

GENEESMIDDELENGEBRUIK ALS INDICATOR VOOR DE EFFECTEN VAN MILIEUVERONTREINIGING

1996

Geneesmiddelengebruik als indicator voor de effecten van milieuverontreiniging

rijvmm



Universiteit Utrecht

**Geneesmiddelengebruik
als indicator voor
de effecten van
milieuverontreiniging**



Universiteit Utrecht

**GENEESMIDDELENGEBRUIK ALS INDICATOR VOOR
DE EFFECTEN VAN MILIEUVERONTREINIGING**
EEN STUDIE IN DE REGIO SCHIPHOL

A.P.P. van Willigenburg¹
E.A.M. Franssen²
E. Lebet²
R.M.C. Herings¹

1 Sectie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht, Utrecht

2 Centrum voor Chronische Ziekten en Milieu-epidemiologie
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven

ONDERZOEKSTEAM

Dr. R.M.C. Herings
Drs. A.P.P. van Willigenburg

Dr. ir. E. Lebret
Drs. E.A.M. Franssen

Sectie Farmaco-epidemiologie &
Farmacotherapie
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences
Universiteit Utrecht
Postbus 80.082
3508 TB Utrecht
e-mail: R.M.C.Herings@far.ruu.nl

Centrum voor Chronische Ziekten en
Milieu-epidemiologie
Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
e-mail: Erik.Lebret@rivm.nl

OPDRACHTGEVER

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volkshuisvesting Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Directie Geluid en Verkeer (projectnummer 94130004) in het kader van het speerpuntprogramma Mens en Milieu, in samenwerking met - en onder toezicht van het RIVM-CCM (projectnummer 441520).
RIVM rapportnummer: 441520006.

DANKBETUIGING

Wij danken Drs. W. Worm, alle apothekers, Cendata, Euroned, Microbais en PharmaPartners voor de medewerking aan dit onderzoek. Aan de totstandkoming van dit rapport hebben de volgende personen een bijdrage geleverd: dr. A. de Boer (UU), dr. E.J.M. Feskens (RIVM), dr. H.G.M. Leufkens (UU), drs. B.A.M. Staatsen (RIVM), dr. K.B. Teeuw (UU) en drs. T. Vrijkotte (RIVM).

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Van Willigenburg APP, Franssen EAM, Lebret E, Herings RMC

Geneesmiddelengebruik als indicator voor de effecten van milieuverontreiniging; een studie in de regio Schiphol

A.P.P. van Willigenburg. - Utrecht: Universiteit Utrecht, Faculteit Farmacie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum voor Chronische Ziekten en Milieuepidemiologie.

Opdrachtgever: Ministerie van VROM-DGM. - Met lit. opg.

ISBN 90-393-1036-X

Trefw.: geneesmiddelen/luchtverontreiniging/geluid/luchtwegproblemen/slaapstoornissen

© 1996 Sectie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht en Centrum voor Chronische Ziekten en Milieu-epidemiologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of vermenigvuldigd door middel van druk, fotocopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

LIJST MET AFKORTINGEN

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification
CARA	Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen
CCM	Centrum voor Chronische Ziekten en Milieu-epidemiologie
CDS	Chronic Disease Score
CI 95%	Betrouwbaarheidsinterval, 95%
GES	Gezondheidskundige Evaluatie Schiphol
iMER	integrale Milieu Effect Rapportage
inw.	inwoners
Ke	Kosteneenheid
OGB	onderzoeksgebied
PHARMO	Pharmacomorbiditeitskoppeling
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
UU	Universiteit Utrecht
WHO	World Health Organisation

INHOUDSOPGAVE

1. INLEIDING	9
2. ACHTERGRONDEN	13
2.1 Inleiding	13
2.2 Indicatoren voor effecten van milieuverontreiniging op de volksgezondheid.....	14
2.3 Geneesmiddelenregistraties en milieu-epidemiologisch onderzoek	15
2.4 Slaapproblemen, vliegtuiggeluid en het gebruik van slaapmiddelen.....	22
2.5 Luchtwegaandoeningen, luchtverontreiniging en geneesmiddelengebruik	25
3. METHODEN, DEFINITIES EN GEGEVENSBRONNEN	29
3.1 Inleiding	29
3.2 Onderzoeksopzet.....	30
3.3 Onderzoeksgebied	30
3.4 Verzamelde gegevens	32
3.5 Schatting van het gebruik van geneesmiddelen	38
3.6 Bepaling algemene gezondheidstoestand	41
3.7 Vergelijkingen met landelijke gegevens en tussen onderzoeksgebieden	42
4. Het GEBRUIK VAN SLAAPMIDDELEN EN DE RELATIE MET GEUIDSBELASTING DOOR VLIEGTUIGEN.....	45
4.1 Inleiding	45
4.2 Methoden	46
4.3 Algemene resultaten.....	47
4.4 Gebruik slaapmiddelen in samengevoegde onderzoeksgebieden	51
4.5 Samenvatting en conclusies	59

5. HET GEBRUIK VAN CARA-MIDDELEN EN DE RELATIE MET DE AFSTAND TOT DE LUCHTHAVEN SCHIPHOL	61
5.1 Inleiding	61
5.2 Methoden	63
5.3 Algemene resultaten.....	65
5.4 Gebruik CARA-middelen in samengevoegde onderzoeksgebieden	66
5.5 Samenvatting en conclusies	70
 6. SLOTBESCHOUWING	73
6.1 Inleiding	73
6.2 De openbare apotheek als bron van geneesmiddelengebruikgegevens.....	74
6.3 Geneesmiddelengebruik als indicator voor aandoeningen.....	77
6.4 Relatie milieuverontreiniging en gezondheid	79
6.5 Conclusie	81
6.6 Aanbevelingen	82
 SAMENVATTING.....	85
SUMMARY	91
 LITERATUUR	95
 BIJLAGEN.....	105

1. INLEIDING

De gezondheidstoestand in een populatie wordt bepaald door een ingewikkeld en dynamisch samenspel van verschillende determinanten, waarvan de milieukwaliteit van de leefomgeving er slechts één is. Het kwantificeren van de effecten van milieuverontreiniging op de volksgezondheid is daarom niet eenvoudig. Bovendien zijn voor veel aandoeningen en milieufactoren de juiste gegevens op bevolkingsniveau niet of niet eenvoudig toegankelijk.

Het doel van dit onderzoek was te bestuderen in hoeverre en onder welke voorwaarden gegevens over het gebruik van geneesmiddelen, die zijn verkregen in de openbare apotheek, gebruikt kunnen worden in onderzoek naar de effecten van lokale milieuverontreiniging op de volksgezondheid.

Aanleiding voor dit onderzoek waren onder meer de resultaten van de Gezondheidskundige Evaluatie Schiphol (GES) die is uitgevoerd in het kader van de integrale Milieu Effect Rapportage Schiphol (iMER) (Staatsen 1993). In deze evaluatie is onderzoek naar de gezondheidstoestand van de bevolking in de regio Schiphol aanbevolen met onder andere bestaande gezondheidsregistratiesystemen, zoals apotheeksystemen. In Nederland worden gegevens uit deze systemen reeds jaren gebruikt voor onderzoek naar de effectiviteit en schadelijkheid van geneesmiddelen (Leufkens 1994). In toenemende mate worden de gegevens ook gebruikt om - op basis van de frequentie van het gebruik van geneesmiddelen - de prevalentie van aandoeningen zoals diabetes en epilepsie in grote populaties te schatten (Leufkens 1990, Herings 1994b, Lammers 1996, Shackelton 1996).

Bij het bepalen van de geschiktheid van apotheekgegevens voor milieu-epidemiologisch onderzoek spelen een aantal aspecten een rol. Dit zijn onder andere:

- (1) De kwaliteit en toegankelijkheid van de gegevens;
Hierbij zijn de volgende punten van belang o.a. de bereidheid van voldoende apothekers om gegevens te leveren, de mogelijkheden om deze gegevens tot een uniforme dataset samen te voegen en de mogelijkheid om voor een bepaalde periode relevante geneesmiddelen of productgroepen te selecteren
- (2) De mogelijkheid om gegevens over indicatoren voor milieuverontreiniging en geneesmiddelengebruik op zo klein mogelijke geografisch niveau te combineren en te analyseren.
- (3) Van belang is ook de relatie tussen het geneesmiddelengebruik en het voorkomen van ziekte (validiteit). Tenslotte moet ook inzicht verkregen worden in de precisie van de schatting van het geneesmiddelengebruik én de nauwkeurigheid van de blootstellingskarakterisering op het laagste ruimtelijke aggregatie niveau (betrouwbaarheid).

De mate van geschiktheid van apotheekgegevens zal verder afhangen van de karakter van de milieu-epidemiologische toepassing. Zo zal bijvoorbeeld in een monitoring-systeem een minder sterk accent liggen op de mogelijkheid om voor verstorende variabelen te corrigeren, dan wanneer de relatie tussen blootstelling aan milieuverontreiniging en gezondheidseffecten wordt onderzocht in een analytische opzet.

Om de genoemde aspecten in een praktische toepassing te kunnen evalueren, is dit onderzoek gericht op bestaande vragen ten aanzien van de relatie tussen slaapverstoring en omgevingsgeluid én de relatie tussen luchtwegaandoeningen (CARA) en lokale luchtverontreiniging. Gezien de beschikbaarheid van geografische en demografische gegevens en de actualiteit van de vraagstelling is het onderzoek, dat een sterk methodologisch en exploratief karakter heeft, gesitueerd in de regio Schiphol. In dit gebied is het gebruik van slaapmiddelen en geneesmiddelen ter behandeling van luchtwegaandoeningen (CARA-middelen) in kaart gebracht en gerelateerd aan de milieuverontreiniging in de regio. Een keuze voor deze geneesmiddelen is ten eerste gemaakt op basis van de resultaten van de risico

evaluatie die in 1993, in het kader van integrale Milieu Effect Rapportage Schiphol (iMER), is uitgevoerd (Staatsen 1993). Uit deze evaluatie bleek dat geluidsoverlast onder meer kan leiden tot slaapverstoring. Ook waren er aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen geluidsoverlast en een verhoogd gebruik van slaapmiddelen. Om het onderzoek in een breder kader te plaatsen is bovendien het gebruik van CARA-middelen onderzocht. Dit is gedaan ondanks het feit dat berekeningen aangeven dat de huidige niveaus van stoffen, die vrijkomen uit vliegtuigmotoren, in de woongebieden rondom de luchthaven Schiphol ruim onder de grenswaarden en landelijke gemiddelden liggen (Staatsen 1993). Recent onderzoek naar het optreden van luchtwegaandoeningen in de regio laat echter een verhoogd aantal consulten bij de huisarts voor acute en recidiverende luchtwegaandoeningen zien, met name bij kinderen onder de 15 jaar (GGD Amstelland-de Meerlanden, 1995). Ook geeft de bevolking aan bezorgd te zijn over mogelijke effecten van luchtverontreiniging die gerelateerd is aan de luchthaven Schiphol (Steenbekkers 1993).

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Directie Geluid en Milieu en gefinancierd vanuit het onderzoeksprogramma 'Mens en Milieu'. De resultaten van dit onderzoek zijn van direct belang voor het project 'Gezondheidskundige Evaluatie Schiphol' en voor een nog te ontwikkelen monitoringsysteem waarmee de gezondheidstoestand van de bevolking in relatie tot milieuverontreiniging gedurende een langere periode gevolgd kan worden. De resultaten van een dergelijk monitoringsysteem kunnen gebruikt worden voor beleidsontwikkeling, -ondersteuning en -evaluatie.

In de volgende hoofdstukken zullen de achtergronden, gehanteerde methoden en de resultaten van de uitgevoerde studies worden besproken. Het rapport sluit af met een beschouwing en aanbevelingen voor vervolgonderzoek.

2. ACHTERGRONDEN

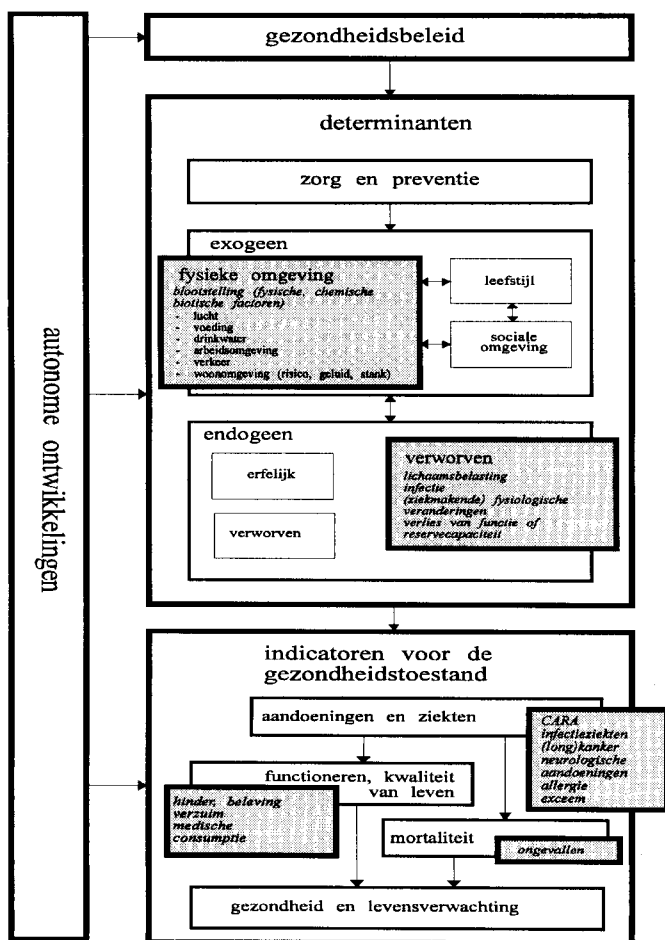
2.1 Inleiding	13
2.2 Indicatoren voor effecten van milieuverontreiniging op de volksgezondheid.....	14
2.3 Geneesmiddelenregistraties en milieu-epidemiologisch onderzoek.....	15
2.3.1 Algemeen.....	15
2.3.2 Geneesmiddelengebruik als gezondheidsindicator.....	16
2.3.3 Validiteit	17
2.3.4 Grootte van effecten.....	20
2.3.5 Bepaling van de frequentie van aandoeningen.....	20
2.4 Slaapproblemen, vliegtuiggeluid en het gebruik van slaapmiddelen.....	22
2.4.1 Slaapproblemen.....	22
2.4.2 Vliegtuiggeluid als oorzaak van slaapproblemen.....	22
2.4.3 Slaapmiddelengebruik en vliegtuiggeluid.....	23
2.5 Luchtwegaandoeningen, luchtverontreiniging en geneesmiddelengebruik.....	25
2.5.1 Luchtwegaandoeningen (CARA).....	25
2.5.2 CARA in relatie tot luchtverontreiniging.....	26
2.5.3 Luchtverontreiniging in relatie tot het gebruik van CARA middelen.....	27

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt ten eerste ingegaan op de invloed die milieuverontreiniging kan hebben op de volksgezondheid en het meten van volksgezondheidseffecten met behulp van indicatoren. Vervolgens zal aandacht worden besteed aan het geneesmiddelengebruik als indicator voor het voorkomen van aandoeningen in de bevolking. Tenslotte worden algemene omschrijvingen gegeven van slaapproblemen en luchtwegaandoeningen en wordt de relatie tussen deze aandoeningen en milieuverontreiniging (geluid, lucht) toegelicht.

Het is niet eenvoudig om een goed inzicht te krijgen in het aandeel van milieuverontreiniging op het ontstaan van ziekten in een populatie. De gezondheidstoestand in een populatie wordt namelijk bepaald door een ingewikkeld en dynamisch samenspel van verschillende determinanten waarvan de milieukwaliteit van de leefomgeving er slechts één is. Naast milieu-invloeden spelen ook erfelijke en verworven eigenschappen, de sociale omgeving, de leefstijl en andere determinanten een belangrijke rol (figuur 2.1).

De aan- en afwezigheid van determinanten van gezondheid in een populatie en hun



Figuur 2.1: Relatie determinanten, indicatoren en de volksgezondheid (de Hollander 1993).

De aan- en afwezigheid van determinanten van gezondheid in een populatie en hun effecten worden meestal geschat aan de hand van indicatoren. Dit zijn meetbare en objectieveerbare grootheden (Bouter 1991, Ruwaard 1993b). Indien indicatoren betrekking hebben op milieuverontreiniging of op de gezondheidstoestand dan worden zij respectievelijk milieu- of gezondheidsindicatoren genoemd. Voorbeelden van milieu-indicatoren zijn de concentratie zwaveldioxide in de buitenlucht, geluidsbelasting of maten voor geurintensiteit. Voorbeelden van gezondheidsindicatoren zijn de prevalentie van aandoeningen, sterftecijfers of de mate waarin iemand zich gezond voelt.

2.3 Geneesmiddelenregistraties en milieu-epidemiologisch onderzoek

2.3.1 Algemeen

In milieu-epidemiologisch onderzoek worden vaak specifieke gezondheidsindicatoren gebruikt om de mogelijke effecten van blootstelling aan milieuverontreiniging op de gezondheid te bestuderen. Het verzamelen van gegevens voor dergelijke specifieke indicatoren is evenwel duur en tijdrovend. Door gebruik te maken van bestaande morbiditeits of mortaliteitsregistraties die voor administratieve doeleinden dagelijks worden bijgehouden, kan men echter op een relatief goedkope en snelle manier informatie over de gezondheidstoestand van een populatie verkrijgen in gebieden (populaties) met een differentiële milieubelasting. Verschillen in de frequentie van aandoeningen tussen de gebieden (of bevolkingsgroepen) en in de tijd kunnen dan een belangrijke aanwijzing zijn voor potentiële gezondheidseffecten die door milieuverontreiniging veroorzaakt worden. Men moet zich hierbij wel realiseren dat dergelijke studies slechts een signaalfunctie hebben. Uitspraken over de causale relatie tussen milieuverontreiniging en de volksgezondheid kunnen op basis van deze resultaten meestal niet worden gedaan omdat bijvoorbeeld gegevens vaak niet op individueel niveau beschikbaar zijn en gegevens over versturende variabelen ontbreken.

Voor uitgebreidere beschrijvingen van methoden van milieu-epidemiologisch onderzoek en het gebruik van gegevensbronnen wordt hier verwezen naar Lebret (1995), Brunekreef (1991) en Williams (1991).

2.3.2 Geneesmiddelengebruik als gezondheidsindicator

De ontwikkeling van registraties van het gebruik van geneesmiddelen heeft de afgelopen jaren een grote vlucht genomen door de versnelde ontwikkelingen op het gebied van de automatisering. In vrijwel alle Nederlandse openbare apotheken worden registraties van het gebruik van geneesmiddelen op individueel niveau bijgehouden (Bakker 1991). Per patiënt wordt onder andere in de tijd geregistreerd welke geneesmiddelen zijn afgeleverd en door wie de geneesmiddelen zijn voorgeschreven. Deze gegevens worden gebruikt voor financiële en administratieve doeleinden en voor medicatiebewaking. Bij elke verstrekking van een geneesmiddel wordt gecontroleerd of de patiënt het geneesmiddel eerder heeft gehad, of geen conflicten optreden met eerder verstrekte medicaties, of de dosering juist is etc.. Voor het uitvoeren van deze taken is validiteit en compleetheid van de gegevens een belangrijke voorwaarde (Leufkens 1990).

De afgelopen jaren zijn diverse onderzoeken uitgevoerd waarbij op basis van het gebruik van geneesmiddelen het voorkomen van specifieke aandoeningen in kaart is gebracht. Dit is onder meer gedaan voor astma (Hallas 1994, Osborne 1995), diabetes mellitus (Vaccaro 1992, Walkciers 1992, Papoz 1993, Herings 1994b), epilepsie (Guilliani 1992, Banfi 1995, Lammers 1996, Shackelton 1996), reumatoïde artritis (Leufkens 1990) en tuberculose (Maggini 1991). Deze studies zijn vrijwel altijd gebaseerd op geautomatiseerde registraties van geneesmiddelengebruik. In de studies van Leufkens (1990), Herings (1994), Lammers (1996) en Shackelton (1996) zijn Nederlandse gegevens gebruikt. De resultaten van deze studies komen goed overeen met schattingen van betreffende aandoeningen die gebaseerd zijn op grootschalig en kostbaar bevolkingsonderzoek.

Het gebruik van verschillende combinaties van geneesmiddelen, de dosering en de duur van het gebruik kunnen tevens een belangrijke indicator zijn voor het verloop van aandoeningen (Leufkens 1990). Het is bijvoorbeeld mogelijk om astma patiënten met exacerbaties te classificeren op basis van het gebruik van specifieke anti-astmatica (Van Ganse 1995). Ook kunnen personen met een langdurige slaapproblematiek getraceerd worden aan de hand van de duur van het gebruik van slaapmiddelen (Herings 1994a).

Recent is in de Verenigde Staten op basis van het gebruik van een groot aantal verschillende geneesmiddelen een index ontwikkeld voor de identificatie van personen met chronische ziekten in grote populaties. Validatie van deze index - de Chronic Disease Score (CDS) - heeft aangetoond dat deze gerelateerd is met het gebruik van medische voorzieningen, gezondheidsbeleving, kosten en mortaliteit (Von Korff 1992b, Johnson 1994, Clark 1995). In Nederland is de CDS gebruikt in epidemiologisch onderzoek om de ontwikkeling - en determinanten van chronische ziekten in bepaalde populaties te bestuderen (Herings 1994a, Heerdink 1995).

2.3.3 Validiteit

De relatie tussen het gebruik van geneesmiddelen en het voorkomen van aandoeningen in de populatie is zelden eenduidig. Sommige geneesmiddelen worden toegepast bij verschillende aandoeningen, indicaties veranderen in de tijd en sommige ziekten worden ook niet-medicamenteus behandeld. Schat men het voorkomen van een aandoening door het gebruik van geneesmiddelen te meten, dan worden sommige patiënten die op een andere manier of (nog) niet worden behandeld, gemist. Het gebruik van bijvoorbeeld anti-diabetica als maat voor het voorkomen van diabetes mellitus sluit diabeten uit die uitsluitend met een dieet worden behandeld. Bovendien kunnen patiënten die op basis van het gebruik van geneesmiddelen geïdentificeerd worden, aan andere aandoeningen lijden. Het gebruik van anti-epileptica bijvoorbeeld suggereert ten onrechte dat alle gebruikers lijden aan epilepsie. Een gedeelte van de gebruikers van carbamazepine - een veel gebruikt anti-

epilepticum - lijdt niet aan epilepsie, maar krijgt carbamazepine voorgeschreven ter behandeling van onder andere migraine of neuralgische aandoeningen (Shackleton 1996). De fouten die gemaakt kunnen worden door het schatten van het vóórkomen van een aandoening aan de hand van het gebruik van geneesmiddelen, zijn weergegeven in tabel 2.1. De kwaliteit van de schatting van de (absolute) prevalentie van een aandoening hangt af van het voorkomen van fout positief en fout negatief geclassificeerde patiënten. In het gegeven voorbeeld betekent dit dat een geneesmiddel X bijna *altijd en uitsluitend* toegepast wordt bij patiënten die lijden aan aandoening A. Dit komt vrijwel niet voor. Er zijn uitzonderingen zoals bijvoorbeeld bij het gebruik van insuline door kinderen die lijden aan diabetes mellitus (Herings 1994b). Toch blijkt ongeveer 3% van deze patiënten niet met insuline behandeld te worden (Hirasing 1992).

