,500	(41, 46, 48-50)
Metamfetamin <sup>2</sup>	50 mg	1,500	0,300	(2)
Metylfenidat	50 mg	0,070	0,015	(110, 114)

<sup>1</sup> Ved inntak av diazepam vil det dannes desmetyldiazepam (aktivt omdannelsesprodukt, som er minst halvparten så potent som diazepam)

<sup>2</sup> For disse stoffene er konsentrasjonene beregnet etter intravenøst inntak av «rusdose»

<sup>3</sup> Kodein, etylmorphin og heroin omdannes i kroppen til morfin. Inntak av disse stoffene medfører at konsentrasjonen av morfin kan bli høyere enn straffbarhetsgrensen for morfin.

**Tabell 3**      *Omregningsfaktorer for ulike benzodiazepiner for å komme fram til diazepamekvivalenter*

<b>Stoff</b>	<b>Omregningsfaktor</b>
Alprazolam	20
Bromazepam	2
Desmetyldiazepam	0,5
Diazepam	1
Etizolam	5
Fenazepam	33
Flunitrazepam	40
Klobazam	0,33
Klonazepam	48
Lorazepam	6,7
Nitrazepam	3,3
Oksazepam	0,33
Triazolam	200
Zolpidem	2
Zopiklon	6,7

*Laveste omregningsfaktor har blitt benyttet, slik at anslaget blir et forsiktig estimat. Den påviste konsentrasjonen av et benzodiazepin multipliseres med omregningsfaktoren for å få den konsentrasjonen som vil svare til konsentrasjonen for diazepam. Eksempel: klonazepam i en konsentrasjon på 0,020 µM tilsvarer 0,96 µM diazepam ( $0,020 \times 48 = 0,96$ ). Denne beregnede konsentrasjonen vil videre kunne summeres med tilsvarende beregnede konsentrasjoner av andre benzodiazepiner for å komme fram til en samlet påvirkning.*

**Tabell 4**      *Omregningsfaktorer for ulike opioider for å komme fram til morfinekvivalenter*

Stoff	Omregningsfaktor
Metadon	0,375
Morfin	1
Oksykodon	0,6

Den påviste konsentrasjonen av oksykodon eller metadon multipliseres med aktuelle omregningsfaktor for å få den konsentrasjonen som vil svare til konsentrasjonen for morfin. Eksempel: oksykodon i en konsentrasjon på  $0,090 \mu\text{M}$  tilsvarer  $0,054 \mu\text{M}$  morfin ( $0,090 \times 0,6 = 0,054$ ). En slik beregnet konsentrasjonen av oksykodon vil deretter kunne summeres med morfin eller en tilsvarende beregnet metadonkonsentrasjon for å komme fram til en samlet påvirkning.

## **12. Vedlegg**

### **12.1. Vedlegg 1: Oversikt over stoff påvist i blod fra førere mistenkt for ruspåvirket kjøring ved FHI i perioden 2012-2013.**

Tabellen viser antall rusmiddelfunn (for stoffer som ble påvist i over 50 saker i løpet av 2 års perioden) i disse sakene. Kun få saker inneholder kun ett stoff da det i gjennomsnitt påvises 2-3 ulike stoff i hver sak.

<b>Stoff</b>	<b>Antall saker</b>
Etanol	9905
Klonazepam	3831
THC	3720
Amfetamin	3212
Metamfetamin	3101
Desmetyl diazepam	2331
Diazepam	2178
Alprazolam	847
Oksazepam	496
Nitrazepam	426
Morfin	413
Metadon	346
Kodein	337
Zopiklon	319
Buprenorfin	314
Gammahydroksybutyrat	296
Pregabalin	225
Ritalinsyre	166
Kokain	164
Ketamin	162
Tramadol	159
Fentanyl	147
Zolpidem	130
Metylfenidat	121
MDMA (ecstasy)	103
Oksykodon	83
Fenazepam	62
Flunitrazepam	58

**12.2. Vedlegg 2: Spørsmål om deltagelse i referansegruppen ble sendt til følgende kliniske farmakologiske fagmiljøer ved leder**

Oslo Universitetssykehus: Mimi Stokke Opdal

Universitetet i Nord-Norge: Georg Sager

Haukeland Universitetssykehus: Bettina Riedel

Diakonhjemmet sykehus: Helge Refsum

St. Olavs Hospital: Trond Aamo

**12.3. Vedlegg 3: Referansegruppens rapport er sendt til faglig vurdering til følgende kliniske farmakologiske fagmiljø ved leder**