Tabel 2.1: Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve predictieve waarde van het schatten van het voorkomen van een aandoening A door middel van het gebruik van geneesmiddel X.

	Aandoening A		
	Ja	Nee	Totaal
Geneesmiddel X			
Ja	a (terecht positief)	b (fout positief)	N1
Nee	c (fout negatief)	d (terecht negatief)	N0
Totaal	M1	M0	T
Sensitiviteit:	a/M1	Positief predictieve waarde:	a/N1
Specificiteit:	d/M0	Negatief predictieve waarde:	d/N0

Bij het vergelijken van een aandoening tussen twee gebieden of in de tijd, spelen bovenstaande fouten een minder belangrijke rol, indien het percentage fouten in twee of meer te vergelijken gebieden/perioden in aard en grootte met elkaar overeenkomen. Om de fouten te beperken is het van belang een optimale keuze te maken van de geneesmiddelen aan de hand waarvan het voorkomen van een aandoening wordt geschat. Hierbij moet rekening gehouden worden met het optreden

van verschillen - tussen gebieden en in de tijd - van onder andere 'voorschrijf-voorkeuren' van artsen, marketing activiteiten en sociaal-culturele aspecten. Stel dat men bijvoorbeeld het voorkomen van slapeloosheid tussen twee gebieden wil vergelijken op basis van het gebruik van temazepam. Dit slaapmiddel wordt nauwelijks toegepast bij andere indicaties. Sommige artsen geven echter de voorkeur aan oxazepam, een veel voorgeschreven geneesmiddel dat echter ook gebruikt wordt voor de behandeling van bepaalde veel voorkomende angststoornissen. Wanneer over het voorschrijven van oxazepam onbekende structurele afspraken tussen artsen binnen bepaalde gebieden gelden, zal het verschil in het gebruik van temazepam geen goede schatter zijn van het voorkomen van slaapproblemen. De fout in de verschilmeting zal beduidend minder zijn indien gescoord wordt op het gebruik van temazepam en oxazepam. Ofschoon intuïtief de voorkeur uit gaat naar aandoening-specifieke geneesmiddelen, zal een bredere keuze van meer en soms minder specifieke geneesmiddelen meestal de voorkeur hebben (Maginni 1991, Hallas 1993). Een te brede selectie van aandoening-aspecifieke geneesmiddelen genereert echter een groot aantal fout positieven (tabel 2.1), waarbij het risico ontstaat dat verschillen in aandoeningen waarin men niet is geïnteresseerd, en waarvoor de betreffende geneesmiddelen kunnen zijn voorgeschreven, van invloed zijn op de verschilmeting. Gegevens om een uitgebalanceerde keuze van geneesmiddelen te kunnen maken zijn echter meestal niet voorhanden of gedateerd. Dit komt omdat vooralsnog onbekend is welke geneesmiddelen voor welke indicaties in de praktijk worden voorgeschreven. Dit kan beduidend anders zijn dan wat men op theoretische gronden kan veronderstellen. De invloed van het selecteren van minder specifieke geneesmiddelen op een verschilmeting wordt daarom vaak empirisch vastgesteld door combinaties van verschillende geselecteerde geneesmiddelen onderling te vergelijken. Deze methode wordt ook gebruikt in dit rapport.

2.3.4 Grootte van effecten

Geneesmiddelengebruik is slechts bruikbaar als indicator voor het voorkomen van een beperkt aantal aandoeningen. Sommige aandoeningen worden met specifieke geneesmiddelen behandeld en indicatoren voor het voorkomen van deze aandoeningen zijn op basis van het geneesmiddelengebruik derhalve niet te definiëren. De bruikbaarheid van de methode is bovendien beperkt tot veel voorkomende aandoeningen. Belangrijk daarbij is de populatieomvang van de gebieden waarin het gebruik bestudeerd wordt. Of een populatie van voldoende omvang is om een van te voren gedefinieerd verschil in voorkomen van een aandoening aan te kunnen tonen, hangt af van de prevalentie van de aandoening, de positieve predictieve waarde van de geselecteerde geneesmiddelen en de statistische fouten die acceptabel zijn (Armitage 1991). Een verschil van 50% in het voorkomen van een aandoening met een prevalentie van 5%, kan worden aangetoond tussen twee gebieden met elk ongeveer 2.500 inwoners (type I fout 0,05, power 90%) (Strom 1989).

2.3.5 Bepaling van de frequentie van aandoeningen

In de epidemiologie worden twee maten onderscheiden om de frequentie van ziekte te beschrijven. Prevalentiematen beschrijven de aanwezigheid van een ziekte op een bepaald moment in de tijd. Incidentiematen beschrijven het aantal nieuwe ziektegevallen dat zich in de loop van een gedefinieerde periode voordoet. De prevalentie- en incidentiematen geven de hoeveelheid ziekte weer die in een bepaalde populatie *bestaat*, respectievelijk *ontstaat* (Vandenbroucke 1993). Bij een chronische aandoening is de prevalentie hoog ten opzichte van de incidentie. Ziektes met een hoge incidentie en korte duur worden gekenmerkt door een lagere prevalentie. In dit rapport wordt de prevalentie van een aandoening geschat als het aantal personen in een populatie dat een bepaald geneesmiddel gebruikt op een bepaald moment in de tijd. Hiervoor is informatie nodig over de duur van het gebruik. Door het aantal

afgeleverde geneesmiddelen (bijv. 30 tabletten) te delen door het aantal voorgeschreven tabletten per dag (bijv. 3 maal daags in tablet) wordt de gebruiksduur geschat op 10 dagen ($30/3$ maal daags). In sommige gevallen is de duur niet te definiëren omdat het gebruik per dag onbekend is. Dit is bijvoorbeeld het geval bij insuline, dermatologische producten en CARA-middelen. Indien het hierbij gaat om geneesmiddelen die toegepast worden bij chronische aandoeningen, kan de prevalentie geschat worden door aan te nemen dat deze geneesmiddelen gedurende een gedefinieerde periode (bijv. een half jaar) aaneengesloten worden gebruikt. De prevalentie van CARA kan dan geschat worden op basis van het aantal personen dat in een periode van een halfjaar minstens eenmaal een geneesmiddel gebruikt dat toegepast wordt bij de behandeling van CARA. Deze methode is ook toegepast in diverse Nederlandse onderzoeken (Herings 1994b, Lammers 1996, Shackleton 1996). In analogie wordt de incidentie van een aandoening gedefinieerd als het aantal nieuwe gebruikers van geneesmiddelen gedurende een bepaalde periode, bijvoorbeeld 1 jaar.

Bij de prevalentie van het gebruik van geneesmiddelen wordt de aanname gemaakt dat geneesmiddelen gedurende een geschatte periode worden gebruikt. Dit is echter niet altijd het geval. Personen kunnen voortijdig het gebruik van geneesmiddelen staken omdat de aandoening reeds genezen is of geen behandeling meer behoeft. Hierdoor kan, vooral bij acute, niet-chronische aandoeningen de prevalentie overschat worden. Bij het schatten van de incidentie kan een probleem ontstaan indien onbekend is of en wanneer een patiënt voor het eerst medicamenteus voor de aandoening behandeld is. Heeft men de beschikking over een lange medicatiehistorie dan kan de eis gesteld worden dat patiënten gedurende een gedefinieerde periode van bijvoorbeeld 1 jaar niet met geneesmiddelen die geïndiceerd zijn voor de aandoening, behandeld zijn. Deze fouten zullen echter van minder belang zijn indien men de prevalentie en/of incidentie tussen twee gebieden met elkaar vergelijkt en aangenomen kan worden dat het percentage fouten in beide gebieden gelijk is.

2.4 Slaapproblemen, vliegtuiggeluid en het gebruik van slaapmiddelen

2.4.1 Slaapproblemen

Een eenduidige definitie van slaapproblemen is moeilijk te geven. Over het algemeen wordt onderscheid gemaakt in slaapstoornissen en slaapklachten. Men spreekt van slaapstoornissen indien de klachten over de slaap (met name een tekort aan slaap) gepaard gaan met een verstoord functioneren overdag (i.e. concentratiestoornissen, geïrriteerdheid). Slaapklachten refereren aan problemen waarbij klachten over de slaap subjectief van aard zijn; personen hebben een normale slaap maar beleven deze niet zo. Ouderen bijvoorbeeld hebben normaliter een fysiologisch lichtere en een kortere slaap, die in vergelijking met 'vroeger' echter niet als normaal wordt ervaren. Uit verscheidene studies blijkt dat bij vrouwen slaapproblemen ongeveer twee maal zo vaak voor komen als bij mannen. Het aantal klachten over slaap neemt voor zowel mannen als vrouwen toe na het vijfenveertigste levensjaar (Knuistingh Neven 1993). Voorzichtige schattingen suggereren dat ongeveer 500.000 Nederlanders dagelijks met slaapmiddelen worden behandeld (Herings 1994a). Dit zijn geneesmiddelen die de slaap induceren, onderhouden of verlengen. Het merendeel van de slaapmiddelen die in Nederland op de markt zijn, behoren chemisch gezien tot de benzodiazepinen of aanverwante verbindingen. De benzodiazepinen en analoga hebben in het algemeen een breder toepassingsgebied. Sommige benzodiazepinen zijn voor verschillende indicaties geregistreerd (bijv. slapeloosheid, angst- en spannings-toestanden, spierverslapping).

2.4.2 Vliegtuiggeluid als oorzaak van slaapproblemen

Slaapproblemen kunnen een groot aantal medische en niet-medische oorzaken hebben. Hierbij speelt ondermeer het voorkomen van chronische aandoeningen (bijv. cardiovasculaire aandoeningen), psychogene determinanten, stress en een gebrek aan slaaphygiëne een belangrijke maar vooralsnog in omvang onbekende rol (Knuistingh

Neven 1993, Lagro-Janssen 1993, Vissers 1993). Ook blootstelling aan geluid in de leefomgeving kan leiden tot een verstoring van de slaap (Smith 1991, WHO 1993, Passchier-Vermeer 1993). De relatie tussen blootstelling aan geluid en de manifestatie van slaapproblemen is echter niet altijd eenduidig. Uit diverse veldstudies blijkt dat omwonenden van vliegvelden in mindere mate door geluid in hun slaap worden gestoord, dan verwacht mag worden op basis van de resultaten van laboratoriumstudies (Horne 1994, Pearsons 1995, Fidell 1995). Door aspecten als coping, beleving van het geluid, verhuisgedrag en isolatie is het soms onduidelijk in hoeverre personen daadwerkelijk slaapproblemen ontwikkelen door omgevingsgeluid. Op basis van de resultaten van veldstudies is evenwel geschat dat in de omgeving van de luchthaven Schiphol ongeveer 100 000 mensen binnen 20 L_{Aeq} contour in hun slaap gestoord zijn door vliegtuiggeluid. Van dit aantal wonen 13 000 mensen binnen de 27 L_{Aeq} contour (Passchier-Vermeer 1994).

2.4.3 Slaapmiddelengebruik en vliegtuiggeluid

In de afgelopen twintig jaar is in verschillende onderzoeken het gebruik van geneesmiddelen in relatie tot omgevingsgeluid bestudeerd. Een samenvatting van deze studies is beschreven in tabel 2.2. Uit de tabel blijkt dat weinig en gedateerde studies zijn uitgevoerd naar de effecten van geluid (i.c. vliegtuiggeluid) op het gebruik van slaap- en andere geneesmiddelen. Hierbij is voornamelijk gebruik gemaakt van vragenlijsten waarbij het gebruik van geneesmiddelen slechts één van de vele gemeten parameters was. Een uitzondering hierop is het onderzoek van Knipschild (1976). In deze studie werden de veranderingen in het voorkomen van bepaalde ziektes in de tijd onderzocht aan de hand van de apotheek-inkoopcijfers. Dit onderzoek werd uitgevoerd in twee woonkernen in de nabijheid van de luchthaven Schiphol in de periode 1967 tot 1974. In het begin van deze periode was in één van deze woonkernen de belasting door vliegtuiggeluid laag en aan het einde van de periode hoog. In de andere woonkern was de geluidsbelasting gedurende de gehele periode laag. Uit het onderzoek bleek dat de inkoop van slaapmiddelen en

geneesmiddelen ter behandeling van hart- en vaatziekten in de laagbelaste woonkern niet of nauwelijks was toegenomen. In de andere woonkern ging de introductie van vliegtuiggeluid gepaard met een sterke toename van de inkoop van slaapmiddelen.

Tabel 2.2: Resultaten van studies naar de effecten van geluid op het gebruik van geneesmiddelen.

Auteur (jaar)	Blootstelling	Omvang	Methode	Verstorende variabelen (gemeten)	Geneesmiddelen	Relatie*
		populatie				
Meier (1975)	vlieg- en wegverkeer	3940	vragenlijst	leeftijd, geslacht, opleiding	hypnotica anxiolytica	+ +
Knipschild (1976)	vliegverkeer	2 dorpen	inkoopcijfers apotheek	leeftijd, geslacht, SES	hypnotica anxiolytica	+ +
Langdon (1977)	wegverkeer	2933	vragenlijst	leeftijd, geslacht, beroep	hypnotica	–
Wehrly (1978)	wegverkeer	1607	interview	leeftijd, SES	hypnotica anxiolytica	+ +
Watkins (1981)	vliegverkeer	6000	vragenlijst	leeftijd, geslacht, SES	hypnotica anxiolytica	– –
Gyr (1984)	industrie	6000	vragenlijst	-	hypnotica anxiolytica	– –
Lambert (1984)	wegverkeer	1500	vragenlijst	leeftijd, geslacht, SES, woonduur, isolatie	hypnotica anxiolytica	+ –
Wölke (1985)	wegverkeer	288	vragenlijst interview	leeftijd, geslacht, SES	hypnotica	+
Griefahn (1985)	wegverkeer	120	interview	leeftijd, geslacht, SES	hypnotica	–
Vallet (1986)	weg - en vliegverkeer	?	interview voorschriften	leeftijd, geslacht	hypnotica anxiolytica	± ±
Nivison (1991)	wegverkeer	83	vragenlijst	leeftijd, geslacht	hypnotica	±

* +: positieve trend tussen geluid en geneesmiddelengebruik

±: geen *eenduidige* trend tussen geluid en geneesmiddelengebruik

–: geen trend tussen geluid en geneesmiddelengebruik

De invoering van nachtvluchtbeperkingen leidde echter weer tot een daling van de inkoop in deze woonkern. Een geleidelijke stijging werd gevonden in de

inkoopcijfers van onder andere cardiovasculaire middelen. In zes jaar waren deze inkoopcijfers, ondanks de nachtvluchtbeperking, zelfs verdubbeld.

Ondanks het kleine aantal studies naar het gebruik van geneesmiddelen in relatie tot omgevingslawaaï en de methodologische beperkingen van deze studies, wijzen de resultaten op een tendens voor een hoger gebruik van geneesmiddelen bij hogere geluidsniveaus.

2.5 Luchtwegaandoeningen, luchtverontreiniging en geneesmiddelengebruik

2.5.1 Luchtwegaandoeningen (CARA)

Onder luchtwegaandoeningen wordt een breed scala aan aandoeningen samengevat. Het gaat hierbij vooral om chronisch aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA), een verzamelbegrip waaronder astma bronchiale, chronische bronchitis en emfyseem vallen. Deze drie aandoeningen worden gekenmerkt door een diffuse luchtweg-vernauwing, hyperreactiviteit van de luchtwegen, ontstekingen. Een strikte scheiding tussen deze drie aandoeningen is niet altijd mogelijk. De diagnose CARA wordt over het algemeen gesteld als tenminste één van de drie aandoeningen aanwezig is.

Luchtwegaandoeningen komen op alle leeftijden voor. In het algemeen treedt op jongere leeftijd astma en vanaf 40 jaar chronische bronchitis en emfyseem meer op de voorgrond. De symptomen kunnen per ziektebeeld variëren in de mate van ernst en combinaties en blijken in de praktijk in elkaar over te kunnen gaan. Astma openbaart zich vaak in plotselinge aanvallen (exacerbaties) al dan niet in combinatie met inspanning (Ruwaard 1993a, STG 1990 1993). Door verschillen in onderzoeksmethodieken en verschillen in interpretatie van diagnostische criteria zijn cijfers over de omvang van CARA niet eenduidig. Op grond van verscheidene epidemiologische studies wordt de prevalentie van CARA geschat op ongeveer 3-8 % (STG 1990, 1993). De aandoening komt ongeveer 1,5 maal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.

De behandeling van CARA is primair gericht op het voorkómen en het symptomatisch bestrijden van klachten. Bij de farmacotherapie ligt de nadruk op de preventie van hyperreactiviteit. Voor de behandeling kunnen, afhankelijk van de aard van de klachten, verschillende geneesmiddelen worden toegepast. Onderscheid wordt gemaakt tussen geneesmiddelen ter voorkoming van een allergische reactie (chromoglycaat en corticosteroïden), luchtwegverwijders (beta-sympathicomimetica, anticholinergica en theofyllinepreparaten) en ontstekingsremmers (corticosteroïden). In de praktijk wordt meestal een combinatie van verschillende van deze geneesmiddelen aanbevolen (Dirksen 1993, Van der Waart 1993, van Schayck 1996). In Nederland gebruikt ongeveer 4 tot 5 % van de bevolking CARA-middelen (Herings 1989).

2.5.2 CARA in relatie tot luchtverontreiniging

Men gaat er thans van uit dat zowel exogene als endogene (o.m. erfelijke eigenschappen) determinanten een rol spelen in het ontstaan van CARA (STG 1993). Roken wordt beschouwd als één van de belangrijkste exogene determinanten voor het ontstaan van CARA op latere leeftijd (> 40 jaar). Daarnaast speelt de blootstelling aan luchtverontreinigende stoffen in de binnen- en buitenlucht een rol (Ruwaard 1993a). Een scala van effecten van afzonderlijke luchtverontreinigende componenten zijn uitvoerig beschreven, o.a.: toename in de dagelijkse sterfte tengevolge van episodes van verhoogde luchtverontreiniging, toename van de medische consumptie (o.a. opnames in ziekenhuis, consultaties huisarts), astma aanvallen, toename van luchtwegaandoeningen en afname van de longfunctie (Bascom, 1996). Voor een aantal effecten zijn de mechanismen nog onbekend en is onduidelijk welke specifieke stoffen een rol spelen. De laatste tijd zijn er steeds meer aanwijzingen dat acute effecten van bepaalde luchtverontreinigende componenten (o.a. ozon, deeltjesvormige luchtverontreiniging (PM_{10}) en zwaveldioxide (SO_2)) ook optreden bij concentraties beneden vastgestelde grenswaarden (Brunekreef 1995). Ondanks het feit dat er een relatie is tussen luchtwegaandoeningen en de blootstelling

aan luchtverontreiniging, is het nog niet geheel duidelijk in welke mate luchtverontreiniging daadwerkelijk van invloed is op het ontstaan of het verloop van luchtwegaandoeningen.

2.5.3 Luchtverontreiniging in relatie tot het gebruik van CARA middelen

Slechts in een klein aantal studies is het gebruik van geneesmiddelen toegepast als indicator voor de effecten van luchtverontreiniging op de luchtwegen. Pope (1991) onderzocht de relatie tussen de effecten van dagelijkse veranderingen in PM_{10} concentratie en luchtwegklachten bij relatief gezonde kinderen ($n=34$; 9-11 jaar) en een groep patiënten ($n=21$) in leeftijd variërend van 8 tot 72 jaar. In beide groepen bleek dat het in dagboekjes gerapporteerde gebruik van anti-astma medicatie (geen specificaties) toenam bij een stijging van de PM_{10} concentratie. In de groep patiënten werd deze relatie echter alleen aangetoond voor 'extra medicatie' (niet door de onderzoekers gespecificeerd maar waarschijnlijk medicatie ter behandeling van astma aanvallen [luchtwegverwijders]). In een studie van Roemer (1993) werd vergelijkbaar resultaat gevonden bij een panel van 73 chronische patiënten met een gemiddelde leeftijd van 9 jaar. In tegenstelling tot het gebruik van onderhouds-medicatie was het gebruik van positief gecorreleerd met PM_{10} en SO_2 concentraties.

3. METHODEN, DEFINITIES EN GEGEVENSBRONNEN

3.1 Inleiding	29
3.2 Onderzoeksopzet	30
3.3 Onderzoeksgebied	30
3.4 Verzamelde gegevens	32
3.4.1 Populatiegegevens	32
3.4.2 Gegevens over het gebruik van geneesmiddelen in de regio Schiphol	32
3.4.3 Landelijke gegevens geneesmiddelengebruik	35
3.4.4 Gegevens over milieuverontreiniging door de luchthaven Schiphol	35
3.4.5 Additionele exclusie apotheken	37
3.5 Schatting van het gebruik van geneesmiddelen	38
3.5.1 Prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen in de regio Schiphol	38
3.5.2 Prevalentie van het gebruik van CARA-middelen in de regio Schiphol	39
3.5.3 Het gebruik van slaap- en CARA-middelen in Nederland	40
3.6 Bepaling algemene gezondheidstoestand	41
3.7 Vergelijkingen met landelijke gegevens en tussen onderzoeksgebieden	41
3.7.1 Standaardisatie	41
3.7.2 Associaties	42

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt een uitgebreide beschrijving gegeven van de methoden, definities en gegevens die gebruikt zijn voor het onderzoek. Voorafgaande aan de presentatie van de resultaten van het onderzoek in hoofdstuk 4 en 5 worden de meest relevante aspecten uit dit hoofdstuk (3) nogmaals kort weergegeven.

3.2 Onderzoeksopzet

In dit onderzoek is de omvang van het gebruik van slaap- en CARA-middelen rondom de luchthaven Schiphol in kaart gebracht en vergeleken met nationale cijfers. De gebruikte onderzoeksopzet was die van een dwarsdoorsnede onderzoek. Het 4-cijferige postcodegebied was hierbij het laagste aggregatieniveau waarvoor de voor dit onderzoek benodigde gegevens (de woonlocatie van individuele patiënten in apotheekbestanden) verkregen konden worden.

Ook zijn de prevalenties van het gebruik van slaapmiddelen en CARA-middelen bestudeerd in relatie tot indicatoren voor vliegtuigeluidsbelasting en luchtverontreiniging. Dit is gedaan in verschillende, samengevoegde 4-cijferige postcodegebieden. De gegevens over het geneesmiddelengebruik en milieuverontreiniging (paragraaf 3.4) waren beschikbaar op verschillende niveau's. Gezien het tijdstraject van het onderzoek en het niet geschikt zijn van de beschikbare software voor de analyse van grote databestanden, konden de geëigende analyses (multi-level analyse: Von Korff 1992a, BEAM: Clayton 1990) van dergelijke gegevens niet worden uitgevoerd. Daarom is ervoor gekozen om de gegevens over de indicatoren van de milieuverontreiniging te analyseren als ware deze bepaald op individueel niveau. Een 'population based case-control' onderzoeksopzet is hierbij gevolgd om eventuele verbanden tussen indicatoren voor milieuverontreiniging en het gebruik van geneesmiddelen te kwantificeren (Rothman 1986, Vandenbroucke 1993).