Universitetet i Nord Norge: Georg Sager

Oslo Universitetssykehus: Ingebjørg Gustavsen

Haukeland Universitetssykehus: Bettina Riedel

Diakonhjemmet sykehus Oslo: Helge Refsum

St. Olavs hospital: Trond Aamo

Rettskjemisk institutt, Lindkøping: Johan Ahlner

Rettsmedisinsk institutt, København: Kristian Linnet

Department of Pharmacology and Toxicology, University of Iceland: Svava Thordardottir

Injury Prevention Unit, National Institute for Health and Welfare, Finland: Pirjo Lillsunde

## 13. Referanser

1. Vindenes V, Boix F, Koksaeter P, Strand MC, Bachs L, Morland J, et al. Drugged driving arrests in Norway before and after the implementation of per se law. *Forensic Sci Int.* 2014 Nov 3;245C:171-7. PubMed PMID: 25447190.
2. Samferdselsdepartementet. Etablering av faste grenser for påvirkning av andre stoff enn alkohol. Forslag til forbudsgrenser og straffeutmålingsgrenser for påvirkning av andre stoff enn alkohol. 2010.
3. Tabell 1 Ekvianalgetiske doser av opioidanalgetika og virkningstid. 2013. In: Norsk legemiddelhåndbok [Internet]. Available from: <http://www.webcitation.org/6TL1pkdTT>.
4. Zacy JP, James P. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* 1995 11/1995;3(4):432-66.
5. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* 9 ed1996.
6. Helsedirektoratet. Konverteringstabell 2014. Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/sites/bruk-av-opioider/verktøykasse-konverteringstabell/Sider/default.aspx>.
7. Ashton CH. Benzodiazepine equivalence table 2007. Available from: <http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm>.
8. Shader RI, Greenblatt DJ. Can you provide a table of equivalences for benzodiazepines and other marketed benzodiazepine receptor agonists? *J Clin Psychopharmacol.* 1997 Aug;17(4):331. PubMed PMID: 9241022.
9. Bocca ML, Marie S, Lelong-Boulouard V, Bertran F, Couque C, Desfemmes T, et al. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology.* 2011 Apr;214(3):699-706. PubMed PMID: WOS:000288253500011. English.
10. Lenne MG, Dietze PM, Triggs TJ, Walmsley S, Murphy B, Redman JR. The effects of cannabis and alcohol on simulated arterial driving: Influences of driving experience and task demand. *Accident Analysis and Prevention.* 2010 May;42(3):859-66. PubMed PMID: WOS:000277781900011. English.
11. Downey LA, King R, Papafotiou K, Swann P, Ogden E, Boorman M, et al. The effects of cannabis and alcohol on simulated driving: Influences of dose and experience. *Accident Analysis and Prevention.* 2013 Jan;50:879-86. PubMed PMID: WOS:000314191600101. English.
12. Ronen A, Chassidim HS, Gershon P, Parmet Y, Rabinovich A, Bar-Hamburger R, et al. The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. *Accident Analysis and Prevention.* 2010 Nov;42(6):1855-65. PubMed PMID: WOS:000282240500039. English.

13. Ramaekers JG, Theunissen EL, de Brouwer M, Toennes SW, Moeller MR, Kauert G. Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology*. 2011 Mar;214(2):391-401. PubMed PMID: WOS:000287759500003. English.
14. van Wel JHP, Kuypers KPC, Theunissen EL, Toennes SW, Spronk DB, Verkes RJ, et al. Single doses of THC and cocaine decrease proficiency of impulse control in heavy cannabis users. *British Journal of Pharmacology*. 2013 Dec;170(7):1410-20. PubMed PMID: WOS:000326900700013. English.
15. Johnson MW, Griffiths RR. Comparative abuse liability of GHB and ethanol in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2013 Apr;21(2):112-23. PubMed PMID: 23421353. Pubmed Central PMCID: 3886725.
16. Carter LP, Kleykamp BA, Griffiths RR, Mintzer MZ. Cognitive effects of intramuscular ketamine and oral triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2013 Mar;226(1):53-63. PubMed PMID: WOS:000314848000006. English.
17. Zacny JP, Conley K, Galinkin J. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers. *J PharmacolExp Ther*. 1997 Sep;282(3):1187-97.
18. Jensen ML, Sjogren P, Upton RN, Foster DJ, Bonde P, Graae C, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of cognitive and psychomotor effects of intravenous buprenorphine infusion in human volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Jul;2008;103(1):94-101.
19. MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll RA, Dow RJ. Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. *BrJ Clin Pharmacol*. 1989 Apr;27(4):453-9.
20. Manner T, Kanto J, Salonen M. Simple devices in differentiating the effects of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers. *EurJ Clin Pharmacol*. 1987 Sep;31(6):673-6.
21. Saarialho-Kere U, Mattila MJ, Paloheimo M, Seppala T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of buprenorphine and amitriptyline in healthy volunteers. *EurJ Clin Pharmacol*. 1987 Sep;33(2):139-46.
22. Kuhlman JJ, Lalani S, Maglilo J, Levine B, Darwin WD, Johnson RE, et al. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol*. 1996 Oct;20(6):369-78. PubMed PMID: WOS:A1996VK23100007. English.
23. Escher M, Daali Y, Chabert J, Hopfgartner G, Dayer P, Desmeules J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine after a single intravenous administration in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1620-31. PubMed PMID: WOS:000249682900008. English.
24. Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A, Bennett MR. Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1980 Nov;28(5):667-72. PubMed PMID: 7438685.
25. Jensen ML, Foster DJR, Upton RN, Kristensen K, Hansen SH, Jensen NH, et al. Population pharmacokinetics of buprenorphine following a two-stage intravenous infusion in healthy

- volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007 Dec;63(12):1153-9. PubMed PMID: WOS:000250834900010. English.
26. Watson PJ, McQuay HJ, Bullingham RE, Allen MC, Moore RA. Single-dose comparison of buprenorphine 0.3 and 0.6 mg i.v. given after operation: clinical effects and plasma concentration. *Br J Anaesth*. 1982 Jan;54(1):37-43. PubMed PMID: 7055528.
  27. Hakkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanpera I. Benzodiazepines and alcohol are associated with cases of fatal buprenorphine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;68(3):301-9. PubMed PMID: 21927835.
  28. Rothenberg S, Schottenfeld S, Meyer RE, Krauss B, Gross K. Performance differences between addicts and non-addicts. *Psychopharmacology (Berl)*. 1977 5/9/1977;52(3):299-306.
  29. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002 Nov;72(5):536-45. PubMed PMID: WOS:000179485500009. English.
  30. Meresaar U, Nilsson MI, Holmstrand J, Anggard E. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of methadone in man studied with a stable isotope method. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(6):473-8. PubMed PMID: 7286059.
  31. Silber BY, Croft RJ, Downey LA, Camfield DA, Papafotiou K, Swann P, et al. The effect of d,l-methamphetamine on simulated driving performance. *Psychopharmacology*. 2012 Feb;219(4):1081-7. PubMed PMID: WOS:000300779900014. English.
  32. Silber BY, Croft RJ, Downey LA, Papafotiou K, Camfield DA, Stough C. The effect of d-methamphetamine on simulated driving performance. *Hum Psychopharm Clin*. 2012 Mar;27(2):139-44. PubMed PMID: WOS:000301051800004. English.
  33. Kirkpatrick MG, Gunderson EW, Levin FR, Foltin RW, Hart CL. Acute and residual interactive effects of repeated administrations of oral methamphetamine and alcohol in humans. *Psychopharmacology*. 2012 Jan;219(1):191-204. PubMed PMID: WOS:000298645200017. English.
  34. Simons R, Martens M, Ramaekers J, Krul A, Klopping-Ketelaars I, Skopp G. Effects of dexamphetamine with and without alcohol on simulated driving. *Psychopharmacology*. 2012 Aug;222(3):391-9. PubMed PMID: WOS:000306353800003. English.
  35. Hjalmdahl M, Vadeby A, Forsman A, Fors C, Ceder G, Woxler P, et al. Effects of d-amphetamine on simulated driving performance before and after sleep deprivation. *Psychopharmacology*. 2012 Aug;222(3):401-11. PubMed PMID: WOS:000306353800004. English.
  36. Vollenweider FX, Maguire RP, Leenders KL, Mathys K, Angst J. Effects of high amphetamine dose on mood and cerebral glucose metabolism in normal volunteers using positron emission tomography (PET). *Psychiat Res-Neuroim*. 1998 Sep 28;83(3):149-62. PubMed PMID: WOS:000077259700003. English.
  37. Silber BY, Papafotiou K, Croft RJ, Ogden E, Swann P, Stough C. The effects of dexamphetamine on simulated driving performance. *Psychopharmacology*. 2005 May;179(3):536-43. PubMed PMID: WOS:000228850000003. English.