3.3 Onderzoeksgebied

Het studiegebied is weergegeven in figuur 3.1. In deze regio, met zowel rurale als urbane kenmerken, wonen ongeveer 2 miljoen mensen. In het centrum van het gebied ligt de luchthaven Schiphol. Verondersteld wordt dat de aan de luchtvaart gerelateerde activiteiten op deze luchthaven én het intensieve weg- en treinverkeer rondom deze luchthaven, bijdragen tot de milieuverontreiniging in deze regio (Staatsen 1993). Het gaat in dit rapport vooral om geluidsoverlast en lucht-

verontreiniging veroorzaakt door vliegverkeer. Andere bronnen van geluid en luchtverontreiniging zijn niet meegenomen.



Figuur 3.1: Nederland en de regio Schiphol (gearceerd gebied)

Het studiegebied rondom de luchthaven Schiphol kan worden onderverdeeld in ongeveer 260 vier-cijferige postcodegebieden. Uit deze 260 gebieden is een selectie van 27 onderzoeksgebieden (OGB's) gemaakt op basis van de beschikbaarheid en geschiktheid van de verzamelde apotheekgegevens (zie paragraaf 3.4 en verder). Het gemiddelde aantal inwoners in deze 27 OGB's was 7.908 (range: 1.457-26.598). Koppeling van demografische gegevens en gegevens over de milieuverontreiniging

(geluid, lucht) aan de 4-cijferige postcodegebieden is door het Centrum voor Chronische Ziekten en Milieu-epidemiologie van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM-CCM) gedaan met behulp van een Geografisch Informatie Systeem (GIS).

3.4 Verzamelde gegevens

3.4.1 Populatiegegevens

Bevolkingsgegevens per OGB voor 1994 waren niet direct beschikbaar en daarom zijn gegevens (5 jaarsklassen) uit 1992 gebruikt (bron: RIVM-CCM). In tabel B1 (bijlagen) zijn deze gegevens en de gegevens over de populaties (bron: CBS 1994) in de 12 onderzoeksgemeenten (par 3.4.2.) weergegeven in de leeftijdsklassen 0-19, 20-44, 45-59, 60-74 en 75+.

3.4.2 Gegevens over het gebruik van geneesmiddelen in de regio Schiphol

Verzameling apotheekbestanden

In het studiegebied zijn ongeveer 200 openbare apotheken gevestigd. Het verzamelen van gegevens in alle 200 apotheken was in de beschikbare tijd niet mogelijk. Van deze apotheken zijn er 45 benaderd met een verzoek tot deelname aan het onderzoek. Omdat a priori onbekend was van welke postcodegebieden in apotheken gegevens beschikbaar waren, heeft de selectie van de onderzoeksapotheken plaatsgevonden op basis van de vliegtuiggeluidsbelasting (1991) in de gemeenten waar de apotheken waren gevestigd. Er is naar gestreefd om alle apotheken te rekruteren die gevestigd zijn in gebieden waar inwoners belast worden door vliegtuiggeluid. In het totaal kwamen 16 apotheken hiervoor in aanmerking. Als referentiegroep zijn 29 apotheken geselecteerd in gebieden zonder geluidsbelasting door vliegverkeer. In hoog en laag geluidsbelaste gebieden reageerden respectievelijk 14 en 25 apotheken positief op het mondelinge en schriftelijke verzoek tot deelname. Van deze 39 apotheken (respons rate 87%) vielen na inventarisatie alsnog 4 apotheken (3 in laag belast, 1 in hoog

belast) af vanwege logistiek-technische problemen. Deze apotheken gebruikten automatiseringssystemen die selectie van historische gegevens op patiënniveau ten tijde van het onderzoek niet mogelijk maakten. De periode waarover gegevens konden worden opgevraagd verschilde per apotheek omdat apotheken historische gegevens slechts voor een beperkte, ongedefinieerde tijd bewaren. Van de 35 deelnemende apotheken waren van 16 apotheken gegevens beschikbaar over een periode van 18 maanden; van 14 apotheken over een periode van 11 maanden en van 5 apotheken over een variabele periode van 9 tot 12 maanden. Voor het uitvoeren van het onderzoek is gekozen voor een aaneensluitende periode van 6 maanden waarvoor in alle 35 deelnemende apotheken gegevens beschikbaar waren (1 november 1993 - 1 mei 1994). Alle gegevens zijn bij de afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Universiteit Utrecht geconverteerd naar één standaard onderzoeksbestand.

Patiënten en medicatiegegevens

In alle apotheken zijn gegevens verzameld over personen en de aan hen afgeleverde geneesmiddelen (medicatiehistories). Van personen - die met een anoniem uniek volgnummer zijn gecodeerd - zijn het geboortejaar, het geslacht en de 4-cijferige postcode gebruikt voor het onderzoek. In de medicatiehistorie was informatie opgenomen over het aan een persoon afgeleverde geneesmiddel (type en hoeveelheid), de dagdosering en de afleverdatum (tabel 3.1).

Door koppeling aan geneesmiddelreferentiebestanden zijn verschillende aanvullende gegevens over de gebruikte geneesmiddelen gecodeerd. Om de prevalentie van het gebruik van geneesmiddelen in een populatie te kunnen schatten, is bijvoorbeeld de gebruiksduur van elk afzonderlijk geneesmiddel bepaald door het aantal afgeleverde tabletten (of andere eenheden) te delen door het aantal voorgeschreven tabletten per dag (dagdosering). De gebruiksduur van een recept 30 tabletten temazepam 20 mg, 1 maal daags 1 tablet, is op deze wijze geschat op 30 dagen.

Tabel 3.1: Overzicht verzamelde aflevergegevens.**Persoonlijke gegevens**

Geboortejaar	1880-1994
Geslacht	man of vrouw
Postcode	4 cijfers

Medicatiehistorie

Type geneesmiddel	Naam en productcodes volgens de KNMP* standaard-classificatie
Afgeleverde hoeveelheid	voor het middel specifieke eenheden. Bv.: 20 tabletten, 10 capsules, canisters, flessen
Dagdosering	voor het middel specifieke eenheden.
Afleverdatum	Datum waarop het geneesmiddel door de patiënt is afgehaald.

KNMP : Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

Classificatie van geneesmiddelen

Alle geneesmiddelen zijn geclassificeerd volgens het door de World Health Organisation (WHO) gedefinieerd ATC (Anatomical, Therapeutical and Chemical) geneesmiddelen-classificatiesysteem, dat ook in Nederland geldt als coderingsstandaard (de Smet 1991, WHO 1992). Deze hiërarchische codering staat selectie van individuele geneesmiddelen en geneesmiddelengroepen toe. Het is daarom mogelijk alle geneesmiddelen met een bepaalde werkzame stof te identificeren ongeacht het type handelspreparaat.

Selectie van patiënten- en medicatiegegevens

Voor het schatten van de omvang van het gebruik van geneesmiddelen in dit onderzoek, is het noodzakelijk dat de binnen een bepaalde periode verzamelde gegevens over dit gebruik compleet zijn. Het is immers mogelijk dat inwoners van bepaalde gebieden geneesmiddelen betrekken bij verschillende al of niet geselecteerde apotheken.

Uit onderzoek is gebleken dat in Nederland ongeveer 55% van de populatie minstens eenmaal in een periode van 6 maanden voor een recept de apotheek bezoekt (Herings, 1993). Daarom is een dekkingsgraad van 100% in een 4-cijferig postcode gebied verondersteld indien van minstens 55% van de inwoners gegevens over het gebruik van geneesmiddelen in de onderzoeksperiode bekend waren. Aan dit criterium voldeden 27 postcodegebieden. Zeven postcodegebieden die na controle van de ligging van apotheken met een grote waarschijnlijkheid behoorden tot het verzorgingsgebied van deelnemende apotheken werden uitgesloten omdat voor deze gebieden geen populatiegegevens beschikbaar waren. Het 55% criterium kon hier niet worden getoetst. De totale populatieomvang van deze onderzoeksgebieden (OGB's) bedroeg 213.524 (zie tabel B1 bijlagen) waarvan 118.597 (55.5%) personen voor een recept gedurende de onderzoeksperiode de apotheken bezochten.

3.4.3 Landelijke gegevens geneesmiddelengebruik

Voor de bepaling van het landelijk gebruik van geneesmiddelen, zijn gegevens (met dezelfde karakteristieken als hiervoor beschreven) gebruikt, die zijn geregistreerd bij de Universiteit Utrecht (UU). Deze gegevens zijn afkomstig uit 12 gemeenten (36 apotheken) verspreid over Nederland, buiten de Schiphol regio. Het totaal aantal personen (1 januari 1994) in deze database (PHARMO) is gelijk aan 403.600 (zie tabel B1 bijlagen). Het gemiddeld aantal personen per stad is 33.635 (range 8.399-64.506)

3.4.4 Gegevens over milieuverontreiniging door de luchthaven Schiphol

Vliegtuiggeluid

Voor een schatting van de geluidsbelasting door vliegverkeer in elk OGB zijn berekende geluidscontouren uit 1994 gebruikt uitgedrukt in Kosteneenheden (Ke). Deze maat is afgeleid van de mate van hinder door vliegverkeer en niet specifiek voor slaapverstoring. De Ke is gebaseerd op het aantal overvluchten, het maximum geluidsniveau per vlucht ($L_{A,max}$) en de tijdstippen waarop deze overvluchten

plaatsvinden, gemiddeld over een jaar. De nacht en avond vluchten worden in deze methode zwaarder meegeteld dan de vluchten overdag. Alleen die vluchten met een $L_{A,max}$ van meer dan 65 dB(A), zijn in de maat betrokken. Een Ke van 20 kan beschouwd worden als het geluidsniveau in een rustige omgeving. Een geluidsbelasting groter of gelijk aan 35 Ke is voorgesteld als een grenswaarde voor beleid ten aanzien van maatregelen die deze belasting moeten voorkomen of verminderen. In gebieden met een geluidsbelasting groter dan 35 Ke is bijvoorbeeld geen nieuwbouw toegestaan. Boven de 40 Ke komen bestaande woningen in aanmerking voor geluidsisolatie. In de periode waarin de gegevens voor dit onderzoek zijn verzameld waren in de Schiphol regio in ongeveer 50% van deze woningen isolerende maatregelen getroffen.

De op modelberekeningen gebaseerde geluidscontouren, zijn afkomstig van het Nederlands Lucht- en Ruimtevaartlaboratorium (NLR). Andere, meer gedetailleerde (meet)gegevens over de geluidsbelasting per inwoner en OGB waren tijdens het onderzoek niet beschikbaar. De contouren zijn door het RIVM-CCM gebruikt om aan elk OGB een geluidsbelasting in Ke toe te kennen. Hierbij is rekening gehouden met de zwaartepunten van bebouwing in de betreffende gebieden. De gegevens over de bebouwing zijn verkregen uit een woningenbestand van Advanced Decision Systems (ADECS) uit 1991.

Kwaliteit buitenlucht

Lokale verontreiniging van de lucht door vliegtuigen wordt vooral veroorzaakt door het starten, stijgen, nederen en taxiën. De stoffen die hierbij uit de motoren

bronnen) rond Schiphol komen overeen met de niveaus in een stedelijk gebied, en de wettelijke grenswaarden worden voor geen enkele stof overschreden. De bijdrage die het vliegverkeer aan de luchtverontreiniging levert is in vergelijking met het wegverkeer gering (Huygen 1990 1993). Recent onderzoek toont aan dat rond straten met hoge verkeersdichtheid een hogere blootstelling aan NO₂ en PM₁₀ plaatsvindt. Gedetailleerde gegevens over luchtverontreiniging door wegverkeer waren in het onderzoeksgebied echter niet beschikbaar. Ook waren tijdens het onderzoek over de luchtverontreiniging door vliegtuigen per inwoner en OGB geen bruikbare (meet)gegevens beschikbaar. De mate van blootstelling aan luchtvervuiling door vliegverkeer in deze gebieden is daarom bij benadering vastgesteld. Hierbij is aangenomen dat de mate van de aan het vliegverkeer gerelateerde luchtvervuiling (binnen 10 km van de luchthaven) toeneemt naarmate de afstand tot de luchthaven Schiphol afneemt. De afstand tot de luchthaven is bepaald als de afstand tussen het centrum van Schiphol en het centrum van elk afzonderlijk OGB.

3.4.5 Additionele exclusie apotheken

Na het selecteren van de 27 postcode gebieden op basis van het 55 % criterium (paragraaf 3.4.2) bleek dat gegevens van 3 apotheken niet gebruikt konden worden voor het onderzoek. Twee van de drie apotheken waren gevestigd in plaatsen met één of meerdere niet deelnemende apotheken, die in de nabijheid van de deelnemende apotheek (aangrenzend postcodegebied) waren gevestigd. Na bestudering van de geografische ligging van de deelnemende apotheek bleek dat het verzorgingsgebied voor een groot gedeelte een overlap had met de niet deelnemende apotheek(en) en dat géén postcodegebied kon worden geselecteerd waar de geneesmiddelenvoorziening uitsluitend (55 % criterium) door de deelnemende apotheek werd verzorgd. Ook waren in één plaats geen bevolkingsgegevens beschikbaar. Hierdoor viel nog één deelnemende apotheek af. In het totaal participeerden daarom 32 apotheken in het onderzoek. Door de exclusie van de drie apotheken veranderde de lengte van de onderzoeksperiode niet.

De apotheken (2) waarvan gegevens beschikbaar waren over een korte periode (9 mnd), waren gevestigd in gebieden met een hoge geluidsbelasting (zie paragraaf 3.4.2). Omdat het aantal gebieden in de Schiphol regio met een dergelijke geluidsbelasting relatief klein is, was excluderen van deze apotheken - teneinde het onderzoek te kunnen verrichten op basis van een langere onderzoeksperiode - niet mogelijk.

3.5 Schatting van het gebruik van geneesmiddelen

3.5.1 Prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen in de regio Schiphol

De prevalentie van slaapproblemen is geschat aan de hand van het gebruik van geneesmiddelen die in Nederland als slaapmiddel zijn geregistreerd, uitsluitend op recept afgeleverd mogen worden en ingedeeld zijn in de ATC groepen N05CD en N05BA (tabel B2 bijlagen). Met enige uitzonderingen (o.a. zoplicon, zolpidem, secobarbital, chloralhydraat) betreft het uitsluitend benzodiazepines.

De prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen in de verschillende gebieden is bepaald door het aantal gebruikers van deze middelen als fractie te nemen van het aantal inwoners. De prevalentie is bepaald op één peildatum (21 april 1994). Daarbij is het aantal gebruikers gedefinieerd als het aantal personen dat op deze peildatum een of meerdere slaapmiddelen in voorraad heeft. Deze prevalentieschatting is dus een maat voor het dagelijks gebruik van slaapmiddelen. Personen die verschillende slaapmiddelen combineren of die van slaapmiddel zijn veranderd rondom de

het totale onderzoeksgebied en per OGB. De precisie (betrouwbaarheid) van de prevalentieschatting in de afzonderlijke OGB's is echter sterk afhankelijk van de populatiegrootte in deze gebieden (zie paragraaf 2.3.4 en Rothman 1986). Daarom is de prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen ook geschat in OGB's die zijn samengevoegd op basis van de geluidsbelasting. Hierbij zijn drie klassen onderscheiden: een lage (≤ 20 Ke), middelmatige (21-30 Ke) en een hoge geluidsbelastingsklasse (> 30 Ke). In de analyse van de relatie tussen geluidsbelasting en het gebruik van slaapmiddelen zijn bovendien personen die woonachtig zijn in middelmatig belaste gebieden niet meegenomen, zodat een zo groot mogelijk contrast (effect-size) verkregen kon worden. Hierbij is verondersteld dat de geluidsbelasting in laag en hoog belaste gebieden uniformer over de bevolking is verdeeld dan in gebieden met een middelmatige geluidsbelasting en dat hierdoor de kans op misclassificatie in de blootstelling in laag en hoog geluidsbelaste gebieden lager is dan in het middelmatig belaste gebied.

Zoals besproken in hoofdstuk 2, worden verschillende slaapmiddelen ook voor andere aandoeningen voorgeschreven. Om de mogelijke bias (misclassificatie) die hierdoor ontstaat te bestuderen, is in een sub-analyse de selectie van slaapmiddelen verkleind door het weglaten van de anxiolytica (N05BA) en de uitbreiding met promethazine.

3.5.2 Prevalentie van het gebruik van CARA-middelen in de regio Schiphol

Voor het schatten van de prevalentie van luchtwegklachten in de regio Schiphol zijn geneesmiddelen geselecteerd die in Nederland bijna uitsluitend gebruikt worden voor de behandeling van CARA (tabel B3 bijlagen). Deze geneesmiddelen zijn hoofdzakelijk ingedeeld in de ATC groep R03. CARA-middelen worden vaak op onregelmatige tijden en in verschillende hoeveelheden toegediend waardoor de duur van het gebruik meestal onbekend is. De prevalentie van het gebruik van CARA-middelen kan daarom niet op dezelfde wijze worden geschat als bij slaapmiddelen.

Voor het bepalen van de prevalentie van CARA aan de hand van CARA-middelen is verondersteld dat het gebruik langdurig is. De prevalentie van CARA is daarom bepaald als fractie van het aantal personen aan wie in een periode van 6 maanden minstens eenmaal een CARA-middel is verstrekt en de populatieomvang in het totale onderzoeksgebied, per OGB en in OGB's die zijn samengevoegd op basis van de afstand in kilometers tot het centrum van luchthaven Schiphol. Hierbij zijn 2 klassen onderscheiden: < 10 km en ≥ 10 km. De argumentatie voor het samenvoegen van gebieden is in de vorige paragraaf beschreven.

De meeste CARA-middelen worden tracheaal (per inademing) toegediend en worden vrijwel uitsluitend ingezet voor de behandeling van luchtwegproblemen. Voor het schatten van de prevalentie van CARA zijn geen subselecties gemaakt. Wel is de prevalentie van het gebruik van CARA-middelen in een sub-analyse geschat op basis van de frequentie (eenmalig en meermalig) van afleveren van CARA-middelen en op basis van verschillende combinaties van afgeleverde CARA-middelen. Dit is gedaan omdat personen aan wie slechts eenmaal in een periode van 6 maanden een CARA-middel is verstrekt mogelijk geen of in mindere mate luchtwegklachten ondervinden dan personen aan wie meerdere voorschriften zijn afgeleverd. Ook is de kans op misclassificatie groter onder personen die zijn geclassificeerd door het gebruik van slechts één CARA-middel.

3.6 Bepaling algemene gezondheidstoestand

Om een schatting te maken van de algemene gezondheidstoestand van de bevolking in de OGB's is de 'Chronic Disease Score' (CDS) gebruikt. Deze score is gebaseerd op het gebruik van geneesmiddelen (geen herhaalrecepten) die toegepast worden voor de behandeling van een breed scala aan chronische aandoeningen (Von Korff 1992b). De CDS loopt van 0 tot oneindig. Een CDS van 0 betekent dat een persoon geen geneesmiddelen ter behandeling van chronische ziekten gebruikt. Een score groter dan 0 betekent dat dit wel het geval is, waarbij een hogere score indicatief is voor het aantal en de ernst van chronische aandoeningen. In tabel B4 (bijlage) zijn de scoringsregels van de CDS en bijbehorende ATC codes per medicatie (uit Heerdink 1995) weergegeven. Deze regels zijn enigszins aangepast voor de Nederlandse situatie. Zo is in de oorspronkelijke CDS alleen cimetidine opgenomen voor het scoren van ulcers. In de aangepaste CDS is voor ulcers ook het gebruik van andere H₂ antagonisten opgenomen.

Evenals bij de schatting van het geneesmiddelengebruik is een schatting van de gezondheidstoestand per OGB, de samengevoegde OGB's en het totale onderzoeksgebied gemaakt door het aantal personen te classificeren op basis van hun CDS en dit te delen door de populatie omvang. De gehanteerde CDS klassen waren 0, 1-2, 3-4, 5-6 en >6.

3.7 Vergelijkingen met landelijke gegevens en tussen onderzoeksgebieden

3.7.1 Standaardisatie

De prevalenties van het gebruik van geneesmiddelen in de verschillende gebieden zijn niet zonder meer vergelijkbaar. Met name de omvang en samenstelling (leeftijd en geslacht) van de populaties in de gebieden speelt een belangrijke rol. In het onderzoek zijn daarom ten eerste alle prevalentiecijfers gecorrigeerd door middel van standaardisatie naar geslacht en leeftijd (5 jaars klassen, standaardpopulatie Nederland: 1 januari 1994). Voor deze standaardisatie zijn de populatiegegevens in

OGB's van 1992 gebruikt en de leeftijden van personen in dit jaar. Personen die zijn geboren in 1993 en 1994 ($N=2593$, 2 %) zijn daarom uitgesloten voor verder onderzoek. In de resultaten worden ruwe (N) en gestandaardiseerde cijfers gegeven per duizend inwoners (N_{1000}). Door de standaardisaties in de verschillende strata (N_{1000}) zijn de totale prevalenties niet gelijk aan een sommatie van de getallen in deze strata. Bij de berekening van de 95% betrouwbaarheidsintervallen (CI 95%) is een normaal verdeling verondersteld. Indien de betrouwbaarheidsintervallen van prevalenties niet overlappen, is dit indicatief voor een significant ($\alpha = 0,05$) verschil tussen de betreffende prevalenties.

3.7.2 Associaties

In dit rapport is de associatie tussen indicatoren van milieuverontreiniging door vliegtuiggeluid en luchtverontreiniging en het geneesmiddelengebruik uitgedrukt in odds ratio's. Hierbij is gecorrigeerd voor de verdeling van leeftijd, geslacht (op basis van de bovengenoemde populatiekarakteristieken) en de gezondheidstoestand (CDS) door middel van de Mantel-Haenszel procedure (Rothman 1986, Vandenbroucke, 1993). Indien bij de vergelijking van het geneesmiddelengebruik van twee populaties met een verschillende blootstelling een odds ratio van 1 wordt gevonden, kan geen associatie worden aangetoond tussen het geneesmiddelengebruik en de blootstellingsindicator. Een odds ratio groter dan 1 impliceert in dit onderzoek een positieve associatie tussen het geneesmiddelengebruik en de blootstellingindicator i.e.

4. HET GEBRUIK VAN SLAAPMIDDELEN EN DE RELATIE MET GELUIDSBELASTING DOOR VLIEGTUIGEN

4.1 Inleiding	45
4.2 Methoden	46
4.3 Algemene resultaten.....	47
4.3.1 Algemeen.....	47
4.3.2 Omvang van het dagelijks gebruik van slaapmiddelen	48
4.3.3 Dagelijks gebruik van slaapmiddelen per onderzoeksgebied	50
4.4 Gebruik slaapmiddelen in samengevoegde onderzoeksgebieden	51
4.4.1 Algemeen.....	51
4.4.2 Gebruik van slaapmiddelen en de relatie met vliegtuiggeluidsbelasting.....	54
4.4.3 Misclassificatie bias in relatie tot de selectie van geneesmiddelen.....	57
4.5 Samenvatting en conclusies	58

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de omvang van het slaapmiddelengebruik in de regio Schiphol beschreven en wordt de associatie met de indicator voor vliegtuiggeluid onderzocht. Na een korte samenvatting van de gebruikte methoden, die uitgebreid in hoofdstuk 3 staan beschreven, volgt een beschrijving van de relevante bevolkingskenmerken en het gebruik van slaapmiddelen in het Schiphol gebied en in 12 Nederlandse steden. Ook wordt het dagelijks gebruik van slaapmiddelen in 27 afzonderlijke onderzoeksgebieden (OGB's) samen met gegevens over geluidsbelasting, in kaart gebracht. Vervolgens worden de resultaten gepresenteerd van een analyse waarin het verband tussen de indicator voor geluidsbelasting en het gebruik van slaapmiddelen onderzocht is in (samengevoegde) hoog geluidsbelaste OGB's en (samengevoegde)

laag geluidsbelaste (controle)gebieden. Dit hoofdstuk sluit af met een samenvatting en conclusies.

4.2 Methodes

In totaal zijn voor het onderzoek gegevens betrokken van 32 apotheken die van november 1993 tot mei 1994 de verstrekking van geneesmiddelen verzorgden in een gedefinieerd gebied met ongeveer 215.000 inwoners. Dit gebied is onderverdeeld in 27 onderzoeksgebieden waarvoor tevens demografische gegevens beschikbaar waren. De bevolkingsgegevens zijn verkregen bij de diverse gemeenten. Op basis van berekende geluidscontouren is per onderzoeksgebied de gemiddelde vliegtuigeluidsbelasting geschat in Kosten eenheden (Ke).

In dit onderzoek zijn slaapmiddelen gedefinieerd als niet-parenterale geneesmiddelen die geïndiceerd zijn bij de behandeling van slaapstoornissen (tabel B3 bijlage). Deze geneesmiddelen zijn ingedeeld in de ATC groepen N05C (sedativa) en N05BA (oxazepam, diazepam, lorazepam). Met enige uitzonderingen (zoplicon, zolpidem, secobarbital, chloralhydraat) gaat het daarbij vrijwel uitsluitend om benzodiazepines. De prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen is berekend als het aantal gebruikers van slaapmiddelen op de peildatum (21 april 1994) gedeeld door het aantal inwoners in een onderzoeksgebied op 1 januari 1994. Personen die verschillende slaapmiddelen combineren of die van slaapmiddel zijn veranderd rondom de peildatum zijn slechts eenmaal geteld. In de 6-maands periode voor de peildatum zijn prevalentie gebruikers gekarakteriseerd als nieuwe, chronische en onregelmatige gebruikers van slaapmiddelen. Nationale cijfers van het gebruik van slaapmiddelen zijn verkregen uit het PHARMO systeem (Herings 1993) en op exact dezelfde wijze bepaald als in het Schiphol gebied (zelfde middelen, zelfde periode). Prevalenties zijn gestandaardiseerd met de Nederlandse bevolking per 1 januari 1994 als standaardpopulatie. Het verschil in de prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen in gebieden met een lage en hoge vliegtuigeluidsbelasting is

berekend aan de hand van odds ratio's waarbij gecorrigeerd is voor verschillen in leeftijd, geslacht en de algemene gezondheidstoestand van inwoners in laag en hoog belaste gebieden.

4.3 Algemene resultaten

4.3.1 Algemeen

In het Schiphol gebied woonden per 1 januari 1992 213.524 personen, waarvan 110.021 vrouwen (51,6%) en 103.503 mannen (48,4%). De leeftijdsopbouw in het Schiphol gebied was voor mannen en vrouwen nagenoeg vergelijkbaar met de leeftijdsopbouw van de Nederlandse bevolking (tabel 4.1 en tabel B1 bijlage). Meer dan 60% van de bevolking was jonger dan 45 jaar. De bevolkingsopbouw in het PHARMO gebied, waar nationale cijfers zijn bepaald, was enigszins afwijkend. Deze verschillen waren echter niet significant.

Tabel 4.1: Bevolkingsopbouw in 27 OGB's (1992).

Leeftijd	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	N	%	N	%	N	%
0-19	24.377	23,6	23.629	21,5	48.006	22,5
20-44	43.171	41,7	41.926	38,1	85.097	39,8
45-59	19.489	18,8	20.353	18,5	39.842	18,7
60-74	12.540	12,1	14.967	13,6	27.507	12,9
75+	3.926	3,8	9.146	8,3	13.072	6,1
Totaal	103.503	100	110.021	100	213.524	100

In de 32 deelnemende apotheken werden in een periode van 6 maanden aan 118.597 (55,5%) van de 213.524 inwoners, 632.747 geneesmiddelen verstrekt. Het percentage personen dat in de apotheek een geneesmiddel verstrekt kreeg en het per inwoner verstrekte aantal geneesmiddelen, is per leeftijdsklasse weergegeven in tabel 4.2. Het aantal voorschriften voor geneesmiddelen dat in een periode van een half jaar werd

verstrekt bedroeg 3,0 per inwoner. Dit komt overeen met 6 geneesmiddelen per persoon per jaar, hetgeen in overeenstemming is met de resultaten van andere studies in Nederland (Bakker 1991, Herings 1993). Het aantal verstrekte geneesmiddelen was voor vrouwen in alle leeftijdsgroepen groter dan voor mannen en nam sterk toe met de leeftijd.

Tabel 4.2: Inwoners, apotheekbezoekers en aantal voorschriften voor geneesmiddelen in 6 maanden in het Schiphol gebied.

Leeftijd	Inwoners	Bezoekers	%	Voorschriften	Voorschriften per inwoner
0-19	48.006	21.458	44,7	58.957	1,2
20-44	85.097	43.102	50,7	157.819	1,9
45-59	39.842	24.170	60,7	132.327	3,3
60-74	27.507	20.264	73,7	166.554	6,1
75	13.072	9.603	73,5	117.090	8,9
Totaal	213.524	118.597	55,5	632.747	3,0

In het Schiphol gebied werden 35.022 personen (164 per 1.000 inwoners [inw.]) - waarvan 15.946 mannen en 19.076 vrouwen (165 en respectievelijk 150 per 1.000 inw.) - medicamenteus behandeld voor één of meerdere chronische aandoeningen. De CDS nam sterk toe met de leeftijd. Onder de zestig jaar waren er nauwelijks verschillen tussen mannen en vrouwen waar te nemen. In de leeftijdsgroep van 75 jaar en ouder werd 54,8% van de mannen en 48,0% van de vrouwen voor minstens één chronische aandoening behandeld. Deze verschillen in CDS op hoge leeftijd worden evenwel niet verklaard door het gebruik van slaapmiddelen aangezien deze geneesmiddelen en chronische slaapproblemen geen deel uitmaken van de CDS.

4.3.2 Omvang van het dagelijks gebruik van slaapmiddelen

In een periode van 6 maanden werden in de deelnemende apotheken aan 15.536 (7,3%) personen, 47.608 (7,5%) voorschriften voor slaapmiddelen verstrekt. Uit deze groep gebruikten *dagelijks* 7.337 personen (3,4 %) een of meerdere slaapmiddelen.

Gestandaardiseerd naar de Nederlandse bevolking (1994) was dit aantal gelijk aan 32,1 op de 1.000 inwoners. Na correctie voor verschillen in leeftijd, bleek dat vrouwen 2,4 maal vaker dagelijks slaapmiddelen gebruikten dan mannen (45,5/1.000 vrouwen versus 18,3/1.000 mannen). Ook nam het gebruik zeer sterk toe van 11,5 per 1.000 inwoners bij 20-44 jarigen tot 153,0 per 1.000 inwoners van 75 jaar of ouder. Meer dan 40% van de gebruikers van slaapmiddelen gebruikte op de peildatum slaapmiddelen minstens 6 maanden aaneengesloten. Dit komt overeen met bevindingen van andere studies in Nederland (Herings 1993).

Tabel 4.3: Gestandaardiseerd aantal prevalentie gebruikers van slaapmiddelen per 1.000 inwoners in het Schiphol- en PHARMO gebied op 21 april 1994.

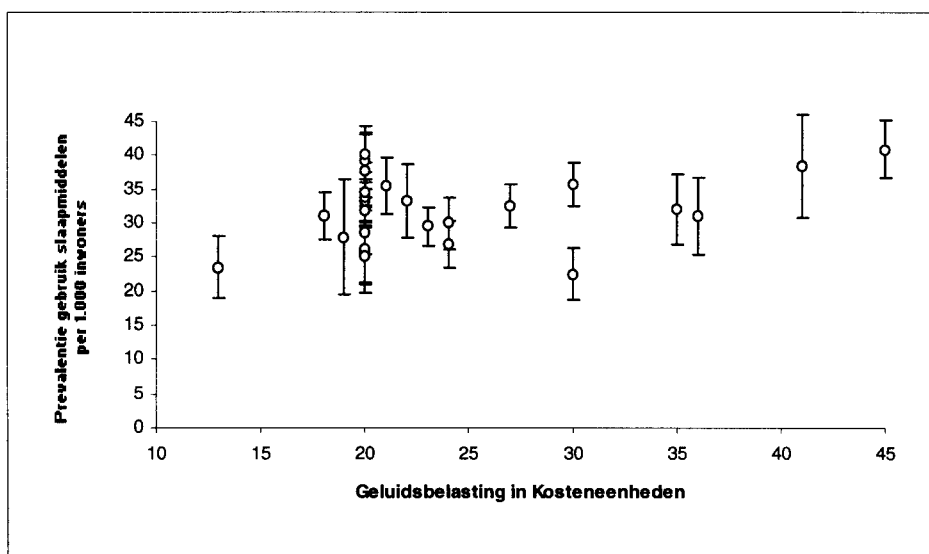
	<i>Schiphol regio</i> (N=213.524)	<i>PHARMO</i> (N=403.600)
Geslacht		
Mannen	18,3	19,6
Vrouwen	45,5	49,2
Leeftijd		
0-19	0,3	0,2
20-44	11,5	11,3
45-59	41,6	44,7
60-74	95,3	95,5
75+	153,3	189,4
Totaal	32,1	34,5

In verschillende steden in Nederland (PHARMO gebied) gebruikten dagelijks 12.746 (3,2%) personen een slaapmiddel. Na standaardisatie bleek dat het gebruik in het PHARMO - en het Schiphol gebied vergelijkbaar was (32,1 versus 34,5 per 1.000 inw. tabel 4.3). De kleine verschillen in de prevalentie werden vrijwel volledig bepaald door het gebruik bij 75-plussers. Zonder deze groep ouderen was het dagelijks gebruik van slaapmiddelen in het Schiphol gebied gelijk aan het gebruik zoals bepaald in het PHARMO systeem (respectievelijk 27,2/1.000 en 27,9/1.000). Het verschil in gebruik van slaapmiddelen door 75-plussers kon niet worden

verklaard door meet-artefacten, maar is mogelijk het gevolg van verschillen in verblijf in en aanwezigheid van verpleeghuizen in het Schiphol - en PHARMO gebied. De gegevens uit beide gebieden zijn vrijwel uitsluitend representatief voor thuiswonenden.

4.3.3 Dagelijks gebruik van slaapmiddelen per onderzoeksgebied

De naar leeftijd en geslacht gestandaardiseerde prevalentie van het gebruik varieerde binnen de verschillende OGB's van 22,4 (CI 95% 18,6-26,2) tot 40,9 (CI 95% 36,3-45,2) per 1.000 inwoners. Deze spreiding werd ook gevonden de verschillende steden in Nederland (28,3 [CI 95% 26,1-30,5] - 43,2 [CI 95% 41,6-44,8] per 1.000 inw.). In figuur 4.1 is de prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen per OGB uitgezet naar de vliegtuigeluidsbelasting.



Figuur 4.1: Gestandaardiseerd dagelijks gebruik van slaapmiddelen (CI 95%) in 27 OGB's naar geluidsbelasting. Elk punt vertegenwoordigt een OGB.

Een lichte, maar niet significante stijging van de prevalentie met de mate van geluidsbelasting en een grote variatie van de prevalentie in gebieden met gebieden met een

differentiële maar ook gelijke geluidsbelasting (20 Ke) werd waargenomen. Door een relatief laag inwoneraantal was de statistische toevalsvariatie in een aantal OGB's groot in vergelijking met de toevalsvariatie in andere OGB's. In deze gebieden (bv. in OGB's met een geluidsbelasting van 19 en 41 Ke) was het 95 % betrouwbaarheidsinterval (CI 95 %) daarom ruim.

4.4 Gebruik slaapmiddelen in samengevoegde onderzoeksgebieden

4.4.1 Algemeen

Voor een verdere analyse van de gegevens zijn de OGB's ingedeeld in drie gebieden

Tabel 4.4: Bevolkingsopbouw per 1 januari 1992 in laag, middelmatig en hoge geluidsbelaste onderzoeksgebieden.

Mannen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	%	N	%	N	%
0-19	13.961	23,7	8.304	23,5	2.112	22,9
20-44	23.570	40,0	15.871	44,9	3.730	40,4
45-59	11.166	19,0	6.426	18,2	1.897	20,5
60-74	7.543	12,8	3.819	10,8	1.178	12,8
75+	2.662	4,5	948	2,7	316	3,4
Totaal	58.902	100	35.368	100	9.233	100
Vrouwen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	%	N	%	N	%
0-19	13.505	21,0	8.011	22,0	2.113	22,8
20-44	23.009	35,8	15.466	42,4	3.451	37,3
45-59	11.700	18,2	6.820	18,7	1.833	19,8
60-74	9.429	14,7	4.203	11,5	1.335	14,4
75+	6.642	10,3	1.974	5,4	530	5,7
Totaal	64.285	100	36.474	100	9.262	100

met een lage (laag ≤ 20 Ke)- middelmatige (midden 21-30 Ke)- en hoge (hoog > 30 Ke) vliegtuiggeluidsbelasting (zie paragraaf 3.2 en 3.5.1). De leeftijdsopbouw voor mannen en vrouwen in deze afzonderlijke gebieden was enigszins afwijkend (tabel 4.4). Met name in de gebieden met een middelmatige geluidsbelasting woonden relatief meer mannen en vrouwen in de leeftijdsklasse van 20-44 jaar. In de laag belaste gebieden woonden relatief twee maal zoveel 75-plussers.

In tabel 4.5 is het aantal voorschriften voor niet-slaapmiddelen weergegeven in laag-middelmatig- en hoog geluidsbelaste gebieden. Hierbij is verondersteld dat het gebruik van niet-slaapmiddelen geen directe relatie heeft met blootstelling aan geluid. Desondanks werd in gebieden met een hoge geluidsbelasting een groter gebruik van geneesmiddelen in het algemeen waargenomen.

Tabel 4.5: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) voorschriften van niet-slaapmiddelen in de onderzoeksperiode van 6 maanden naar leeftijd in gebieden met een lage, middelmatige of hoge geluidsbelasting.

Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	33.043	1.193	19.129	1.150	6.575	1.539
20-44	83.515	1.785	51.179	1.642	15.155	2.132
45-59	67.937	2.928	40.585	3.023	12.542	3.354
60-74	88.386	5.211	46.288	5.940	16.252	6.560
75+	72.156	7.696	23.884	8.649	8.513	10.234
Totaal	345.037	2.584	181.065	2.674	59.037	3.187

In tabel 4.6 is de CDS tussen de verschillende gebieden weergegeven. De CDS scoort niet voor chronische slapeloosheid of indicaties die direct gerelateerd zijn aan het gebruik van slaapmiddelen. Zowel bij mannen als vrouwen nam het aantal personen dat voor minstens een chronische aandoening medicamenteus werd behandeld toe met de geluidsbelasting. In hoog belaste gebieden werd in alle leeftijdsklassen een groter aantal personen met minstens één behandelde chronische ziekte waargenomen

t.o.v. laag en middelmatig belaste gebieden. Dit is een mogelijke verklaring voor het verhoogd gebruik van geneesmiddelen in het algemeen. In hoog belaste gebieden had 14% van de mannen (167,2 versus 146,3 per 1.000 inw.) en 21% van de vrouwen (195,4 versus 161,4 per 1.000 inw.) vaker een chronische ziekte dan in laag belaste gebied. Behalve in de leeftijdsklasse 20-44 jaar werd een dergelijke trend in het voorkomen van chronische ziekten ook tussen laag en middelmatig belaste gebieden waargenomen. De verschillen waren echter minder uitgesproken.

Tabel 4.6: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) mannen en vrouwen met een CDS > 0, naar leeftijd en geslacht in gebieden met een lage, middelmatige of hoge geluidsbelasting.

Mannen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	736	52,4	468	55,6	149	69,8
20-44	1.736	73,6	1.077	69,0	302	80,6
45-59	2.320	204,6	1.387	213,7	441	231,4
60-74	3.061	401,4	1.658	436,9	548	461,5
75+	1.367	535,0	519	589,2	177	588,4
Totaal	9.220	146,3	5.109	152,8	1.617	167,2
Vrouwen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	659	48,3	380	46,6	134	61,5
20-44	2.245	97,0	1.354	88,6	374	108,1
45-59	2.290	193,9	1.438	210,0	429	233,9
60-74	3.423	351,1	1.680	396,0	579	426,0
75+	2.895	469,0	895	510,4	301	612,2
Totaal	11.512	161,4	5.747	169,3	1.817	195,4

4.4.2 Gebruik van slaapmiddelen en de relatie met vliegtuigeluidsbelasting

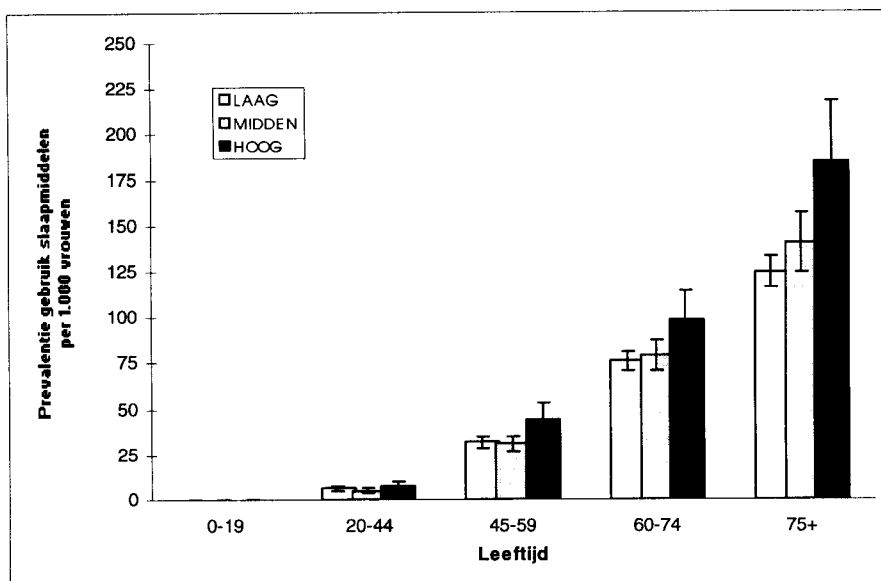
In laag en middelmatig geluidsbelaste OGB's was de omvang van het totale dagelijks gebruik van slaapmiddelen na standaardisatie nagenoeg gelijk (respectievelijk 31,8 en 32,3 per 1.000 inw.), en lager dan in het hoog belaste gebied (36,7 per 1.000 inw.). Voor alle gebieden gold dat de prevalentiecijfers binnen de grenzen vielen die op basis van de schattingen in de PHARMO populatie zijn gemaakt (paragraaf 4.3.2).

Tabel 4.7: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) dagelijkse gebruikers van slaapmiddelen naar leeftijd en geslacht in OGB's met een lage, middelmatige of hoge geluidsbelasting.

Mannen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	2	0,1	4	0,5	0	0,0
20-44	204	8,7	110	7,2	25	6,4
45-59	282	25,1	164	25,3	55	28,8
60-74	430	57,3	225	60,6	73	61,9
75+	270	100,8	87	98,8	33	107,2
Totaal	1.188	18,5	590	18,3	186	18,9
Vrouwen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	5	0,4	6	0,7	0	0,0
20-44	380	16,0	209	13,9	55	15,0
45-59	696	58,6	373	54,1	131	71,4
60-74	1.139	121,1	534	132,2	193	148,1
75+	1.174	176,4	355	192,5	123	232,2
Totaal	3.394	44,9	1.477	45,9	502	54,1

De toename van het dagelijks gebruik van slaapmiddelen met de mate van geluidsbelasting werd waargenomen bij vrouwen boven de 44 jaar (tabel 4.7).

De trend in het totale gebruik in de groep vrouwen (45+), werd bijna uitsluitend bepaald door het langdurige gebruik (B5, B6 & B7 bijlagen). Dit effect was, gezien de grootte van de verschillen en de statistische fout die bij de schatting is gemaakt (CI 95%), voornamelijk van betekenis bij vrouwen boven de 74 jaar in een vergelijking van hoog met laag belaste OGB's (figuur 4.2).



Figuur 4.2: Omvang van het langdurig gebruik (CI 95%) onder vrouwen in gebieden met een lage, middelmatige of hoge geluidsbelasting.

De invloed van leeftijd, geslacht en algemene gezondheidstoestand op de prevalentieverschillen tussen hoog en laag belaste gebieden zijn in tabel 4.8 weergegeven. Om een zo groot mogelijk contrast te verkrijgen zijn analyses beperkt tot vergelijkingen van hoog (>30 Ke) en laag (≤ 20 Ke) geluidsbelaste gebieden. In de gebieden met een hoge geluidsbelasting was het gebruik van slaapmiddelen 14% en significant verhoogd in vergelijking met gebieden met een lage geluidsbelasting (kolom I). Deze verhoging was voornamelijk toe te schrijven aan de omvang van het gebruik bij vrouwen (22%). Bij mannen was het verschil gering en niet significant. De verschillen in gebruik van slaapmiddelen tussen hoog en laag belaste gebieden werden met

name waargenomen onder langdurige gebruikers van slaapmiddelen en bij personen ouder dan 44 jaar.

Tabel 4.8: Dagelijks gebruik van slaapmiddelen in hoog en laag geluidsbelaste gebieden in het Schiphol gebied.

	Hoog (N=18.495)		Laag (N=123.187)		Mantel-Haenszel Gecorrigeerde Odds Ratio (CI 95%)	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Kolom I *</i>	<i>Kolom II **</i>
Geslacht						
mannen	186	1,0	1188	1,0	1,04 (0,89-1,22)	0,99 (0,84-1,16)
vrouwen	502	2,7	3394	2,8	1,22 (1,10-1,34)	1,14 (1,03-1,26)
Leeftijd (jaren)						
00-19	0	-	7	-	-	-
20-44	80	0,4	584	0,5	0,88 (0,69-1,11)	0,86 (0,67-1,09)
45-59	186	1,0	978	0,8	1,21 (1,03-1,42)	1,18 (1,00-1,39)
60-74	266	1,4	1569	1,3	1,21 (1,05-1,39)	1,13 (0,98-1,30)
75+	156	0,8	1444	1,2	1,31 (1,09-1,58)	1,17 (0,97-1,42)
Wijze van gebruik						
Langdurig	431	2,3	2723	2,2	1,24 (1,12-1,38)	1,17 (1,05-1,30)
Nieuw	62	0,3	459	0,4	0,93 (0,71-1,21)	0,91 (0,69-1,19)
Overig	195	1,1	1400	1,1	1,02 (0,87-1,18)	0,96 (0,83-1,12)
Totaal	688	3,7	4582	3,7	1,14 (1,05-1,24)	1,08 (1,00-1,18)

*gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht ; ** gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en CDS

Indien tevens voor verschillen in algemene gezondheidstoestand wordt gecorrigeerd (zie paragraaf 3.6), nivelleren verschillen in het totale gebruik van slaapmiddelen tussen hoog en laag geluidsbelaste gebieden (Kolom II) met ongeveer 50 % tot een toename van 8 %. Het verschil in het gebruik bij vrouwen neemt met ongeveer 30 % af.