38. Stough C, Downey LA, King R, Papafotiou K, Swann P, Ogden E. The acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methamphetamine on driving: A simulator study. *Accident Analysis and Prevention*. 2012 Mar;45:493-7. PubMed PMID: WOS:000301081700056. English.
39. Lia KS, O; Slørdal, L. Kjøring under påvirkning av amfetamin og metamfetamin. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2009;129(2):4.
40. Veldstra JL, Brookhuis KA, de Waard D, Molmans BH, Verstraete AG, Skopp G, et al. Effects of alcohol (BAC 0.5 per thousand) and ecstasy (MDMA 100 mg) on simulated driving performance and traffic safety. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Aug;222(3):377-90. PubMed PMID: 22076245. Pubmed Central PMCID: 3395359.
41. Bosker WM, Kuypers KP, Conen S, Kauert GF, Toennes SW, Skopp G, et al. MDMA (ecstasy) effects on actual driving performance before and after sleep deprivation, as function of dose and concentration in blood and oral fluid. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Aug;222(3):367-76. PubMed PMID: 21952668. Pubmed Central PMCID: 3395348.
42. Dumont GJ, Schoemaker RC, Touw DJ, Sweep FC, Buitelaar JK, van Gerven JM, et al. Acute psychomotor effects of MDMA and ethanol (co-) administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2010 Feb;24(2):155-64. PubMed PMID: 19164498.
43. Dumont GJH, van Hasselt JGC, de Kam M, van Gerven JMA, Touw DJ, Buitelaar JK, et al. Acute psychomotor, memory and subjective effects of MDMA and THC co-administration over time in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*. 2011 Apr;25(4):478-89. PubMed PMID: WOS:000288499500004. English.
44. Kirkpatrick MG, Gunderson EW, Perez AY, Haney M, Foltin RW, Hart CL. A direct comparison of the behavioral and physiological effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Jan;219(1):109-22. PubMed PMID: 21713605.
45. Stough C, King R, Papafotiou K, Swann P, Ogden E, Wesnes K, et al. The acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and d-methamphetamine on human cognitive functioning. *Psychopharmacology*. 2012 Apr;220(4):799-807. PubMed PMID: WOS:000302256700014. English.
46. Cami J, Farre M, Mas M, Roset PN, Poudevila S, Mas A, et al. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Aug;20(4):455-66. PubMed PMID: 10917407.
47. de la Torre R, Farre M, Mathuna BO, Roset PN, Pizarro N, Segura M, et al. MDMA (ecstasy) pharmacokinetics in a CYP2D6 poor metaboliser and in nine CYP2D6 extensive metabolisers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Aug;61(7):551-4. PubMed PMID: 16041599.
48. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Lopez CH, Mas M, Ortuno J, et al. Pharmacology of MDMA in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000 Sep;914:225-37. PubMed PMID: 11085324.
49. Hernandez-Lopez C, Farre M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuno J, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *The Journal of*

pharmacology and experimental therapeutics. 2002 Jan;300(1):236-44. PubMed PMID: 11752122.

50. de la Torre R, Farre M, Ortuno J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Feb;49(2):104-9. PubMed PMID: 10671903. Pubmed Central PMCID: 2014905.
51. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 Apr;9(4):423-40. PubMed PMID: 23330992.
52. Kaplan SA, Jack ML, Weinfeld RE, Glover W, Weissman L, Cotler S. Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics.* 1976 Feb;4(1):1-16. PubMed PMID: 5586.
53. Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Locniskar A, Harmatz JS, et al. Bromazepam Pharmacokinetics - Influence of Age, Gender, Oral-Contraceptives, Cimetidine, and Propranolol. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1987 May;41(5):562-70. PubMed PMID: WOS:A1987H436100011. English.
54. Fujii J, Inotsume N, Nakano M. Effect of food on the bioavailability of bromazepam following oral administration in healthy volunteers. *Journal of pharmacobio-dynamics.* 1990 May;13(5):269-71. PubMed PMID: 2273442.
55. Oda M, Kotegawa T, Tsutsumi K, Ohtani Y, Kuwatani K, Nakano S. The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bromazepam in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2003 Nov;59(8-9):615-9. PubMed PMID: WOS:000187147100008. English.
56. Elsass P, Hendel J, Hvidberg EF, Hansen T, Gymoese E, Rathje J. Kinetics and neuropsychologic effects of IV diazepam in the presence and absence of its active N-desmethyl metabolite in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1980;70(3):307-12. PubMed PMID: 6777807.
57. Hendel J, Elsass P, Sorensen KH, Moller IW, Hvidberg EF, Hansen T. Anxiety and sedation during a stressful situation after single dose of diazepam versus N-desmethyldiazepam--a controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 1980;70(3):303-5. PubMed PMID: 6777806.
58. Clarke CH, Nicholson AN. Immediate and residual effects in man of the metabolites of diazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1978 Oct;6(4):325-31. PubMed PMID: 359017. Pubmed Central PMCID: 1429471.
59. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS, Georgotas A. Self-rated sedation and plasma concentrations of desmethyldiazepam following single doses of clorazepate. *Psychopharmacology (Berl).* 1979;66(3):289-90. PubMed PMID: 43553.
60. Dasberg HH. Effects and plasma levels of N-desmethyldiazepam after oral administration in normal volunteers. *Psychopharmacologia.* 1975 Aug 21;43(2):191-8. PubMed PMID: 1187953.
61. Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Inoue Y, Tateishi T, Otani K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity. *European*