4.4.3 Misclassificatie bias in relatie tot de selectie van geneesmiddelen

Zoals besproken in hoofdstuk 2, worden een aantal slaapmiddelen ook voor andere aandoeningen voorgeschreven. Hierdoor kan een vertekening van de resultaten optreden. In 1988 werd oxazepam bijvoorbeeld in minder dan 11% van de voorschriften gegeven voor slaapproblemen (Stokx 1994). In tabel 4.9 is de prevalentie van het gebruik van drie verschillende subselecties van geneesmiddelen weergegeven. Selectie I vertegenwoordigen de slaapmiddelen waarop de hiervoor gepresenteerde resultaten zijn gebaseerd. Vervolgens zijn de prevalenties weergegeven voor slaapmiddelen zonder anxiolytica, en van slaapmiddelen met promethazine. Uit de resultaten blijkt dat het dagelijks gebruik van slaapmiddelen die voornamelijk toegepast worden voor de behandeling van angst en spannings-toestanden van grote invloed is op de waargenomen toename van het dagelijks gebruik van alle voor het onderzoek geselecteerde slaapmiddelen in hoog geluidsbelaste gebieden. Ook blijkt dat de waargenomen toename van het dagelijks gebruik groter wordt door de toevoeging van promethazine, een anti-histaminicum dat niet alleen voor de behandeling van slaapproblemen wordt voorgeschreven (met name bij kinderen), maar ook bij allergische aandoeningen en hoest.

Tabel 4.9: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) gebruikers van slaapmiddelen uit drie verschillende selecties in OGB's met een lage of hoge geluidsbelasting.

Selectie	Laag		Hoog		Hoog/Laag
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N_{1000}
Slaapmiddelen					
totaal	4.582	31,8	688	36,7	1,15
zonder anxiolytica	3.075	21,0	333	18,4	0,87
met promethazine	4.736	33,0	737	40,0	1,21

4.5 Samenvatting en conclusies

Uit deze studie blijkt dat de omvang van het dagelijks gebruik van slaapmiddelen in de Schiphol regio in 1994 overeenkwam met het gebruik van deze middelen in andere gebieden in Nederland waar geen met Schiphol vergelijkbare luchthaven is gesitueerd. De spreiding in de prevalentie van het dagelijks gebruik van slaapmiddelen varieerde van ongeveer 20 tot 40 per 1.000 inwoners in zowel verschillende steden in Nederland als in de geselecteerde 4-cijferige postcodegebieden rondom de luchthaven Schiphol. Ook was het gebruik van geneesmiddelen in het algemeen (6 middelen per inwoner per jaar) in overeenstemming met de resultaten van andere studies (Herings, 1993). Indien we aannemen dat eenzelfde percentage slaapproblemen in het Schiphol - en PHARMO gebied behandeld werd met de door ons geselecteerde slaapmiddelen, kan op basis van de resultaten worden geconcludeerd dat in de Schiphol regio niet meer slaapproblemen voorkomen.

In het Schiphol gebied werd een significante relatie waargenomen tussen het dagelijks gebruik van slaapmiddelen en de geluidsbelasting door vliegtuigen. De toename van het gebruik was ongeveer 14% tussen gebieden met een verschil in geluidsbelasting van 20 Ke. Uit dit onderzoek blijkt dat diverse chronische aandoeningen geassocieerd zijn met deze verhoogde prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen. Correctie op basis van verschillen in chronische aandoeningen in laag en hoog belaste gebieden door middel van de CDS laat een 50% afname zien van de associatie tussen het gebruik van slaapmiddelen en vliegtuiggeluid. Dit is in overeenstemming met algemene observaties dat slaapproblemen meer voorkomen bij patiënten die lijden aan bepaalde chronische aandoeningen zoals bijvoorbeeld cardiovasculaire ziekten en diabetes mellitus (Koenig 1987, Barnas 1993, Shapiro 1993, Sridhar 1994, Eggen 1994, Asplund 1995). Onderzoek naar de relatie tussen vliegtuiggeluid en het voorkomen van chronische aandoeningen viel echter buiten de randvoorwaarden van onze studie. Vervolg onderzoek naar een eventuele relatie is noodzakelijk, temeer daar een dergelijk verband is gesuggereerd (Knipschild 1976)

en een relatie met chronisch gebruik van slaapmiddelen indirect met chronisch lijden geassocieerd kan zijn.

Deze studie kent een aantal beperkingen die van invloed kunnen zijn op de door ons gevonden resultaten. Ten eerste kan het risico op gebruik van slaapmiddelengebruik onderschat of overschat zijn door de misclassificatie van de (nachtelijke) geluidsbelasting door vliegtuigen, waarvoor de Kosten eenheid een minder geschikte maat is (Staatsen, 1993). Hierdoor zullen hoge of lage geluidswaarden onjuist zijn toegekend hetgeen tot maskering van een eventueel effect zou kunnen leiden. Bovendien is het mogelijk dat ondanks een hoge geluidsbelasting preventieve maatregelen de invloed van geluid afzwakken. Ten tijde van het onderzoek waren meer dan 50% van de huizen in gebieden met een geluidsbelasting groter dan 35 Ke geïsoleerd (Staatsen, 1993). Een tweede beperking is het feit dat geluidsbelastingswaarden uitsluitend gebaseerd zijn op vliegverkeer en geen rekening wordt gehouden met andere lokale bronnen van geluid (bijv. wegverkeer), waardoor men eventueel ook in de slaap wordt gestoord. Een derde beperking is de misclassificatie van slaapproblemen op basis van het gebruik van de door ons geselecteerde slaapmiddelen. Een substantieel gedeelte van deze middelen wordt ook voor andere, met name spanningstoestanden, voorgeschreven. Analyses lieten zien dat exclusie van minder specifieke geneesmiddelen leidde tot een nivellering van de door ons gevonden associaties. Dit kan betekenen dat de invloed van geluid op het ontstaan van slaapproblemen mogelijk minder is dan hier verondersteld.

De bevindingen in deze studie zijn in lijn met recente veldstudies waarin - in tegenstelling tot laboratoriumbevindingen - geen sterke associatie tussen het voorkomen van slaapproblemen en geluid door onder meer vliegtuigen kon worden aangetoond (Griefahn 1980, Horne 1994, Pearsons 1995, Fidell 1995). Het niet kunnen aantonen van een relatie tussen geluid en het optreden van slaapproblemen betekent echter niet dat geluid geen invloed heeft op het ontstaan van slaapproblemen. In onze studie is echter slechts geschat of, gegeven alle preventieve

maatregelen, personen nog steeds slaapproblemen percipiëren. Ondanks de beperkingen van de studie blijkt uit de resultaten dat er geen redenen zijn om te veronderstellen dat een substantieel percentage van de slaapproblemen in de regio Schiphol toegeschreven kan worden aan geluid door vliegtuigen.

5. HET GEBRUIK VAN CARA-MIDDELEN EN DE RELATIE MET DE AFSTAND TOT DE LUCHTHAVEN SCHIPHOL

5.1 Inleiding.....	61
5.2 Methoden	62
5.3 Algemene resultaten.....	63
5.3.1 Prevalentie van het gebruik van CARA-middelen	63
5.3.2 Prevalentie van het gebruik van CARA-middelen per OGB.....	64
5.4 Gebruik CARA-middelen in samengevoegde onderzoeksgebieden	66
5.4.1 Algemeen.....	66
5.4.2 Gebruik van CARA-middelen in relatie tot luchtverontreiniging	67
5.4.3 Frequentie van het gebruik van CARA-middelen.....	69
5.5 Samenvatting en conclusies	70

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de resultaten besproken van de studie naar de omvang van het gebruik van geneesmiddelen ter behandeling van luchtwegklachten (CARA-middelen) in de regio Schiphol. Ten eerste wordt kort ingegaan op de gebruikte methoden. Vervolgens wordt de schattingen van het gebruik van CARA-middelen in de gehele regio gepresenteerd, vergelijkingen gemaakt met landelijke cijfers en het gebruik van CARA-middelen in 27 onderzoeksgebieden (OGB's) in kaart gebracht. Hierna volgen de resultaten van een analyse waarin de relatie tussen luchtverontreiniging en het gebruik van CARA-middelen is onderzocht. De afstand tot Schiphol is hierbij gebruikt als een indirecte indicator voor de mate van luchtverontreiniging. Dit hoofdstuk sluit af met een samenvatting en conclusie. Voor een bespreking van algemene bevolkingskenmerken verwijzen wij naar het vorige hoofdstuk (paragraaf 4.3.1).

5.2 Methoden

In deze studie zijn CARA-middelen geselecteerd, die in het ATC systeem zijn geïdentificeerd met de code R03 (tabel B4 bijlagen). Bovendien zijn geneesmiddelen geselecteerd, die voornamelijk bij jonge kinderen worden toegepast bij de behandeling van astma. Andere middelen zoals bijvoorbeeld antibiotica, diverse H₁-antihistaminica of typische anti-allergica zijn niet meegenomen. Deze geneesmiddelen worden in het algemeen toegevoegd aan bestaande therapieën met R03 middelen. Bovendien is de indicatiestelling van deze middelen dermate specifiek dat een goede relatie met luchtwegaandoeningen niet kan worden vastgesteld.

CARA-middelen worden over het algemeen op onregelmatige tijden en in verschillende hoeveelheden toegediend waardoor de duur van het gebruik meestal onbekend is. De prevalentie is daarom bepaald als het aantal personen aan wie in 6 maanden minstens één maal een door ons geselecteerd geneesmiddel is verstrekt. Hierbij is verondersteld dat de klachten doorgaans chronisch van aard zijn. Nationale cijfers van het gebruik van CARA-middelen zijn verkregen uit het PHARMO systeem en op exact dezelfde wijze bepaald (zelfde middelen, zelfde periode). Prevalenties zijn gestandaardiseerd met de Nederlandse bevolking per 1 januari 1994 als standaardpopulatie. Het verschil in de prevalentie van het gebruik van CARA-middelen in gebieden binnen en buiten een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol is geschat aan de hand van odds ratio's waarbij gecorrigeerd is voor verschillen in leeftijd en geslacht. Er is niet gecorrigeerd voor chronische aandoeningen, omdat het niet aannemelijk is dat CARA een gevolg is van ander chronisch lijden.

In deze studie is het gebruik van CARA-middelen gerelateerd aan de afstand van het centrum van ieder OGB tot het centrum van de luchthaven Schiphol. Deze afstand is door het RIVM bepaald met behulp van een Geografische Informatie Systeem (GIS). Analyses hebben plaatsgevonden per OGB en samengevoegde OGB's (<10 km en ≥10 km).

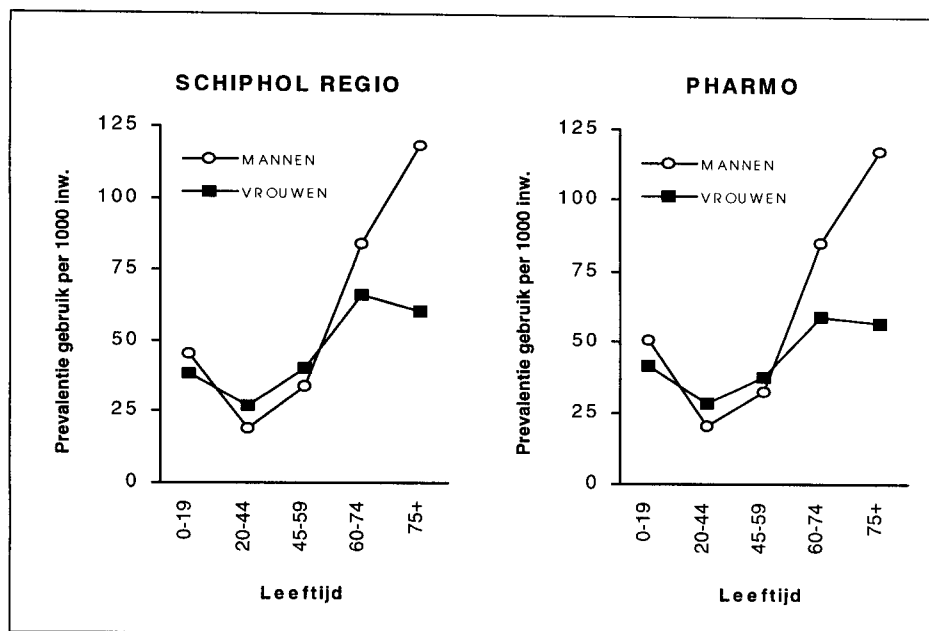
5.3 Algemene resultaten

5.3.1 Prevalentie van het gebruik van CARA-middelen

In de onderzoeksperiode van 6 maanden werden door de 32 deelnemende apotheken in het gehele onderzoeksgebied aan 8.483 (3,9%) personen 31.000 (4,8 %) CARA-middelen verstrekt. Gestandaardiseerd naar de Nederlandse bevolking (1994), was in het gehele Schiphol gebied de prevalentie van het gebruik gelijk aan 39,5 per 1.000 inwoners ([inw.], tabel 5.1). Dit komt ruwweg overeen met bevindingen van andere Nederlandse studies (van der Velden 1991, Ruwaard 1993a). Het gebruik nam toe met de leeftijd en verliep volgens een voor CARA typische J-vormige curve (figuur 5.1).

Tabel 5.1: Gestandaardiseerd aantal gebruikers van minimaal één CARA-middel in het Schiphol - en PHARMO gebied in 6 maanden (1993-94).

	<i>Schiphol regio</i> (<i>N=213.524</i>)	<i>PHARMO</i> (<i>N=403.600</i>)
Geslacht		
Mannen	39,3	41,1
Vrouwen	39,6	38,8
Leeftijd		
0-19	42,2	46,2
20-44	22,9	24,1
45-59	36,9	34,8
60-74	74,3	70,6
75+	79,9	76,9
Totaal	39.5	39.9



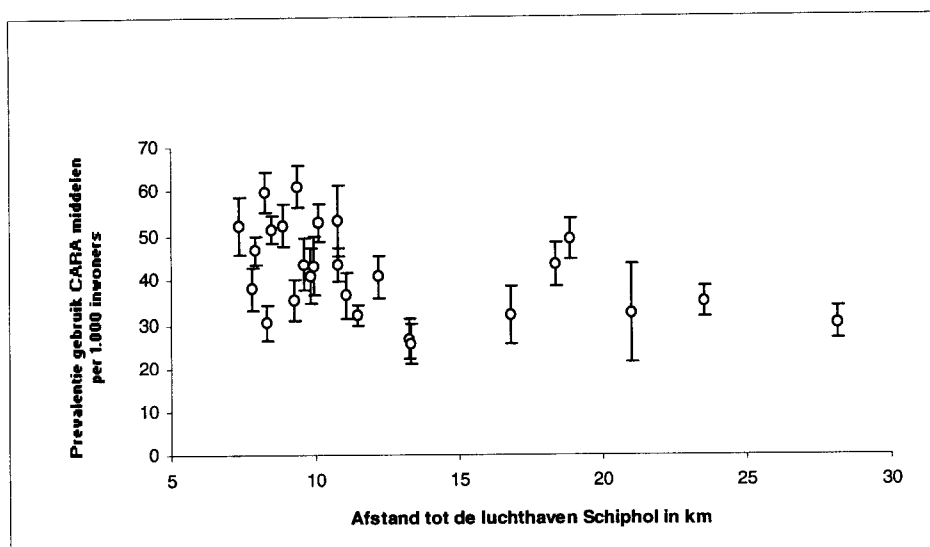
Figuur 5.1: Gestandaardiseerd aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht van minimaal één CARA-middel in 6 maanden in het Schiphol - en PHARMO gebied.

In het PHARMO gebied gebruikten 15.914 (3,8 %) personen minimaal één CARA-middel. De gestandaardiseerde prevalenties van het gebruik van CARA-middelen in het Schiphol- en PHARMO gebied waren vergelijkbaar (39,5 versus 39,9 per 1.000 inw., tabel 5.1). De verschillen tussen beide gebieden in de prevalentie van het gebruik van CARA-middelen in de verschillende leeftijdsgroepen, en tussen mannen en vrouwen waren slechts marginaal.

5.3.2 Prevalentie van het gebruik van CARA-middelen per OGB

In de Schiphol regio varieerde de prevalentie van het gebruik van CARA-middelen tussen OGB's sterk met uiterste waarden die gelijk waren aan 25,8 (CI 95% 19,5-32,1) en 61,0 (55,2-66,8) per 1.000 inw. (figuur 5.2). Deze variatie was groter dan de variantie tussen de steden in Nederland (30,8 - 49,1 per 1.000 inw.). In het Schiphol gebied werden de grootste prevalentiecijfers (> 50 per 1.000 inw.) met name

geobserveerd in OGB's in de nabijheid van de luchthaven. In gebieden buiten een straal van ongeveer 10 km was de prevalentie van het gebruik van CARA-middelen beduidend lager en over het algemeen kleiner of gelijk aan de prevalentie zoals gevonden in het PHARMO gebied. In dit laatste gebied zijn geen met de luchthaven Schiphol vergelijkbare vliegvelden gesitueerd. Als gevolg van statistische toevalsvariatie was in een aantal OGB's de breedte van het 95% betrouwbaarheidsinterval (CI 95%) rond het prevalentiecijfer ruim (bijv. in het OGB op een afstand van ongeveer 22 km) . In deze gebieden waren de inwoneraantallen relatief laag.



Figuur 5.2: Gestandaardiseerde prevalentie van het gebruik van CARA-middelen (CI 95%) in 27 OGB's naar de afstand tot de luchthaven Schiphol in kilometers. Elk punt vertegenwoordigt één OGB.

5.4 Gebruik CARA-middelen in samengevoegde onderzoeksgebieden

5.4.1 Algemeen

Voor het onderzoek naar de relatie het gebruik van geneesmiddelen ter behandeling van luchtwegklachten en luchtverontreiniging zijn de 27 onderzoeksgebieden (OGB's) in twee gebieden samengevoegd op basis van de afstand tot de luchthaven Schiphol (< 10 km en ≥ 10 km). De bevolkingsopbouw in deze gebieden was niet gelijk (tabel 5.2). Binnen een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol woonden relatief minder 60 plussers en meer mannen en vrouwen in de leeftijdsklasse 20-44 jaar.

Tabel 5.2: Bevolkingsopbouw in OGB's binnen en buiten een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol.

Mannen				
Leeftijd	< 10 km		≥ 10 km	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
0-19	11.879	23,0	12.498	24,2
20-44	22.971	44,3	20.200	39,0
45-59	9.501	18,4	9.988	19,3
60-74	5.905	11,4	6.635	12,8
75+	1.503	2,9	2.423	4,7
Totaal	51.759	100	51.744	100
Vrouwen				
Leeftijd	< 10 km		≥ 10 km	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
0-19	11.648	21,5	11.981	21,5
20-44	22.168	40,8	19.758	35,4
45-59	10.177	18,8	10.176	18,2
60-74	6.723	12,4	8.244	14,8
75+	3.517	6,5	5.629	10,1
Totaal	54.233	100	55.788	100

In tabel 5.3 is het aantal voorschriften voor niet CARA-middelen weergegeven in de samengevoegde gebieden binnen en buiten een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol. In de nabijheid van Schiphol werden in alle leeftijdsklassen meer voorschriften afgeleverd (2,86 versus 2,59 per 1.000 inw.). In het totaal was dit verschil ongeveer gelijk aan 11 %.

Tabel 5.3: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) voorschriften van niet CARA-middelen naar leeftijd in OGB's binnen en buiten een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol.

Leeftijd	< 10 km		≥ 10 km	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	28.223	1.176	25.698	1.042
20-44	81.243	1.819	70.810	1.753
45-59	64.577	3.225	62.178	3.052
60-74	78.513	6.383	78.603	5.261
75+	45.098	9.076	66.804	8.217
Totaal	297.654	2.864	304.093	2.591

5.4.2 Gebruik van CARA-middelen in relatie tot luchtverontreiniging.

De prevalentie van het gebruik van CARA-middelen in OGB's binnen een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol was groter dan de prevalentie in de gebieden hierbuiten (42,3 versus 37,2 per 1.000 inw.). Dit verschil werd waargenomen voor zowel mannen als vrouwen in bijna alle leeftijdsklassen (tabel 5.4).

In tabel 5.5 zijn de verschillen in de omvang van het gebruik CARA-middelen in OGB's binnen en buiten een straal van 10 km rondom Schiphol weergegeven na correctie voor leeftijd en geslacht. In het totaal was het gebruik van CARA-middelen in de nabijheid van de luchthaven Schiphol (< 10 km) significant groter (14 %) dan in OGB's buiten een straal van 10 km (≥ 10 km). Significante verschillen werden

waargenomen voor zowel mannen als vrouwen (respectievelijk 12 en 15 %) en in de leeftijdsklassen 0-19 en 60+.

Tabel 5.4 Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) personen met minstens één voorschrift voor een CARA middel in 6 maanden naar leeftijd en geslacht in OGB's binnen en buiten een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol.

Mannen				
Leeftijd	< 10 km		≥ 10 km	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	583	49,4	515	41,8
20-44	421	18,7	388	19,1
45-59	324	33,7	340	33,6
60-74	523	90,2	519	78,0
75+	211	141,3	253	104,4
Totaal	2.062	41,9	2.015	37,3
Vrouwen				
Leeftijd	< 10 km		≥ 10 km	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	478	40,0	434	36,4
20-44	621	28,3	518	26,4
45-59	441	43,3	383	37,6
60-74	503	75,7	482	58,4
75+	226	64,7	320	58,0
Totaal	2.269	42,6	2.137	37,0

Tabel 5.5: Prevalentie van het gebruik van CARA-middelen binnen en buiten een straal van 10 kilometer rondom de luchthaven Schiphol.

	< 10 km (N=105.992)		≥ 10 km (N=107.532)		Odds Ratio (CI 95%)*
	<i>N</i>	<i>N</i> ₁₀₀₀	<i>N</i>	<i>N</i> ₁₀₀₀	
Geslacht					
mannen	2062	41,9	2015	37,3	1,12 (1,05-1,20)
vrouwen	2269	42,6	2137	37,0	1,15 (1,09-1,23)
Leeftijd (jaren)					
0-19	1.061	45,3	949	39,2	1,16 (1,06-1,27)
20-44	1.042	23,4	906	22,3	1,04 (0,95-1,14)
45-59	765	38,3	723	35,5	1,08 (0,97-1,20)
60-74	1.026	82,3	1001	67,4	1,24 (1,13-1,35)
75+	437	90,7	573	73,8	1,23 (1,08-1,40)
Totaal	4331	42,2	4152	37,2	1,14 (1,09-1,19)

* Gecorrigeerd voor verschillen in leeftijd en geslacht

5.4.3 Frequentie van het gebruik van CARA-middelen

De prevalentie van het gebruik van CARA-middelen is in deze studie bepaald als het aantal personen aan wie in een onderzoeksperiode van 6 maanden minstens 1 maal een door ons geselecteerd geneesmiddel is verstrekt. Hierbij is verondersteld dat CARA een chronische aandoening is. Personen aan wie slechts eenmaal in een periode van 6 maanden een CARA-middel is verstrekt zullen echter mogelijk geen of in mindere mate luchtwegklachten ondervinden dan personen aan wie meerdere voorschriften zijn afgeleverd. Ook is de kans op misclassificatie groter onder personen die zijn geclassificeerd door het gebruik van slechts één CARA-middel. Een additionele analyse laat zien dat verschillen geschat op basis van de *frequentie* van gebruik van CARA-middelen en op basis van verschillende combinaties (o.a.

bèta sympathicomimetica, corticosteroïden, parasymphaticolytica, cromoglycinezuur) nagenoeg gelijk zijn aan die weergegeven in tabel 5.1 (tabel B8, bijlage).

5.5 Samenvatting en conclusies

Uit deze studie blijkt dat de omvang van het gebruik van CARA-middelen in de Schiphol regio in 1994 overeenkwam met het gebruik van CARA-middelen in andere gebieden in Nederland waar geen met Schiphol vergelijkbaar vliegveld is gesitueerd. De spreiding in de prevalentie van het gebruik van CARA-middelen was echter beduidend groter dan in verschillende andere stedelijke gebieden in Nederland. De grootste prevalentiecijfers werden geobserveerd in de nabijheid van de luchthaven Schiphol. In de samengevoegde gebieden binnen een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol werd ten opzichte van het gebied hierbuiten een toename van het gebruik CARA-middelen gevonden van ongeveer 14%. Deze toename kon voornamelijk worden toegeschreven aan het gebruik onder jongeren van 0-19 jaar en personen boven de 60 jaar.

Deze studie kent een aantal beperkingen die van invloed kunnen zijn op de door ons gevonden resultaten. Om een relatie van CARA met milieuverontreiniging aan te kunnen tonen, zijn goede meetwaarden van luchtverontreiniging een voorwaarde. Deze gegevens waren echter ten tijde van dit onderzoek niet beschikbaar. Daarom is de afstand tot Schiphol als zeer grove maat van luchtverontreiniging genomen, hetgeen suggereert dat luchthaven Schiphol de enige bron van vervuiling is. De bijdrage van de emissie van de luchthaven Schiphol aan de totale luchtverontreiniging bedraagt echter slechts enkele procenten en is klein t.o.v. de bijdrage van het wegverkeer dat geconcentreerd is rond de luchthaven (Staatsen 1993). Bovendien ligt de mate van luchtverontreiniging in de regio Schiphol in het algemeen onder de grenswaarden en is zij lager dan het landelijke gemiddelde. Hierbij dient evenwel opgemerkt te worden dat uit recent onderzoek blijkt dat de hoogte van de grenswaarden van een aantal luchtverontreinigingscomponenten ter

discussie staat en luchtwegklachten ook op kunnen treden beneden deze waarden (Brunekreef 1995, Pope 1995).

Deze studie heeft uiteraard slechts betrekking op dat gedeelte van de CARA populatie dat daadwerkelijk medicamenteus behandeld wordt. Daardoor zal een gedeelte van de patiënten die lijden aan CARA, maar niet medicamenteus behandeld wordt, gemist worden. Naar onze mening is er echter geen reden te veronderstellen dat dit percentage gerelateerd is aan de afstand tot Schiphol. Misclassificatie zal daardoor slechts een geringe invloed hebben op de door ons gevonden resultaten. Bovendien hoeft dit slechts detecteren van het ‘topje van de ijsberg’ niet problematisch te zijn indien men het *medicamenteus* behandelen van bepaalde aandoeningen ziet als een eerste en ernstige aanwijzing voor het optreden van ongewenste volksgezondheidseffecten.

De resultaten van deze studie sluiten aan bij recent onderzoek waaruit blijkt dat in de regio Schiphol bij kinderen onder de 15 jaar het aantal CARA klachten relatief verhoogd is (GGD Amstelland-de Meerlanden, 1995). Wij vonden bovendien een verhoging van het gebruik onder ouderen. Gezien de genoemde beperkingen van onze studie kan evenwel niet worden geconcludeerd dat dit probleem veroorzaakt wordt door luchtverontreiniging die gerelateerd is aan de emissie van vliegtuigen in de regio. Andere determinanten (o.a. roken) en diverse bronnen van luchtverontreiniging (o.a. wegverkeer) kunnen een rol spelen bij het ontstaan en het verloop van CARA.

6. SLOTBESCHOUWING EN AANBEVELINGEN

6.1 Inleiding	73
6.2 De openbare apotheek als bron van geneesmiddelengebruikgegevens.....	74
6.2.1 Kwaliteit en toegankelijkheid van gegevens.....	74
6.2.2 Privacy regelingen.....	75
6.2.3 Technisch-logistieke aspecten.....	76
6.3 Geneesmiddelengebruik als indicator voor aandoeningen.....	77
6.3.1 Validiteit van indicatoren.....	77
6.3.2 Prevalentiecijfers.....	78
6.3.3 Betrouwbaarheid van prevalentieschattingen.....	78
6.3.4 Geneesmiddelengebruik als indicator van de algemene gezondheidstoestand.....	79
6.4 Relatie milieuverontreiniging en gezondheid.....	79
6.5 Conclusie.....	81
6.6 Aanbevelingen.....	82

6.1 Inleiding

In dit rapport is onderzocht in hoeverre en onder welke voorwaarden gegevens over het gebruik van geneesmiddelen, die zijn verkregen in de openbare apotheek, gebruikt kunnen worden in onderzoek naar de effecten van lokale milieuverontreiniging op de volksgezondheid. Dit is gedaan door het uitvoeren van twee studies, die een methodologisch en exploratief karakter hebben. In deze studies is het gebruik van slaapmiddelen en geneesmiddelen ter behandeling van luchtwegproblemen (CARA-middelen) in kaart is gebracht en gerelateerd aan indicatoren voor milieuverontreiniging in de omgeving van de luchthaven Schiphol. Daarbij is gelet op een aantal aspecten, zoals (1) de kwaliteit en toegankelijk van

gegevens, (2) de validiteit van het geneesmiddelengebruik als indicator van aandoeningen, (3) de betrouwbaarheid van schattingen van de prevalentie van het geneesmiddelengebruik en (4) de mogelijkheid om gegevens over indicatoren voor milieuverontreiniging en geneesmiddelengebruik op zo klein mogelijke geografisch niveau te combineren en te analyseren. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op deze aspecten.

6.2 De openbare apotheek als bron van geneesmiddelengebruikgegevens

6.2.1 Kwaliteit en toegankelijkheid van gegevens

In de door ons uitgevoerde studies zijn gegevens over het gebruik van geneesmiddelen verkregen bij openbare apotheken. De automatisering in de apotheek heeft een belangrijke functie voor de apotheker, met name bij de dagelijkse financiële afhandeling van recepten en bij de medicatiebegeleiding. Het belang dat apothekers hebben om histories van het afleveren van geneesmiddelen nauwkeurig bij te houden weerspiegelt zich in de kwaliteit (juistheid en volledigheid) van deze gegevens. In de afgelopen jaren zijn daarom apotheekgegevens één van de belangrijkste bronnen voor farmaco-epidemiologisch onderzoek dat geleid heeft tot een groot aantal nationale en internationale publicaties (Leufkens 1995).

Gegevens uit openbare apotheken zijn niet zondermeer toegankelijk. Apothekers hebben geen wettelijke verplichting om gegevens te bewaren, of medewerking te verlenen aan bevolkingsonderzoek. Bovendien gaat het om gegevens die onder strikte naleving van de Wet op de Persoonsregistratie (WPR) voor de dagelijkse praktijkvoering worden opgeslagen. Het verzamelen van gegevens in openbare apotheken is derhalve gebonden aan een aantal voorwaarden zoals bereidwilligheid van deelname, problemen van privacy-technische aard, logistieke problemen, etc.. De bereidwilligheid om deel te nemen aan volksgezondheidsonderzoek is bij apothekers echter buitenwonen hoog. In verschillende onderzoeken uitgevoerd door de sectie

Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, UU, blijkt meer dan 80-90% van de benaderde apothekers deel te nemen aan onderzoek. In dit onderzoek was dit 87 %. Deze bereidwilligheid van deelname is evenwel afhankelijk van een goede verstandhouding, wetenschappelijke motieven, doelstelling van onderzoek en allerlei persoonlijke inschattingen van het belang van het onderzoek door de apotheker. Uit de contacten met de deelnemende apothekers bleek bijvoorbeeld dat de betrokkenheid van apothekers met de lokale problematiek een belangrijke reden was tot deelname aan dit onderzoek.

In de toekomst zal de centrale positie van de openbare apotheek in de geneesmiddelenverstrekking onder druk kunnen komen te staan door bijvoorbeeld postorder farmacie en het verschuiven van de verstrekking van bepaalde geneesmiddelen naar de drogisterij. Hierdoor zal de compleetheid van gegevens in de apotheek afnemen en wordt het moeilijker om op basis van deze gegevens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen in de loop der tijd te bestuderen. Sinds kort kan een van de meest gebruikte H_1 -antihistaminica (terfenadine), welke gebruikt wordt voor de behandeling van allergische aandoeningen, ook in de drogisterij verkregen worden. Daardoor zal men de omvang van het gebruik van allergische middelen, bijvoorbeeld als indicator van de effecten van luchtvervuiling op de gezondheid, minder eenvoudig zijn te bestuderen.

6.2.2 Privacy regelingen

Alle apotheken hanteren een privacy reglement conform WPR. Bij de bescherming van de persoonlijke levenssfeer spelen ook het beroepsgeheim en de Wet op de Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst (WBGO) een belangrijke rol. Zonder in te gaan op de details van deze wetten, stellen deze beperkingen aan het type gegevens dat van een patiënt verkregen kan worden. Indien deze gegevens herleidbaarheid van een persoon mogelijk maken, mogen deze gegevens niet aan derden worden verstrekt. Dit betekent bijvoorbeeld dat een onderzoek op basis van een combinatie

van geboortedatum, geslacht en 6-cijferige postcodes moeilijk uitvoerbaar is. De huidige wetgeving heeft echter vooralsnog betrekking op individuele patiënten. Regelingen ten aanzien van de bescherming van de levenssfeer van groepen personen zijn minder expliciet. In het verleden hebben bijvoorbeeld studies waarbij analyses werden uitgevoerd op wijkniveau, vragen opgeroepen bij makelaars en juristen ten aanzien van de waardevermindering van onroerend goed (Leufkens 1991). In dit onderzoek zijn daarom geen gegevens gepresenteerd op basis van geografische projecties.

6.2.3 Technisch-logistieke aspecten

Het aantal gegevens dat in apotheken wordt opgeslagen is zeer omvangrijk en stelt daarom grote eisen aan personele en financiële middelen, zeker indien men voor grote gebieden gegevens longitudinaal wil verzamelen. Hierbij komt dat uitval van een enkele apotheek van grote invloed kan zijn op de omvang van de studie populatie. Deze uitval kan verschillende oorzaken hebben. Naast een weigering van deelname blijken sommige apotheken die bepaalde, weinig voorkomende apotheeksystemen gebruiken, niet in staat de voor het onderzoek benodigde gegevens te leveren. Apotheken hebben doorgaans overlappende verzorgingsgebieden waardoor uitval van een enkele apotheek kan betekenen dat gegevens over het gebruik van geneesmiddelen in een onevenredig aantal postcodegebieden niet compleet zijn. De omvang van het gebruik van geneesmiddelen in deze gebieden zal onderschat worden. Apotheken kunnen ook op de rand van een onderzoeksgebied gevestigd zijn. Ofschoon gegevens van patiënten in dit gebied opgeslagen worden, is het onbekend of alle gebruikers van geneesmiddelen in dit gebied hun geneesmiddelen betrekken in de betreffende apotheek. In ons onderzoek hebben wij derhalve alleen 4-cijferige postcode gebieden meegenomen indien 55% van de bevolking in een periode van een halfjaar de apotheek bezocht. Deze grenswaarde is experimenteel bepaald in het PHARMO systeem. Een groot aantal gebieden (50%) voldeed niet aan deze voorwaarde.

6.3 Geneesmiddelengebruik als indicator voor aandoeningen

6.3.1 Validiteit van indicatoren

Het bepalen van de prevalentie van aandoeningen op basis van geneesmiddelen is niet nieuw. Voor verschillende aandoeningen is onderzoek gepubliceerd waarbij de bepaling van de validiteit van de indicator een belangrijke rol speelt (Shackelton 1996). Immers indien een patiënt lijdt aan een aandoening en de arts besluit de patiënt te behandelen met andere dan door de ons geselecteerde geneesmiddelen of alternatieve therapieën, zal de prevalentie van de aandoening onderschat worden. Bovendien zal een door ons geselecteerd geneesmiddel voorgeschreven kunnen zijn voor andere dan de te schatten aandoening. Hierbij doet zich het probleem voor dat het onbekend is voor welke indicatie geneesmiddelen daadwerkelijk worden *voorgeschreven*. Dit kan sterk afwijken van wat op theoretische gronden verondersteld kan worden. De selectie van slaapmiddelen is in onze studies daarom gebaseerd op de indicatie waarvoor geneesmiddelen zijn *geregistreerd*. Om de absolute prevalentie van aandoeningen te kunnen bepalen is verdere validatie echter noodzakelijk. In principe bieden apotheekgegevens de mogelijkheid om via de huisarts, en binnen duidelijke privacy afspraken, validaties voor een steekproef van patiënten uit te voeren. Ad-hoc validatie op basis van retrospectieve gegevens is echter complex en tijdrovend en was binnen het kader van dit onderzoek niet mogelijk. In dit onderzoek lag het accent op een vergelijking van het geneesmiddelengebruik tussen deelgebieden in de Schiphol regio. Voor het toepassen in een monitoringsysteem van het geneesmiddelengebruik als indicator voor de effecten van milieuverontreiniging, wordt aanbevolen om nadere validatiestudies uit te voeren waarin (regelmatig) in beperkte steekproeven de mate van misclassificatie wordt geschat.

6.3.2 Prevalentiecijfers

In de literatuur worden verschillende maten gebruikt om de omvang het gebruik van geneesmiddelen in kaart te brengen (Herings 1993). In dit onderzoek is het gebruik van geneesmiddelen uitgedrukt in het prevalentiecijfer (Vandenbroucke 1993). Het prevalentiecijfer meet de frequentie van het vóórkomen van blootstelling aan geneesmiddelen op dezelfde wijze als de frequentie van het vóórkomen van ziekte (Rothman 1986). Wij hebben daarbij aangenomen dat de patiënt lijdt aan een bepaalde aandoening gedurende de periode dat hij geneesmiddelen krijgt voorgeschreven. Ondanks het feit dat in dit rapport steeds gesproken wordt over het gebruik van geneesmiddelen gaat het in principe niet om de vraag of de patiënt daadwerkelijk het geneesmiddel gebruikt maar om de beslissing van de arts de patiënt te behandelen met een geneesmiddel.

6.3.3 Betrouwbaarheid van prevalentieschattingen

Zowel interstedelijk als tussen 4-cijferige postcodegebieden werden grote varianties waargenomen in het gebruik van slaapmiddelen en CARA-middelen. Dit suggereert dat er grote prevalentieverschillen zijn tussen gebieden in Nederland. Ten dele worden deze verschillen veroorzaakt door toevalsfluctuaties, die sterk afhankelijk zijn van de inwoneraantallen in de verschillende deelgebieden (hoe minder inwoners, hoe groter de toevalsfluctuaties in de prevalentieschatting). Naast deze fluctuaties kunnen echter ook systematische verschillen optreden door onder andere de criteria die gehanteerd worden bij de diagnose en behandeling van deze aandoeningen. In kleine gebieden gaat het dan meestal om enkele artsen die fundamenteel afwijkende opvattingen kunnen hebben over de behandeling van een bepaalde aandoening. Door gebruik te maken van tijd-trend analyses zou in principe voor deze variatie gecorrigeerd kunnen worden. Ook hier kan men tegen verschillende problemen oplopen omdat opvattingen en indicaties van voorschrijven in de loop der tijd sterk

kunnen veranderen. Het verklaren van interregionale en tijdafhankelijke prevalentieverschillen is daarom een belangrijke uitdaging voor toekomstig onderzoek.

6.3.4 Geneesmiddelengebruik als indicator van de algemene gezondheidstoestand

In dit onderzoek zijn ook verschillen in de algemene gezondheidstoestand tussen gebieden bestudeerd. Deze gezondheidstoestand is geschat aan de hand van de 'Chronic Disease Score' (CDS), een composiet score van het gebruik van een breed scala aan geneesmiddelen, die worden ingezet voor de behandeling van chronische aandoeningen, zoals cardiovasculaire aandoeningen, luchtwegproblemen, diabetes en epilepsie (Von Korff 1993, Johnson 1995). De CDS is recent ontwikkeld in de Verenigde Staten en is ook in Nederland reeds toegepast (Herings 1994, Heerdink 1995). Verschillen in CDS tussen gebieden zijn in dit onderzoek als zodanig niet uitvoerig besproken. Bij de bestudering van de relatie slaapstoornissen en geluidsbelasting is de CDS-score gebruikt om te corrigeren voor eventuele verschillen in algemene gezondheid tussen gebieden. Dit omdat met name chronische aandoeningen een belangrijke determinant zijn van slaapstoornissen en omdat chronische aandoeningen relatief meer voorkomen in hoog geluidsbelaste gebieden. De CDS kan echter ook een belangrijke sensitieve indicator zijn voor algemene geografisch en tijdafhankelijke gezondheidsverschillen. Het verdient daarom aanbeveling om de geschiktheid van deze indicator verder te bestuderen.

6.4 Relatie milieuverontreiniging en gezondheid

Bij de bestudering van de relatie milieuverontreiniging en de volksgezondheid spelen een aantal aspecten een rol. Naast (1) de prevalentie van aandoeningen zijn dit (2) de kwaliteit van de indicatoren voor de blootstelling aan milieuverontreiniging en (3) versturende variabelen.

Ten tijde van dit onderzoek waren echter voor zowel de luchtverontreiniging als voor vliegtuiggeluid geen blootstellingsgegevens beschikbaar op het gewenste geografisch

niveau (4-cijferige postcode). Voor zowel vliegtuiggeluid als luchtverontreiniging geldt bovendien dat beschikbare blootstellingsgegevens alleen betrekking hebben op vliegverkeer. De bijdrage van andere bronnen van geluid en luchtverontreiniging (o.a. wegverkeer) is daarin niet meegenomen. De Kosten eenheid (Ke) geeft de jaargemiddelde belasting door vliegtuiggeluid weer en is ontwikkeld voor het voorspellen van de mate van hinder door vliegverkeer. Seizoensfluctuaties in het aantal overvluchten en verschillen in het gebruik van aan- en uitvliegroutes en vluchttijden komen in dit jaargemiddelde niet tot uitdrukking, maar zijn mogelijk van belang voor slaapverstoring en het gebruik van slaapmiddelen.

In ons onderzoek is de vergelijking van de prevalentie van slaapstoornissen gebaseerd op gebieden met een duidelijk hoge of lage geluidsbelasting. Dit is gedaan door een vergelijking van de prevalentie van slaapstoornissen te maken tussen gebieden met een duidelijke hoge of lage geluidsbelasting. Ook deze extreme verschillen in geluidsbelasting waren niet eenduidig geassocieerd met het gebruik van slaapmiddelen. Voor een effectief monitoringssysteem is het voorhanden zijn van werkelijke meetwaarden van milieuverontreiniging echter van groot belang om ook kleine verschillen in gezondheidsschade aan te kunnen tonen. Hiernaast moet worden opgemerkt dat het ontbreken van informatie over verstorende variabelen (confounders) een etiologische toepassing sterk, en in mindere mate monitoring beperkt (Lebret 1996).

De gegevens over het geneesmiddelengebruik en milieuverontreiniging waren voor dit onderzoek beschikbaar op verschillende niveau's. Gezien onder meer het tijdstraject van het onderzoek is ervoor gekozen om de gegevens over de indicatoren van de milieuverontreiniging te analyseren als ware deze bepaald op individueel niveau. Een mogelijke consequentie hiervan is dat de statistische fout in de schatting lager uitvalt dan ze in werkelijkheid is. Niet significante verschillen kunnen daardoor significant lijken bij een bepaalde toetsingswaarde. In toekomstig onderzoek zal aandacht moeten worden besteed aan het gebruik van statistische technieken die

speciaal geschikt zijn voor de analyse van gegevens die worden gekenmerkt door verschillende niveau's van aggregatie (bijvoorbeeld multi-level analyse, Bayesiaanse technieken).

6.5 Conclusie

Geneesmiddelengebruik kan een bruikbare indicator zijn voor het schatten van prevalenties van bepaalde aandoeningen. In de internationale literatuur is dit recent onderkend (Strom 1995). Studies bevestigen de complexe problematiek van dit type onderzoek dat ook deel uitmaakte van de studies die in dit rapport zijn beschreven. Uit deze studies blijkt ondermeer dat apotheekgegevens een geschikte bron zijn omdat gegevens over het gebruik van geneesmiddelen bij grote groepen personen verkregen kunnen worden en omdat de kwaliteit van de gegevens vooralsnog uitstekend is te noemen. Uit het onderzoek zijn echter een aantal aspecten naar voren gekomen die aangeven dat voorzichtigheid moet worden betracht bij de interpretatie van de gevonden verschillen in het gebruik van slaap- en CARA-middelen in de regio Schiphol. Het gaat met name om (1) de kwaliteit van de gegevens over milieuverontreiniging, (2) de validiteit van het geneesmiddelengebruik als indicator voor aandoeningen, (3) het niveau van koppeling van de gegevens en de hierbij gevolgde methode, (4) de 'natuurlijke' interregionale grote variatie in de prevalentie van het gebruik van slaap en CARA-middelen, (5) de invloed van mogelijke versturende variabelen (bijvoorbeeld roken, voorschrijfgedrag van artsen) op de relatie geneesmiddelengebruik en milieuverontreiniging.

Aan deze aspecten zal speciale aandacht moeten worden besteed voordat een schatting van het geneesmiddelengebruik op basis van apotheekgegevens - als indicator voor de effecten van milieuverontreiniging - een geschikt onderdeel kan zijn van een monitoringsysteem.

6.6 Aanbevelingen

Schattingen van de prevalentie van aandoeningen op basis van het gebruik van geneesmiddelen kunnen bijzonder ingewikkeld zijn. Voor het welslagen van een toekomstige ontwikkeling van een systeem waarin de effecten van milieuverontreiniging op de gezondheid kunnen worden gevolgd is vervolg onderzoek noodzakelijk. Dit vervolg onderzoek zal aandacht moeten schenken aan :

- de bereidwilligheid van deelname van apothekers aan onderzoek op langere termijn en standaardisatie van de opslag van apotheekgegevens teneinde over langere periodes gegevens te kunnen verzamelen. Het is daarbij van belang nauw contact te houden met de beroepsgroep en te anticiperen op veranderingen in de organisatie van de geneesmiddelenverstrekking. Veranderingen in de plaats van registratie van op recept verstrekte geneesmiddelen (bijv. postorder farmacie) kunnen van grote invloed zijn op de mogelijkheid dit type onderzoek te continueren.
- validatie van het gebruik van geneesmiddelen als indicator voor specifieke aandoeningen om de juistheid van de prevalentieschatting te verbeteren. Validatie kan plaatsvinden door middel van vragenlijsten of koppeling van gegevens over geneesmiddelengebruik aan indicaties van voorschrijven. Het gaat daarbij om een representatieve steekproef van patiënten die bijvoorbeeld via de apotheek benaderd en die regelmatig herhaald moet kunnen worden;
- het genereren (meten en modelleren) van gegevens over de blootstelling aan milieuverontreiniging op geografisch kleine schaal (hogere resolutie dan 4-cijferige postcode) om de kwaliteit van de blootstellingsinformatie te verbeteren. Hierbij dient waar mogelijk tevens de verontreiniging nader gespecificeerd te worden op basis van verschillende potentiële vervuilingsbronnen (bijv. industriële vervuiling, wegverkeer, vliegverkeer etc.).
- het identificeren en meetbaar maken van belangrijke versturende variabelen (bijv. roken). Vanwege de omvangrijke populaties moet onderzocht worden in hoeverre

een steekproef van gegevens gebruikt kan worden om de invloed van deze versturende variabelen te schatten.