- Journal of Clinical Pharmacology. 2005 Dec;61(11):791-5. PubMed PMID: WOS:000233633600001. English.
62. Araki K, Yasui-Furukori N, Fukasawa T, Aoshima T, Suzuki A, Inoue Y, et al. Inhibition of the metabolism of etizolam by itraconazole in humans: evidence for the involvement of CYP3A4 in etizolam metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Aug;60(6):427-30. PubMed PMID: 15232663.
63. Kondo S, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Aoshima T, Suzuki A, Inoue Y, et al. Induction of the metabolism of etizolam by carbamazepine in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005 May;61(3):185-8. PubMed PMID: WOS:000229266300004. English.
64. Fracasso C, Confalonieri S, Garattini S, Caccia S. Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of Etizolam in Healthy-Subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1991;40(2):181-5. PubMed PMID: WOS:A1991EZ90100011. English.
65. Monjanel-Mouterde S, Antoni M, Bun H, Botta-Flindlund D, Gauthier A, Durand A, et al. Pharmacokinetics of a single oral dose of clobazam in patients with liver disease. *Pharmacol Toxicol*. 1994 Jun;74(6):345-50. PubMed PMID: 7937568.
66. Tedeschi G, Riva R, Baruzzi A. Clobazam plasma concentrations: pharmacokinetic study in healthy volunteers and data in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1981 Jun;11(6):619-22. PubMed PMID: 7272180. Pubmed Central PMCID: 1402199.
67. Rupp W, Badian M, Christ O, Hajdu P, Kulkarni RD, Taeuber K, et al. Pharmacokinetics of single and multiple doses of clobazam in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7 Suppl 1:51S-7S. PubMed PMID: 35205. Pubmed Central PMCID: 1429518.
68. Jawad S, Richens A, Oxley J. Single dose pharmacokinetic study of clobazam in normal volunteers and epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1984 Dec;18(6):873-7. PubMed PMID: 6529527. Pubmed Central PMCID: 1463679.
69. Ochs HR, Greenblatt DJ, Luttkenhorst M, Verburg-Ochs B. Single and multiple dose kinetics of clobazam, and clinical effects during multiple dosage. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26(4):499-503. PubMed PMID: 6145596.
70. Ellinwood EH, Jr., Heatherly DG, Nikaido AM, Bjornsson TD, Kilts C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;86(4):392-9. PubMed PMID: 2863843.
71. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci*. 1982 Feb;71(2):248-52. PubMed PMID: 6121043.
72. Kinirons MT, Lang CC, He HB, Ghebreselasie K, Shay S, Robin DW, et al. Triazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics in Caucasians and Southern Asians: Ethnicity and CYP3A activity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1996 Jan;41(1):69-72. PubMed PMID: WOS:A1996TN65600010. English.
73. Friedman H, Greenblatt DJ, Burstein ES, Harmatz JS, Shader RI. Population study of triazolam pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1986 Dec;22(6):639-42. PubMed PMID: 3567010. Pubmed Central PMCID: 1401197.