- de mogelijkheid om met behulp van een koepelindicator voor specifieke effecten van langdurige blootstelling aan milieuverontreiniging in kaart te brengen. Hierbij kan mogelijk gebruik worden gemaakt van op geneesmiddelengebruik gebaseerde composiet scores (CDS) voor de algemene gezondheidstoestand of van medicatie die toegepast wordt bij specifieke chronische aandoeningen (bijv. cardiovasculaire aandoeningen, kanker).

SAMENVATTING

De Faculteit Farmacie van de Universiteit Utrecht heeft in samenwerking met het RIVM een onderzoek uitgevoerd om inzicht te verkrijgen in de geschiktheid van apotheekregistraties in milieu-epidemiologisch onderzoek. Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van het project 'Gezondheidskundige Evaluatie Schiphol', in opdracht van het Ministerie van VROM-DGM.

Aanleiding voor dit onderzoek waren de resultaten van de integrale Milieu-effect Rapportage Schiphol en Omgeving. In deze rapportage is verder onderzoek aanbevolen waarin gebruik wordt gemaakt van bestaande gezondheidsregistraties, waaronder apotheekregistraties. Op basis van de dergelijke registraties kan mogelijk een monitoringsysteem worden opgezet waarin gezondheidstoestand van de bevolking gedurende enige jaren kan worden gevolgd.

Gezien de beschikbaarheid van geografische en demografische gegevens en de actualiteit van de vraagstelling is het onderzoek, dat een sterk methodologisch en exploratief karakter heeft, gesitueerd in de omgeving van de luchthaven Schiphol. In dit gebied is het gebruik van slaapmiddelen en geneesmiddelen ter behandeling van luchtwegaandoeningen (CARA-middelen) in kaart gebracht. Deze prevalenties zijn vergeleken met nationale gegevens en gerelateerd aan indicatoren voor de mate van milieuverontreiniging in de omgeving van de luchthaven Schiphol.

Bij het bepalen van de geschiktheid van apotheekgegevens voor milieu-epidemiologisch onderzoek spelen een aantal aspecten een rol. Dit zijn onder meer de beschikbaarheid, kwaliteit en aggregatieniveau van gegevens, de mogelijkheid om gegevens op een zo klein mogelijk geografisch niveau te analyseren en de mogelijkheid om gegevens over het geneesmiddelengebruik op dezelfde schaal te combineren met milieu- en demografische gegevens. Van belang is ook de relatie tussen het

geneesmiddelengebruik en het voorkomen van ziekte (validiteit). Tenslotte moet inzicht verkregen worden in de precisie van de schatting van het geneesmiddelengebruik én de nauwkeurigheid van de blootstellingskarakterisering op het laagste ruimtelijke aggregatieniveau (betrouwbaarheid).

Uit dit onderzoek blijkt dat de beschikbaarheid en kwaliteit van apotheekgegevens goed is. Van de 45 benaderde apotheken reageerden negendertig apotheken (86,7%) positief op een verzoek tot deelname. Van deze 39 apotheken hadden er 32 een verzorgingsgebied waarvoor gegevens over geneesmiddelengebruik (in de periode 1 november 1993 tot 1 mei 1994) en de populatie compleet beschikbaar waren.

Omdat de blootstelling aan milieuverontreiniging lokaal sterk kan variëren is het noodzakelijk om het gebruik van geneesmiddelen op een zo klein mogelijke geografische schaal te beschrijven. Het was echter voor dít onderzoek (o.a. vanwege privacy-overwegingen) niet mogelijk om alle gewenste gegevens (woonlocatie, milieubelasting) op individueel niveau te verkrijgen. Daarom werd het totale verzorgingsgebied op basis van 4-cijferige postcodes ingedeeld in 27 deelgebieden (213.524 inwoners). In het totale gebied en de afzonderlijke deelgebieden is vervolgens de prevalentie van het gebruik van slaapmiddelen en CARA-middelen geschat. Na correctie voor verschillen in populatieopbouw, zijn deze prevalenties vergeleken met nationale gegevens (12 steden buiten de Schiphol regio; 403.600 inw.).

Om de associatie tussen het gebruik van slaapmiddelen en vliegtuigeluidsbelasting in de regio Schiphol te bestuderen, zijn deelgebieden samengevoegd op basis van een lage (≤ 20 Ke) en hoge (> 30 Ke) vliegtuigeluidsbelasting. Individuele meetgegevens over de blootstelling aan vliegtuigeluid in het gebied waren voor dit onderzoek niet beschikbaar. Voor de bepaling van de geluidsbelasting in de onderzoeksgebieden (in kosteneenheden, Ke) zijn daarom berekende geluidscontouren uit 1994 gebruikt. Dit zijn jaargemiddelden die primair gebruikt worden om hinder door vliegtuigeluid te voorspellen.

Ook ontbraken bruikbare blootstellingsgegevens van de aan de luchthavenactiviteiten gerelateerde lokale luchtverontreiniging. De relatie tussen het gebruik van CARA-middelen en luchtverontreiniging is daarom bestudeerd in deelgebieden die zijn samengevoegd op basis van de afstand van de gebieden (< 10 km en ≥ 10 km) tot de luchthaven Schiphol.

In de 27 deelgebieden gebruikten 118.597 personen minstens één geneesmiddel gedurende een periode van 6 maanden (november 1993 - mei 1994). Dit komt overeen met bevindingen uit andere Nederlandse studies. De prevalenties van het gebruik van slaapmiddelen (32,1/1000 inw.) en CARA-middelen (39,5/1000 inw.) kwamen overeen met de nationale schattingen (respectievelijk 34,5/1000 inw. en 39,9/1000 inw.). Een grote variatie in de prevalenties werd waargenomen tussen verschillende deelgebieden in de Schiphol regio. Eenzelfde variatie werd ook gevonden tussen de 12 steden in Nederland die niet in dit gebied liggen. De prevalentie van het gebruik van CARA-middelen was het hoogst in deelgebieden in de nabijheid van de luchthaven Schiphol ($> 50/1000$ inw.). Op grotere afstand was deze prevalentie vergelijkbaar met landelijke cijfers.

In hoog geluidsbelaste gebieden (> 30 Ke) werd, na correctie voor verschillen in bevolkingsopbouw en voorkomen van chronische aandoeningen, een niet significante toename van 8% van het gebruik van slaapmiddelen waargenomen t.o.v. gebieden met een lage geluidsbelasting (≤ 20 Ke). De prevalentie van het gebruik van CARA-middelen in deelgebieden in de nabijheid van de luchthaven Schiphol (< 10 km) was 14 % groter dan in gebieden buiten een straal van 10 km. Deze verhoging van het gebruik van CARA-middelen werd met name waargenomen bij jongeren (0-19 jaar) en ouderen (60+).

Uit dit onderzoek blijkt dat er geen grote invloed van de belasting door vliegtuiggeluid op het gebruik van slaapmiddelen gevonden werd. Deze bevinding is in lijn met recente veldstudies waarin geen sterke associatie tussen het voorkomen van manifeste slaapproblemen en geluid door onder meer vliegtuigen kon worden

aangetoond. De resultaten van de studie naar het gebruik van CARA-middelen sluiten aan bij recent onderzoek waaruit blijkt dat in de regio Schiphol bij kinderen onder de 15 jaar het aantal CARA-klachten relatief verhoogd is. De resultaten van het iMER Schiphol geven aan dat een verhoogd voorkomen van luchtwegklachten veroorzaakt door blootstelling aan luchtverontreiniging afkomstig van de luchthaven niet te verwachten is, vanwege de geringe bijdrage van de luchthaven aan de totale achtergrondconcentratie in het gebied. Gezien het exploratieve karakter van dit onderzoek moet de toename in het gebruik van CARA-middelen daarom met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Dit onderzoek kende een aantal beperkingen waardoor het vooralsnog onduidelijk is of het gebruik van de slaapmiddelen en CARA-middelen samenhangt met de milieuverontreiniging afkomstig van de luchthaven. Bruikbare gegevens over de blootstelling aan milieuverontreiniging ontbraken (luchtverontreiniging) of waren minder geschikt (kosteneenheden) om gezondheidseffecten in kaart te brengen. Bovendien ontbraken gegevens over verstorende variabelen (bijvoorbeeld de sociaal-economische status en het voorschrijfgedrag van huisartsen) die een toename in het gebruik van geneesmiddelen in hoog belaste gebieden zouden kunnen verklaren. Hiernaast is het noodzakelijk dat de validiteit en betrouwbaarheid van prevalentieschattingen van het geneesmiddelengebruik nader worden onderzocht. Gegevens over de diagnose die aan het gebruik van slaapmiddelen en CARA-middelen ten grondslag ligt waren voor dit onderzoek niet beschikbaar. De validiteit van het gebruik van deze middelen als een indicator voor slaapproblemen en luchtwegaandoeningen kon daarom niet direct worden bestudeerd. Indirect is dit echter gedaan door middel van het gebruik van verschillende geneesmiddelenselecties en methoden van prevalentieschattingen. Hieruit bleek bijvoorbeeld dat het gebruik van slaapmiddelen in hoog geluidsbelaste gebieden met name verklaard kon worden door geneesmiddelen die niet specifiek zijn voor de behandeling van slaapproblemen maar ook worden voorgeschreven bij stress en andere spanningsstoornissen. Een andere beperking van dit onderzoek is dat de populatieomvang op 4-cijferig postcode niveau mogelijk te klein is voor een

betrouwbare schatting van het geneesmiddelengebruik op dit niveau. Anderzijds lijkt het 4-cijferig postcode niveau te grof voor een betrouwbare karakterisering van de blootstelling. Tenslotte hebben de resultaten van dit onderzoek slechts betrekking op medicamenteus behandelde klachten. Een relatie tussen geluidsbelasting en minder ernstige slaapstoornissen en luchtwegaandoeningen (die niet medicamenteus behandeld worden) is niet onderzocht.

Dit onderzoek is uitgevoerd om inzicht te verkrijgen in de geschiktheid van apotheekgegevens voor milieu-epidemiologisch onderzoek. Uit de studie blijkt dat apotheekgegevens een geschikte bron zijn omdat gegevens over het gebruik van geneesmiddelen bij grote groepen personen verkregen kunnen worden en de kwaliteit van de gegevens uitstekend is te noemen. Uit de twee studies naar de relatie tussen het gebruik van slaapmiddelen en CARA-middelen en de milieuverontreiniging in de regio Schiphol zijn een aantal aspecten naar voren gekomen die het toepassen van de methode in milieu-epidemiologisch onderzoek kunnen beperken. Indien deze aspecten nader aandacht krijgen dan kan de methode als zodanig geschikt zijn voor een toepassing in een monitoringsysteem. Validatie van de prevalentieschattingen, koppeling van gegevens op individueel niveau en betere gegevens over de blootstelling aan milieuverontreiniging zullen de nauwkeurigheid van de uitspraken vergroten. Belangrijk blijft dat de verder te ontwikkelen methode geen etiologische uitspraken over de relatie tussen milieuverontreiniging en effecten op de gezondheid toelaat. De methode heeft evenwel een belangrijke signaalfunctie voor de noodzaak tot individueel onderzoek.

SUMMARY

Within the framework of the Health Impact Assessment Schiphol Airport further studies using health registry data, e.g. pharmacy registrations, were recommended with respect to their suitability for future health monitoring. This triggered a feasibility study of using computerised drug dispensing pharmacy data for environmental epidemiology. This study was conducted by the Utrecht Institute of Pharmaceutical Science and the National Institute of Public Health and the Environment, and funded by the Ministry of Housing, Physical Planning and the Environment.

The feasibility of pharmacy registrations for environmental epidemiology is determined by the availability, quality and aggregation level of the data, the possibility to analyse the data on a small area level and to combine pharmacy data with environmental and demographic data at the same geographical level.

The use of sedatives and antiasthmatics was studied in areas around Schiphol airport. Overall prevalences in the Schiphol area were compared to national reference values, estimated in 12 cities in the Netherlands located outside the Schiphol area (403,600 inhabitants).

Since local exposure to environmental pollution can vary substantially it is preferred to study medication use on a small geographical scale. Due to privacy regulations, however, the required data were not available at the individual level. Therefore, medication use was studied in 27 areas, including 213,524 inhabitants. These areas correspond to 4-digit postal code areas. In these areas, 118,597 patients used at least one medication (all causes) within a period of 6 months (November 1993-May 1994). The prevalence of sedatives (32.1/1000 inhabitants) as a proxy for sleep disturbance, and of antiasthmatics (39.5/1000) as a proxy for respiratory disease were comparable

with national reference values; 34.5/1000 and 39.9/100 respectively. Prevalences in the individual postal code areas varied considerably, in part because of random fluctuation due to the relative small number of people per postal code area. This variation was also observed in the reference area. In general, however, prevalences in the Schiphol area did not differ significantly from prevalences in the reference area.

To study the association between medication use and environmental pollution from Schiphol airport, the use of sedatives and antiasthmatics was related to aircraft noise levels and distance from the airport.

Aircraft noise exposure in the Netherlands is commonly expressed in Kosten units (Ke) constructed to predict annoyance. Kosten units are defined by the maximum noise levels during flights, the total number of flights, and the moments at which these flights take place, averaged over one year. Aircraft noise levels per 4-digit postal code area were calculated by overlaying noise contours and population density weighted postal code boundaries. To explore the association between the use of sedatives and aircraft noise exposure around Schiphol airport, postal code areas were divided in areas with a low (≤ 20 Ke) and high (> 30 Ke) aircraft noise exposure. After correction for differences in population size and chronic disease, the prevalence of sedatives was 8% higher in the high exposed area. This increase was statistically significant. Medication which is also prescribed for anxiety predominantly accounted for the increased prevalence in the high exposed area.

Distance from the airport was used as a crude proxy to study the association between antiasthmatics and air pollution, since suitable data on the exposure to air pollution related to airport activities were not available. A difference was made between areas < 10 km and areas ≥ 10 km from Schiphol airport. The prevalence of the use of antiasthmatics was significantly higher (14%) in areas close to the airport (< 10 km), especially for children (0-19 years of age) and elderly (60+). In areas > 10 km distance from the airport the use of this medication was comparable to national prevalences.

The aim of this study was to explore the feasibility of using pharmacy registration data for environmental epidemiology. It is concluded that pharmacy registrations at this moment can provide good quality data for health outcome; the quality of the data is high, data on medication use are available for large populations and the willingness of pharmacists to participate in this study was also satisfactory (87%). A drawback of the method is the lack of information on confounding variables at the individual level e.g. smoking, soundproofing of homes.

As in almost every study, the design of this study has a number of limitations. Therefore, conclusions on the relation of sedative use, antiasthmatics use and environmental pollution from Schiphol airport have to be interpreted with care. The first limitation concerns the exposure data. The distance from the airport is used as a crude proxy for air pollution. It is not known, however, how well this corresponds with existing air pollution exposure levels around Schiphol airport e.g. due to road traffic. Furthermore, the Kosten unit is less appropriate to predict health effects other than annoyance. A second limitation concerns the lack of information on other confounding variables (e.g., social economical status and prescription behaviour) in the study. These variables, however, may partly explain the increased medication use in high exposed areas. Thirdly, the validity of the prevalence estimates deserves further attention. Since in this study the diagnosis underlying the use of sedatives and antiasthmatics was not known, the validity of medication use as a proxy for sleep disturbance and respiratory disease could not be studied directly. A fourth limitation concerns the population size in 4-digit postal code areas. This might have been too small for a valid estimation of medication use in these areas. For a valid exposure characterisation, however, the 4-digit postal code level might be too high. Finally, the results of this study only apply to health effects for which medication is described. This does not include minor health effects. Despite the limitations of this study, pharmacy registrations are considered to have an important sentinel function in studying health effects of environmental pollution.

To be able to use health registries, in particular pharmacy registrations, for health monitoring further research is required. The following aspects deserve special attention:

- willingness of pharmacists to participate in health research and standardisation of pharmacy data storage, in order to anticipate possible forthcoming changes in drug distributing systems in the future.
- further validation of medication use as a proxy for diseases.
- collection of pollution exposure data on a small geographical scale, preferably on the individual level.
- identification and measurement of important and confounding variables that influence medication use.
- identification and measurement of chronic health effects using drug dispensing pharmacy data.
- feasibility of longitudinal research to monitor time-dependent effects of environmental exposure on health by medication data.

In conclusion, the results of this study show that pharmacy data are a promising tool to measure geographical differences in health effects potentially related to environmental pollution.

LITERATUUR

- Armitage 1991 Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Second edition. Cambridge: University Press. 1991.
- Asplund 1995 Asplund R. Sleep and hypnotics among the elderly in relation to body weight and somatic disease. *J Intern Med* 1995 ; 238 (1): 65-70.
- Bakker 1991 Bakker A. Drug use in the Netherlands, an introduction. In: Bakker A, Hekster YA, Leufkens HG eds. Drug consumption in the Netherlands. Volume 1. Noordwijk: Amsterdam Medical Press, 1991 ; 6-9.
- Banfi 1995 Banfi R, Borselli G, Marinai C, Borgheresi A, Cavalieri A. Epidemiological study of epilepsy by monitoring prescriptions of antiepileptic drugs. *Pharmacy World and Science* 1995 ; 17 (4): 138-40.
- Barnas 1993 Barnas C, Whitworth AB, Fleischhacker WW. Are patterns of benzodiazepine use predictable? *Psychopharmacology* 1993 ; 111: 301-5.
- Bascom 1996 Bascom R, Bromberg PA, Costa DL. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153, 3-50 & 477-98.
- Bouter 1991 Bouter LM, van Dongen MCJM. Epidemiologisch onderzoek: opzet en interpretatie. Houten: Bohn. 1991.
- Brunekreef 1991 Brunekreef B (ed). Health Effect Assessment. Report series on air pollution epidemiology. Report number 2. Brussels: Commission of the European Communities. DG XII. 1991
- Brunekreef 1995 Brunekreef B, Dockery DW, Krzyzanowski M. Epidemiologic studies on short-term effects of low levels of major ambient air-pollution components. *Environ Health Persp* 1995 ; 103 (S2): 3-13.
- Clarck 1995 Clarck DO, Von Korff M, Saunders K, Baluch WM, Simon, GE. A chronic disease score with empirically derived weights. *Med Care* 1995 ; 33 (8): 783-95.
- Clayton 1990 Clayton D. Bayesian methods for mapping disease risk. Rome: WHO, 1990.

- de Hollander 1993 de Hollander AEM. Algemene inleiding: fysieke omgevingsfactoren en gezondheid. In: Ruwaard D, Kramers PGN eds. Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Den Haag: SDU, 1993; 600-8.
- de Hollander 1994 de Hollander AEM, Lebre E. Definitierapport graadmeters volksgezondheid in de milieubalans/milieuverkenning (1e versie). Bilthoven: RIVM. 1994.
- de Smet 1991 de Smet PAGM. The KNMP drug data base as a tool for Dutch drug utilization research. In: Bakker A, Hekster YA, Leufkens HG eds. Drug consumption in the Netherlands. Volume 1. Noordwijk: Amsterdam Medical Press, 1991; 24-34.
- Dirksen 1993 Dirksen WJ, Geyer RMM, de Haan M, Kolnaar BGM, Merckx JAM, Romeijnders ACM, Dijkstra RH, van der Laan JR. NHG-standaard astma bij kinderen. In: Rutten GEHM, Thomas S. eds. NHG-standaarden voor de huisarts. Utrecht: NHG, 1993; 55-68.
- Eggen 1994 Eggen AE. Pattern of drug use in a general population-prevalence and predicting factors: the Tromso study. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23 (6): 1262-72.
- Fidell 1995 Fidell S, Pearsons K, Tabachnick B, Howe R, Silvati L, Barber DS. Field study of noise-induced sleep disturbance. *J Acoust Soc Am* 1995 ; 98 (2): 1025-33.
- GGD Amstelland 1995 GGD Amstellanden-de Meerlanden. Luchtwegaandoeningen. Deelrapportage huisartsenpeilstation Amstelland-de Meerlanden registratiejaar 1993-1994. Amstelveen: GGD Amstellanden-de Meerlanden. 1995.
- Griefahn 1980 Griefahn B. Research on noise-disturbed sleep since 1973. Proceedings of the third international congress on noise as a public health problem. Freiburg: ASHA, 1980.
- Griefahn 1985 Griefahn B, Jansen G, Böhmer O. Schlafstörungen und hypnotikonkonsum bei unterschiedlicher Belastung durch Strassengeräusche. *Z Arb Wiss* 1985 ; 39 (1): 15-8.
- Guilliani 1992 Guilliani G, Terziani S, Senigaglia AR. Epilepsy in an Italian community as assessed by a survey for prescriptions of antiepileptic drugs: epidemiology and patterns of care. *Acta Neurol Scand* 1992 ; 85: 23-31.

- Gyr 1984 Gyr S, Grandjean E. Industrial noise in residential areas: effects on residents. *Int Arch Occup Environ Health* 1984 ; 53: 219-31.
- Hallas 1993 Hallas J, Nissen A. Individual drug utilization statistics. Analysing a population's drug use from the perspective of individual users. *J Int Med* 1993 ; 48: 367-72.
- Hallas 1994 Hallas J, Hansen, N-CG. Individual utilization of anti-asthma medication by young adults: a prescription database analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 ; 47: 65-70.
- Heerdink 1995 Heerdink ER. Clustering of drug use in the elderly: population based studies into prevalence and outcomes. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1995. 208 pp. Dissertatie.
- Herings 1989 Herings RMC. Effecten van chronisch en gecombineerd gebruik van geneesmiddelen. Universiteit Utrecht. 1989 203 pp.
- Herings 1993 Herings RMC. PHARMO: A record linkage system for postmarketing surveillance of prescription drugs in the Netherlands. Utrecht: Universiteit Utrecht. 1993 207 pp. Dissertatie.
- Herings 1994a Herings RMC. Geneesmiddelen als determinant van ongevallen. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1994 128 pp.
- Herings 1994b Herings RMC, de Boer A, Stricker BHC, Bakker A, Sturmans F. A rapid method to estimate the incidence rate and prevalence of insulin-dependent diabetes mellitus in children 0-19 years of age. *Pharmacy World and Science* 1994 ; 17 (1): 17-9.
- Hirasing 1992 Hirasing RA. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus bij 0-19 jarigen in Nederland (1988-1990). Leiden: NIPG-TNO, 1992.
- Horne 1994 Horne JA, Pankhurst FL, Reyner LA, Hume K, Diamond D. A field study of sleep disturbance: effects of aircraft noise and other factors on 5,742 nights of actimetrically monitored sleep in a large subject sample. *Sleep* 1994 ; 17 (2): 146-59.
- Huygen 1990 Huygen C. Plan van aanpak Schiphol en omgeving. Lokale luchtverontreiniging Den Haag: Stuurgroep Plan van Aanpak Schiphol, 1990.
- Huygen 1993 Huygen C, den Tonkelaar WAM, den Boeft J. Lucht-verontreiniging en geur Delft. TNO-Milieu en Energie, 1993.

- Johnson 1994 Johnson RE, Hornbrook MC, Nichols GA. Replicating the chronic disease score (CDS) from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 1994 ; 47 (10): 1191-99.
- Kramer 1988 Kramer, MS *Clinical Epidemiology and Biostatistics. A primer for clinical investigators and decision makers.* Berlin: Springer. 1988.
- Knipschild 1976 Knipschild PG *Medische gevolgen van vliegtuiglawaai.* Amsterdam: Coronel laboratorium. 1976. pp XX- XX. Dissertatie
- Knuistingh Neven 1993 Knuistingh Neven A, de Graaf WJ, Lucassen PLBJ, Springer MP, Bonsema K, Dijkstra RH, Felix-Schollaart, B. NHG-standaard Slapeloosheid en slaapmiddelen In: Rutten GEHM, Thomas S. eds. *NHG-standaarden voor de huisarts.* Utrecht: NHG, 1993; 264-77.
- Koenig 1987 Koenig W, Rüther E, Filipiak B. Psychotropic drug utilisation patterns in a metropolitan population. *Eur J Clin Pharmacol* 1987 ; 32: 43-51.
- Lagro-Janssen 1993 Lagro-Janssen ALM, Liberton IJW. Profielen van regelmatige gebruikers van benzodiazepinen in een huisartspraktijk. *Ned Tijdsch Geneesk* 1993 ; 137 (39): 1969-73.
- Lambert 1984 Lambert J, Simonnet F, Vallet M. Patterns of behavior in dwellings exposed to road traffic noise. *J Sound Vibr* 1984 ; 92 (2): 159-72.
- Lammers 1996 Lammers MW, Hekster YA, Keyser A. Use of antiepileptic drugs in a community dwelling Dutch population. *Neurology* 1996, 46:62-7.
- Langdon 1977 Langdon FJ, Buller IB. Road traffic noise and disturbance to sleep. *J Sound Vibr* 1977 ; 50 (1): 13-28.
- Lebrete 1995 Lebrete E. Models of human exposure based on environmental monitoring. *Science Tot. Env.* 1995, 168:179-85.
- Leufkens 1991 Leufkens, HGM. Medical geography of the use of benzodiazepines. In: Bakker A, Hekster YA, Leufkens HG eds. *Drug consumption in the Netherlands. Volume 1.* Noordwijk: Amsterdam Medical Press, 1991; 59-61.

- Leufkens 1990 Leufkens HGM. Pharmacy records in pharmacoepidemiology. Studies on anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs. Utrecht: Universiteit Utrecht. 1990 231 pp. Dissertatie.
- Leufkens 1994 Leufkens HGM, Urquhart J. Automated record linkage and other approaches to pharmacoepidemiology in the Netherlands. In: Strom BL ed. Pharmacoepidemiology. Second edition. New York: Wiley, 1994 ; 231-44.
- Maggini 1991 Maggini M, Salmaso S, Alegiani SS, Caffari B, Raschetti R. Epidemiological use of drug prescriptions as markers of disease frequency: an italian experience. J Clin Epidemiol. 1991 ; 44 (12): 1299-307.
- Meier 1975 Meier HP, Müller R. Tablettenkonsum als Reaction auf Lärm. Sozial-und Präventivmedizin 1975 ; 20: 57-63.
- Nieuwenhuis 1994 Nieuwenhuis JW, van der Meij M, Luca MPA, de Jonge D. Luchtkwaliteit Haarlemmermeer 1994. Provincie Noord Haarlem: Provincie Noord Holland, Dienst Water en Milieu., Bureau Milieutechnisch onderzoek. 1994.
- Nivison 1993 Nivison ME, Endresen IM. An analysis of relationships among environmental noise, annoyance and sensitivity to noise, and the consequences for health and sleep. J Behav Med 1993 ; 16 (3): 257-76.
- Osborne 1995 Osborne ML, Vollmer WM, Johnson RE, Buist AS. Use of an automated prescription database to identify individuals with asthma. J Clin Epidemiol 1995 ; 48 (11): 1393-397.
- Papoz 1993 Papoz L, EURODIAB subarea C study group. Utilization of drug sales data for the epidemiology of chronic diseases: the example of diabetes. Epidemiology 1993 ; 4 (5): 421-27.
- Passchier-Vermeer 1993 Passchier-Vermeer, W. Geluid en gezondheid. Den Haag: Gezondheidsraad. 1993.
- Passchier-Vermeer 1994 Passchier-Vermeer, W. Vliegtuiglawaai en gezondheid. Voordracht tijdens Studiedag Schiphol. Vereniging Milieudefensie e.a. 1994.
- Pearsons 1995 Pearsons KS, Barber DS, Tabachnick BG, Fidell S. Predicting noise-induced sleep disturbance. J Accous Soc Am 1995 ; 97 (1): 331-8.

- Pope 1991 Pope III CA, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. Respiratory health and PM10 pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144: 688-74.
- Pope 1995a Pope III CA, Bates DV, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution - time for reassessment. *Environ Health Perspect* 1995 ; 103 (5): 472-80.
- Pope 1995b Pope III CA, Dockery DW, Schwartz J. Review of epidemiological evidence of health effects of particulate air-pollution. *Inhal Tox* 1995 ; 7 (1): 1-18.
- Reyner 1995 Reyner A, Horne JA. Gender-related and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults. *Sleep* 1995 ; 18 (2): 117-34.
- Roemer 1993 Roemer W, Hoek G, Brunekreef B. Effect of ambient winter air pollution on respiratory health of children with chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147: 118-24.
- Rothman 1986 Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston:Little Brown. 1986.
- Ruwaard 1993a Ruwaard D, Gijzen R, Verkleij H. Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA). In: Ruwaard D, Kramers PGN eds. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Den Haag: SDU, 1993; 395-405.
- Ruwaard 1993b Ruwaard D, Kramers PGN. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Den Haag: SDU, 1993.
- Shackelton 1996 Shackelton DP, Westendorp RGJ, Kasteleijn-Nolst Trenité, Herings RMC. Epileptic medication: a road to determining the number of individuals with seizures. Submitted 1996.
- Shapiro 1993 Shapiro CM, Devins GM, Hussain MRG. Sleep problems in patients with medical illness. *BMJ* 1993 ; 306: 1532-35.
- Smith 1991 Smith A. A review of the non-auditory effects of noise on health. *Work and Stress* 1991 ; 5 (1): 49-62.
- Sridhar 1994 Sridhar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Prac* 1994 ; 23: 183-6.

- Staatsen 1993 Staatsen BAM, Franssen EAM, Doornbos G, Abbink F, van der Veen AA, Heisterkamp SH, Lebre E. Gezondheidskundige Evaluatie Schiphol. Bilthoven: RIVM, 1993 155 pp.
- Steenbekkers 1993 Steenbekkers JHM, de Jong RG. Risicobeleving van omwonenden van Schiphol. Leiden: TNO-NIPG, 1993.
- STG 1990 STG. Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 2: scenario's over CARA 1990-2005. Utrecht: Bohn, 1990 255 pp.
- STG 1993 STG. De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Houten: Bohn, 1993 322 pp.
- Stokx 1994 Stokx LJ, Foets M. Het voorschrijven van geneesmiddelen in de huisartspraktijk. Deel II. Nationale studie van ziekten en verrichtingen in de huisarstenpraktijk. Utrecht: Nivel, 1994 82 pp.
- Strom 1989 Strom BL. Sample size considerations for pharmaco-epidemiologic studies. In: Strom BL ed.. Pharmacoeepidemiology. New York: Churchill, 1989; 27-37.
- Strom, 1994 Strom BL. Pharmacoeepidemiology. Second edition. New York: Wiley.
- Stumpel 1989 Stumpel ARJ, van de Doel R. Medische milieukunde. Utrecht: Bohn, 1989.
- Ten Brink 1994 Ten Brink B, Van den Berg R. Ontwerp milieubalans en milieuverkenning. Van globale visie naar concreet ontwerp. Bilthoven: RIVM. 1994.
- Vaccaro 1992 Vaccaro O, Imperatore G, Ferrara A, Palombino R, Riccardi G. Epidemiology of diabetes mellitus in southern Italy: a case finding method based on drug prescriptions. J Clin Epidemiol 1992 ; 45 (8): 835-39.
- Vallet 1986 Vallet M, Champelovier P, Charlot B. La consommation de somnifères et de médicaments destinés aux troubles cardiovasculaires, par le riverains de grandes routes et d'aéroports. Médecine et Hygiène 1986 ; 44: 3150-53.
- Van der Velden 1991 Van der Velden J, Bakker DH , Claessens AAMC, Schellevis FG. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: morbiditeit in de huisarstpraktijk. Utrecht: Nivel, 1991. 79 pp.

- Van der Waart 1993 Van der Waart MAC, Dekker FW, Nijhoff S, Thiadens HA, van Weel C, Helder M, Starmans R, Rosmalen CFH. NHG-standaard CARA bij volwassenen: behandeling. In: Rutten GEHM, Thomas S. eds. NHG-standaarden voor de huisarts. NHG: Utrecht, 1993; 77-87.
- Van Schayck 1996 Van Schayck CP. Behandeling van astma; waar liggen nog vragen? Ned Tijdschr Geneesk 1996 ; 140 (2): 72-7.
- Van Ganze 1995 Van Ganze E, Linden PD, Leufkens HGM, Herings RMC, Vincken W, Ernst P. Asthma medications and disease exacerbations: an epidemiological study as a method for asthma surveillance. Eur Resp J 1995; 8: 1856-60.
- Vandenbroucke 1993 Vandenbroucke JP, Hofman A. Grondslagen der epidemiologie. Utrecht: Bunge. 1993.
- Verschuren 1993 Verschuren WMM, Achterberg PW, Bijnen FCH, Bueno de Mesquita HB, Feskens EJM, van Leer EM, Peeters, PHM et al. Populatie attributieve risico's. In: Ruwaard D, Kramers PGN eds Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Den Haag: SDU, 1993; 727-37.
- Vissers 1993 Vissers FHJA, Knottnerus JA, van der Grinten RF, van der Horst FGEM. Langdurig gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen in de huisartspraktijk. Huisarts en Wetenschap 1993 ; 36 (12): 405-8.
- Von Korff 1992a Von Korff M, Koepsell T, Curry S, Diehr P. Multi-level analysis in epidemiologic research on health behaviors and outcomes. Am J Epidemiol. 1992, 135 (10) 1077-82.
- Von Korff 1992b Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. J Clin Epidemiol. 1992 ; 45 (2): 197-203.
- Walckiers 1992 Walckiers O, van der Veken J, Papoz L, Stroobant, A. Prevalence of drug-treated diabetes mellitus in Belgium. Eur J Clin Pharmacol 1992 ; 43 613-19.
- Watkins 1981 Watkins G, Tarnopolsky A, Jenkins L. Aircraft noise and mental health: use of medicines and health care services. Psychol Med 1981 ; 11 155-68.

- Wehry 1978 Wehrly B, Nemecek J, Turrian V, Hofmann R, Wanner HU. Auswirkungen des Strassenverkehrslärm in der Nacht. Kampf der Lärm 1978 ; 25 138-49.
- Williams 1991 Williams M (ed). Exposure assessment. Report series on air pollution epidemiology. Report number 1. Brussels: Commission of the European Communities. DG XII
- Wölke 1985 Wölke G, Halle S, Morstedt R. Model einer soziologisch orientierten Studie zur Lärmbelastung der Bevölkerung einer Stadt. Z. Gesamte Hyg 1985 ; 31 (7): 391-4.
- WHO 1992 WHO ATC/WHO. Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) Index: including defined daily doses (DDD) for plain substances. 1992 ; World Health Organisation. Oslo.
- WHO 1993 WHO. Community noise. Environmental criteria document. External review draft. WHO: Geneva. 1993.

BIJLAGEN

1. Tabel B1: Bevolkingsopbouw in 27 onderzoeksgebieden (1992), Nederland (1994) en PHARMO gebied (1994).
2. Tabel B2: In Nederland in 1993 en 1994 geregistreerde slaapmiddelen.
3. Tabel B3: In Nederland in 1993 en 1994 geregistreerde middelen ter behandeling van CARA.
4. Tabel B4: Scorings regels CDS en bijbehorende ATC codes per medicatie klasse.
5. Tabel B5: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) langdurige gebruikers van slaapmiddelen naar leeftijd en geslacht in onderzoeksgebieden met een lage, middelmatige of hoge geluidsbelasting.
6. Tabel B6: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) nieuwe gebruikers van slaapmiddelen naar leeftijd en geslacht in onderzoeksgebieden met een lage, middelmatige of hoge geluidsbelasting.
7. Tabel B7: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) overige gebruikers van slaapmiddelen naar leeftijd en geslacht in onderzoeksgebieden met een lage, middelmatige of hoge geluidsbelasting.
8. Tabel B8: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) gebruikers van 1 of meerdere CARA-middelen en 3 verschillende selecties van CARA-middelen in OGB's binnen en buiten een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol.

Tabel B1: Bevolkingsopbouw in 27 onderzoeksgebieden (1992), Nederland (1994) en PHARMO gebied (1994).

Bevolkingsopbouw in 27 onderzoeksgebieden per 1 jan. 1992						
Leeftijd	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
0-19	24.377	24	23.629	21	48.006	22
20-44	43.171	42	41.926	38	85.097	40
45-59	19.489	19	20.353	18	39.842	19
60-74	12.540	12	14.967	14	27.507	13
75+	3.926	4	9.146	8	13.072	6
Totaal	103.503	100	110.021	100	213.524	100

Bevolkingsopbouw Nederland per 1 jan. 1994*						
Leeftijd	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
0-19	1.917.276	25	1.833.878	24	3.751.154	24
20-44	3.141.304	41	3.015.932	39	6.157.236	40
45-59	1.389.242	18	1.343.968	17	2.733.210	18
60-74	850.546	11	1.001.781	13	1.852.327	12
75+	287.519	4	560.107	7	847.626	6
Totaal	7.585.887	100	7.755.666	100	1.5341.553	100

Bevolkingsopbouw PHARMO per 1 jan. 1994*						
Leeftijd	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
0-19	54751	27	52211	26	106962	27
20-44	81896	41	80178	39	162074	40
45-59	36006	18	34931	17	70937	18
60-74	20902	10	24402	12	45304	11
75+	6497	3	11826	6	18323	4
Totaal	200052	100	203548	100	403600	100

* Bron: CBS 1994

Tabel B2: In Nederland in 1993 en 1994 geregistreerde slaapmiddelen.

ATC code (93-94)	Werkzame stof	Productnaam
N05CD01	flurazepam	Dalmadorm [®] , Flurazepam
N05CD02	nitrazepam	Mogadon [®] , Nitrazepam
N05CD03	flunitrazepam	Rohypnol [®] , Flunitrazepam
N05CD05	triazolam	Halcion [®]
N05CD06	lormetazepam	Loramet [®] , Noctamid [®] , Lormetazepam
N05CD07	temazepam	Euhypnos [®] , Normison [®] , Temazepam
N05CD08	midazolam	Dormicum [®]
N05CD09	brotizolam	Lendormin [®]
N05CD11	loprazolam	Dormonoci [®]
N05BA01	diazepam	Valium [®] , Diazepam
N05BA06	lorazepam	Temesta [®] , Lorazepam
N05BA04	oxazepam	Seresta [®] , Oxazepam
N05CG01	zolpidem	Stilnoct [®]
N05CF01	zopiclone	Imovane [®]
N05CC01	chloralhydraat	Cloralhydrat (FNA)
N05CB02	brallobarbital/ secobarbital/ hydroxyzine	Vesparax [®]
N05CA10	cyclobarbitol	Cyclobarbitol
R06AD02	promethazine*	Promethazine

*Promethazine is een antihistaminicum met sterke sederende eigenschappen, dat sinds 1994 niet meer als slaapmiddel is geregistreerd. Het geneesmiddel wordt vaak aan kinderen voorgeschreven. Het is aanmerkelijk dat het enige tijd duurt voordat dit geneesmiddel daadwerkelijk niet meer wordt voorgeschreven voor de betreffende indicatie.

Tabel B3: In Nederland in 1993 en 1994 geregistreerde middelen ter behandeling van CARA.

ATC code (93-94)	Werkzame stof	Productnaam
R03AB02	isoprenaline	Medihaler®
R03AB03, R03CB03	ocriprenaline	Alupent®
R03AC02, R03CC02	salbutamol	Aerolin®, Salbutamol®, Ventolin®
R03AC03, R03CC03	terbutaline	Brikanyl®
R03AC04, R03CC04	fenoterol	Berotec®
R03AC05	rimiterol	Pulmadil®
R03AC12	salmeterol	Serevent®
R03AC13	formoterol	Foradil®
R03AD05	aminofylline	Euphillyn®
R03AK02	cromoglicinezuur, isoprenaline	Lomudal compositium®
R03AK03	ipatropium, fenoterol	Berodual®
R03BA01	beclomethason	Aerobec®, Aldecin®, Becloforte® Beclomethason, Becotide®, Clenil®
R03BA02	budesonide	Pulmicort®
R03BA05	fluticason	Flixotide®
R03BB01	Ipratropium	Artrovent®
R03BC01	cromoglicinezuur	Lomudal®, Lotal®, Vicrom®
R03BC03	nedocromil	Tilade®
R03CA01	epinefrine	Epinefrine®
R03CA02	efedrine	Efedrine®
R03DA01	dyprophylline	Diprophyllinum®
R03DA02	cholinetheofyllinaat	Choline theofyllinas®
R03DA04	theofylline	Euphyllong®, Pediaphylline® Theo®, Theofylline®, Theolair® Theolin®, Uniclair®
R06AD06	thiazinamium	thiazinamium (FNA)
R06AE06	oxatamide	Tinset®
R06AX16	deftropine	Deftropine
R06AX17	ketotifen	Ketotifen stroop, Zaditen®

Tabel B4: Scorings regels CDS en bijbehorende ATC codes per medicatie klasse.*

Chronic disease	Medication class	ATC codes	Scoring rules**
Heart disease	(1) Anti coagulants, hemostatics	B01	One class=3
	(2) Cardiac agents, ACE inhibitors	C01, C02E, C02LM C03C	Two classes=4 Three classes=5
	(3) Loop diuretics		
Respiratory illness	(1) Isoprenaline	R03A (not R03AB21)	One class=2
	(2) β -adrenergic agents, misc.	R03B (not R03BC) R03C	Two or more classes=3
	(3) Xanthine products	R03D	
	(4) Respiratory products including bronchodilators and mucolytics, but excluding cromolyn		
	(5) Epinephrine		
Asthma, rheumatism	Glucocorticoids	H02	Score=3
Rheumatoid arthritis	Gold salts	M01C	Score=3
Cancer	Antineoplastics	L	Score=3
Parkinson's disease	Dopaminergic agents	N04	Score=3
Hypertension	(1) Antihypertensives except ACE inhibitors)	C02 (not C02E or C02DE)	If class (1)=2
	(2) β -blockers, diuretics	C07, C03 (not C03C)	If class (2) and not class (1)=1
Diabetes	Insulin, oral hypoglycemics	A10	Score=2
Epilepsy	Anticonvulsants	N03	Score=2
Asthma, rhinitis	Cromolyn	R03BC, R03AB21, R01AC	Score=2
Acne	(1) Anti acne tretinoin	D10	Either class with ≥ 2 prescriptions =1
	(2) Topical macrolides		
Ulcers	H ₂ -blockers	A02BA	Score=1
Glaucoma	Ophthalmic miotics	S01E	Score=1
Gout, hyperuricemia	Uric acid agents	M04	Score=1
High cholesterol	Antilipemics	B04A	Score=1
Migraine	Ergot derivatives	N02C, C04AX22	Score=1
Tuberculosis	Antituberculotics	J04A	Score=1

* Von Korff, 1993. Aangepast voor de Nederlandse situatie (Heerdink 1995).

** De CDS wordt per patiënt bepaald door het sommeren van de scores.

Tabel B5: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) langdurige gebruikers van slaapmiddelen naar leeftijd en geslacht in onderzoeksgebieden met een lage (≤ 20 Ke), middelmatige (21-30 Ke) of hoge geluidsbelasting (> 30 Ke).

Mannen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	0	0	0	0	0	0
20-44	80	3,4	44	2,9	13	3,2
45-59	147	13,0	83	12,7	22	11,6
60-74	266	35,5	121	32,7	46	39,0
75+	166	61,9	53	62,3	18	61,6
Totaal*	659	10,1	301	9,6	99	10,1

Vrouwen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	0	0	0	0	0	0
20-44	146	6,1	78	5,2	27	7,3
45-59	380	32,0	215	31,2	80	43,7
60-74	713	75,9	319	79,4	128	98,5
75+	825	123,6	258	139,6	97	183,6
Totaal	2064	26,6	870	27,8	332	36,4

Tabel B6: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) nieuwe gebruikers van slaapmiddelen naar leeftijd en geslacht in onderzoeksgebieden met een lage (≤ 20 Ke), middelmatige (21-30 Ke) of hoge geluidsbelasting (> 30 Ke).

Mannen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	1	0,1	1	0,1	0	0,0
20-44	47	2,0	24	1,6	7	1,8
45-59	47	4,3	31	4,8	9	4,7
60-74	28	3,7	25	6,6	9	7,6
75+	20	7,5	6	6,3	2	5,5
Totaal*	143	2,3	87	2,5	27	2,7

Vrouwen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	3	0,2	3	0,4	0	0,0
20-44	86	3,7	40	2,6	8	2,2
45-59	90	7,6	43	6,2	12	6,5
60-74	81	8,6	38	9,2	14	10,4
75+	56	8,4	16	10,1	1	1,9
Totaal	316	4,5	140	4,1	35	3,5

Tabel B7: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) overige gebruikers van slaapmiddelen naar leeftijd en geslacht in onderzoeksgebieden met een lage (≤ 20 Ke), middelmatige (21-30 Ke) of hoge geluidsbelasting (> 30 Ke).

Mannen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	1	0,1	3	0,4	0	0,0
20-44	77	3,3	42	2,8	5	1,4
45-59	88	7,8	50	7,8	24	12,6
60-74	136	18,1	79	21,3	18	15,3
75+	84	31,3	28	30,2	13	40,1
Totaal*	386	6,0	202	6,2	60	6,1

Vrouwen						
Leeftijd	Laag		Midden		Hoog	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}	N	N_{1000}
0-19	2	0,1	3	0,3	0	0,0
20-44	148	6,3	91	6,1	20	5,5
45-59	226	19,1	115	16,7	39	21,2
60-74	345	36,6	177	43,6	51	39,2
75+	293	44,4	81	42,7	25	46,7
Totaal	1014	13,7	467	14,1	135	14,3

Tabel B8: Ruw (N) en gestandaardiseerd aantal (N_{1000}) gebruikers van 1 of meerdere CARA-middelen en 3 verschillende selecties van CARA-middelen in OGB's binnen en buiten een straal van 10 km rondom de luchthaven Schiphol.

Leeftijd	< 10 km		≥ 10 km	
	N	N_{1000}	N	N_{1000}
1 middel	1.691	16,4	1.551	14,3
> 1 middel	2.640	25,8	2.601	22,9
Selectie I	822	7,9	858	8,1
Selectie II	1.956	19,3	1.782	15,8
Selectie III	1.553	15,1	1.512	13,3

Selectie I: uitsluitend β_2 sympaticomimetica., Selectie II: R03 middelen, β_2 sympaticomimetica uitgesloten, Selectie III comb. β_2 sympaticomimetica en overige R03 middelen.