74. Ochs HR, Greenblatt DJ, Burstein ES. Lack of Influence of Cigarette-Smoking on Triazolam Pharmacokinetics. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1987 Jun;23(6):759-63. PubMed PMID: WOS:A1987H680200015. English.
75. Kuitunen T, Mattila MJ, Seppala T. Actions and Interactions of Hypnotics on Human-Performance - Single Doses of Zopiclone, Triazolam and Alcohol. *Int Clin Psychopharm*. 1990 Apr;5:115-30. PubMed PMID: WOS:A1990DQ39700014. English.
76. Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2005 Dec/2005;19(6):707-11.
77. Amato JN, Marie S, Lelong-Boulouard V, Paillet-Loilier M, Berthelon C, Coquerel A, et al. Effects of three therapeutic doses of codeine/paracetamol on driving performance, a psychomotor vigilance test, and subjective feelings. *Psychopharmacology*. 2013 Jul;228(2):309-20. PubMed PMID: WOS:000320954500013. English.
78. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E. The Pharmacokinetics and Metabolism of Oxycodone after Intramuscular and Oral-Administration to Healthy-Subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1992 Jun;33(6):617-21. PubMed PMID: WOS:A1992HY41300007. English.
79. Benziger DP, Kaiko RF, Miotto JB, Fitzmartin RD, Reder RF, Chasin M. Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. *J Pharm Sci*. 1996 Apr;85(4):407-10. PubMed PMID: WOS:A1996UD66800012. English.
80. Klimas R, Witticke D, El Fallah S, Mikus G. Contribution of oxycodone and its metabolites to the overall analgesic effect after oxycodone administration. *Expert Opin Drug Met*. 2013 May;9(5):517-28. PubMed PMID: WOS:000317937400001. English.
81. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, et al. Grapefruit Juice Enhances the Exposure to Oral Oxycodone. *Basic Clin Pharmacol*. 2010 Oct;107(4):782-8. PubMed PMID: WOS:000281834300002. English.
82. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1998 Dec;64(6):603-11. PubMed PMID: WOS:000077661800003. English.
83. Gronlund J, Saari T, Hagelberg N, Martikainen IK, Neuvonen PJ, Olkkola KT, et al. Effect of Telithromycin on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Oxycodone. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;50(1):101-8. PubMed PMID: WOS:000272891800011. English.
84. Kummer O, Hammann F, Moser C, Schaller O, Drewe J, Krahenbuhl S. Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011 Jan;67(1):63-71. PubMed PMID: WOS:000286881600009. English.
85. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *British Journal of Pharmacology*. 2010 Jun;160(4):907-18. PubMed PMID: WOS:000278032300011. English.

86. Komatsu T, Kokubun H, Suzuki A, Takayanagi R, Yamada Y, Matoba M, et al. Population pharmacokinetics of oxycodone in patients with cancer-related pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2012 Sep;26(3):220-5. PubMed PMID: 22973910.
87. Fudin J, Atkinson TJ. Personalized oxycodone dosing: using pharmacogenetic testing and clinical pharmacokinetics to reduce toxicity risk and increase effectiveness. *Pain medicine*. 2014 May;15(5):723-5. PubMed PMID: 24636013.
88. Soderberg Lofdal KC, Andersson ML, Gustafsson LL. Cytochrome P450-mediated changes in oxycodone pharmacokinetics/pharmacodynamics and their clinical implications. *Drugs*. 2013 May;73(6):533-43. PubMed PMID: 23605691.
89. Linares OA, Daly D, Linares AD, Stefanovski D, Boston RC. Personalized oxycodone dosing: using pharmacogenetic testing and clinical pharmacokinetics to reduce toxicity risk and increase effectiveness. *Pain medicine*. 2014 May;15(5):791-806. PubMed PMID: 24517173.
90. Baselt RC. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 9 ed2011.
91. Strand MC, Fjeld B, Arnestad M, Mørland J. Psychomotor relevant performance after administration of opioids, narcoanalgesics and hallucinogens. *wwwdruid-projecteu* [Internet]. 2011. Available from: [http://www.druid-project.eu/cln\\_031/nn\\_107548/Druid/EN/deliverables-list/downloads/Deliverable\\_1\\_1\\_2\\_C.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Deliverable\\_1\\_1\\_2\\_C.pdf](http://www.druid-project.eu/cln_031/nn_107548/Druid/EN/deliverables-list/downloads/Deliverable_1_1_2_C.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Deliverable_1_1_2_C.pdf). Accessed: 2011-05-18. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ymJg4dJ1>).
92. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: A review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med*. 2014 Mar;23:32-6. PubMed PMID: WOS:000333252900010. English.
93. Tjaderborn M, Jonsson AK, Hagg S, Ahlner J. Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995-2005. *Forensic Sci Int*. 2007 Dec 20;173(2-3):107-11. PubMed PMID: WOS:000251076000005. English.
94. Clarkson JE, Lacy JM, Fligner CL, Thiersch N, Howard J, Harruff RC, et al. Tramadol (Ultram (R)) concentrations in death investigation and impaired driving cases and their significance. *J Forensic Sci*. 2004 Sep;49(5):1101-5. PubMed PMID: WOS:000223577900033. English.
95. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;69(12):2021-5. PubMed PMID: 23989299.
96. Wettermark B, Brandt L, Kieler H, Boden R. Pregabalin is increasingly prescribed for neuropathic pain, generalised anxiety disorder and epilepsy but many patients discontinue treatment. *International journal of clinical practice*. 2014 Jan;68(1):104-10. PubMed PMID: 23815622.
97. Hakkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanpera I. Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology. *Forensic Sci Int*. 2014;241:1-6. PubMed PMID: Medline:24835028. English.
98. Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanpera I. Pregabalin serum levels in apprehended drivers. *Forensic Sci Int*. 2014;243:112-6. PubMed PMID: Medline:25072779. English.

99. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? CNS drugs. 2014;28(6):491-6. PubMed PMID: Medline:24760436. English.
100. Nomoto M, Tsujii W, Kyaw WT, Nishikawa N, Iwaki H, Nagai M. PP033 - effects of pregabalin on driving. Clin Ther. 2013;35(28).
101. Tujii T, Kyaw WT, Iwaki H, Nishikawa N, Nagai M, Kubo M, et al. Evaluation of the effect of pregabalin on simulated driving ability using a driving simulator in healthy male volunteers. International journal of general medicine. 2014;7:103-8. PubMed PMID: 24501544. Pubmed Central PMCID: 3912019.
102. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. Clinical Pharmacokinetics. 2010;49(10):661-9. PubMed PMID: WOS:000282667200002. English.
103. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. Epilepsia. 2004 Jan;45(1):20-7. PubMed PMID: 14692903.
104. Bramness J. 2014.
105. Peterson BL. Prevalence of Gabapentin in Impaired Driving Cases in Washington State in 2003-2007. J Anal Toxicol. 2009 Oct;33(8):545-9. PubMed PMID: WOS:000270500000022. English.
106. Cox DJ, Humphrey JW, Merkel L, 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 Jul-Aug;17(4):235-9. PubMed PMID: WOS:000222528000001. English.
107. Cox DJ, Merkel RL, Kovatchev B, Seward R. Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. The Journal of nervous and mental disease. 2000 Apr;188(4):230-4. PubMed PMID: 10790000.
108. 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(2):121-31. PubMed PMID: WOS:000229565000002. English.
109. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. Clin Pharmacokinet. 1999 Dec;37(6):457-70. PubMed PMID: 10628897.
110. Parásrampuria DA, Schoedel KA, Schuller R, Gu J, Ciccone P, Silber SA, et al. Assessment of pharmacokinetics and pharmacodynamic effects related to abuse potential of a unique oral osmotic-controlled extended-release methylphenidate formulation in humans. J Clin Pharmacol. 2007 Dec;47(12):1476-88. PubMed PMID: 17962423.
111. Tomasi D, Volkow ND, Wang GJ, Wang R, Telang F, Caparelli EC, et al. Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls. NeuroImage. 2011 Feb 14;54(4):3101-10. PubMed PMID: 21029780. Pubmed Central PMCID: 3020254.

112. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Wong C, et al. Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform a cognitive task. *PloS one*. 2008;3(4):e2017. PubMed PMID: 18414677. Pubmed Central PMCID: 2291196.
113. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, et al. Blockade of striatal dopamine transporters by intravenous methylphenidate is not sufficient to induce self-reports of "high". *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1999 Jan;288(1):14-20. PubMed PMID: 9862747.
114. Swanson JM, Volkow ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2003 Nov;27(7):615-21. PubMed PMID: 14624806.
115. EMCDDA. Europeisk narkotikarapport. 2014.
116. : Nasjonalt folkehelseinstitutt. Available from: <http://www.fhi.no/>.
117. Tuv SS, Krabseth H, Karinen R, Olsen KM, Oiestad EL, Vindenes V. Prevalence of synthetic cannabinoids in blood samples from Norwegian drivers suspected of impaired driving during a seven weeks period. *Accident Analysis and Prevention*. 2014 Jan;62:26-31. PubMed PMID: WOS:000329599800004. English.
118. Barrucand D. [Benzodiazepines, alcohol and effects on vigilance]. *Encephale*. 1983;9(4 Suppl 2):117B-22B. PubMed PMID: 6144506. Benzodiazepines, alcool et effets sur la vigilance.
119. Erwin CW, Linnoila M, Hartwell J, Erwin A, Guthrie S. Effects of buspirone and diazepam, alone and in combination with alcohol, on skilled performance and evoked potentials. *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Aug;6(4):199-209. PubMed PMID: 3734141.
120. Hindmarch I. Immediate and Overnight Effects of Zopiclone 7.5 Mg and Nitrazepam 5 Mg with Ethanol, on Psychomotor Performance and Memory in Healthy-Volunteers. *Int Clin Psychopharm*. 1990 Apr;5:105-13. PubMed PMID: WOS:A1990DQ39700013. English.
121. Liljequist R, Palva E, Linnoila M. Effects on learning and memory of 2-week treatments with chlordiazepoxide lactam, N-desmethyldiazepam, oxazepam and methyloxazepam, alone or in combination with alcohol. *International pharmacopsychiatry*. 1979;14(4):190-8. PubMed PMID: 42628.
122. Maxwell HG, Dubois S, Weaver B, Bedard M. The additive effects of alcohol and benzodiazepines on driving. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2010 Sep-Oct;101(5):353-7. PubMed PMID: 21214047.
123. Morland J, Setekleiv J, Haffner JF, Stromsæther CE, Danielsen A, Wetle GH. Combined effects of diazepam and ethanol on mental and psychomotor functions. *Acta pharmacologica et toxicologica*. 1974 Jan;34(1):5-15. PubMed PMID: 4597697.
124. Palva ES, Linnoila M, Saario I, Mattila MJ. Acute and subacute effects of diazepam on psychomotor skills: interaction with alcohol. *Acta pharmacologica et toxicologica*. 1979 Oct;45(4):257-64. PubMed PMID: 393076.

125. Palva ES, Linnoila M, Routledge P, Seppala T. Actions and interactions of diazepam and alcohol on psychomotor skills in young and middle-aged subjects. *Acta pharmacologica et toxicologica*. 1982 May;50(5):363-9. PubMed PMID: 7113711.
126. Seppala T, Palva E, Mattila MJ, Korttila K, Shrotriya RC. Tofisopam, a novel 3,4-benzodiazepine: multiple-dose effects on psychomotor skills and memory. Comparison with diazepam and interactions with ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980;69(2):209-18. PubMed PMID: 6109345.
127. Seppala T, Nuotto E, Dreyfus JF. Drug-alcohol interactions on psychomotor skills: zopiclone and flunitrazepam. *Pharmacology*. 1983;27 Suppl 2:127-35. PubMed PMID: 6669628.
128. Willumeit HP, Ott H, Neubert W, Hemmerling KG, Schratzer M, Fichte K. Alcohol interaction of lormetazepam, mepindolol sulphate and diazepam measured by performance on the driving simulator. *Pharmacopsychiatry*. 1984 Mar;17(2):36-43. PubMed PMID: 6145169.
129. Chait LD, Perry JL. Acute and Residual Effects of Alcohol and Marijuana, Alone and in Combination, on Mood and Performance. *Psychopharmacology*. 1994 Jul;115(3):340-9. PubMed PMID: WOS:A1994NW24800008. English.
130. Lamers CTJ, Ramaekers JG. Visual search and urban city driving under the influence of marijuana and alcohol. *Hum Psychopharm Clin*. 2001 Jul;16(5):393-401. PubMed PMID: WOS:000170387100002. English.
131. Liguori A, Gatto CP, Jarrett DB. Separate and combined effects of marijuana and alcohol on mood, equilibrium and simulated driving. *Psychopharmacology*. 2002 Oct;163(3-4):399-405. PubMed PMID: WOS:000178995200015. English.
132. Ramaekers JG, Robbe HWJ, O'Hanlon JF. Marijuana, alcohol and actual driving performance. *Hum Psychopharm Clin*. 2000 Oct;15(7):551-8. PubMed PMID: WOS:000165376900008. English.
133. Robbe H. Marijuana's impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol. *Hum Psychopharm Clin*. 1998 Nov;13:S70-S8. PubMed PMID: WOS:000077173900004. English.

Utgitt av:  
Samferdselsdepartementet

Offentlige institusjoner kan bestille flere  
eksemplarer fra:  
Departementenes servicesenter  
Post og distribusjon  
E-post: [publikasjonsbestilling@dss.dep.no](mailto:publikasjonsbestilling@dss.dep.no)  
[www.publikasjoner.dep.no](http://www.publikasjoner.dep.no)  
Tlf.: 22 24 20 00

Publikasjonskode: N-0558 B

Trykk: DSS - 02/15 - 200