TNO-Gezondheidsonderzoek

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden
Postbus 124
2300 AC Leiden

Fax 071 - 17 63 82
Telefoon 071 - 18 11 81

UYL
W95(3)

TNO-rapport

GENEESMIDDELEN, ALCOHOL EN ONGEVALLEN BIJ OUDEREN IN DE PRIVÉSFEER

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT VOOR
PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG TNO
23DEC 1993
POSTBUS 124, 2300 AC LEIDEN

NIPG-publikatienummer
93.097

IBISSTAMBOEKNUMMER
10911.

december 1993

Alle rechten voorbehouden.
Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de 'Algemene Voorwaarden voor Onderzoeksopdrachten aan TNO', dan wel de betreffende terzake tussen partijen gesloten overeenkomst.
Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© TNO

G.J. Wijlhuizen
V.A. Güttinger
A. Hofman*
* Afd. Epidemiologie en Biostatistiek
Erasmusuniversiteit Rotterdam

Nederlandse organisatie voor
toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek

TNO-Gezondheidsonderzoek stelt zich ten doel bij te dragen aan de verbetering van preventie en behandeling van ziekten en afwijkingen door het toepasbaar maken van kennis op medisch biologisch, psychosociaal en epidemiologisch gebied ten behoeve van de volksgezondheid en de gezondheidszorg.

Op opdrachten aan TNO zijn van toepassing de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, zoals gedeponeerd bij de Arrondissementsrechtbank en de Kamer van Koophandel te 's-Gravenhage.

INHOUD pagina

VOORWOORD i

1. INLEIDING 1

2. DOELSTELLING 4

3. ONDERZOEKSOPZET 4

4. RESULTATEN 5

4.1 Geneesmiddelengebruik 5
4.2 Alcoholgebruik 12
4.3 Geneesmiddelen en alcoholgebruik 13

5. DISCUSSIE EN CONCLUSIES 14

6. LITERATUUR 17

VOORWOORD

Eind 1990 werd door de Ministeries van WVC, V&W en SZW aan een groep vertegenwoordigers van de Vakgroep Klinische Farmacie van de Rijksuniversiteit Utrecht, de Stichting Consument en Veiligheid, de Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid, het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO en het Instituut voor Veiligheid, Geneesmiddelen en Gedrag een opdracht verstrekt tot het verrichten van een haalbaarheidsonderzoek naar de mogelijkheden voor een epidemiologisch onderzoek inzake het gebruik van geneesmiddelen in relatie tot veiligheid in de arbeidssituatie, het verkeer en de privésfeer. Door de betrokken onderzoekers is in eerste instantie nagegaan of het mogelijk of wenselijk was te trachten tot één gezamenlijk onderzoek te komen ter beantwoording van de verschillende vragen van de drie Ministeries met betrekking tot de verschillende interessegebieden.

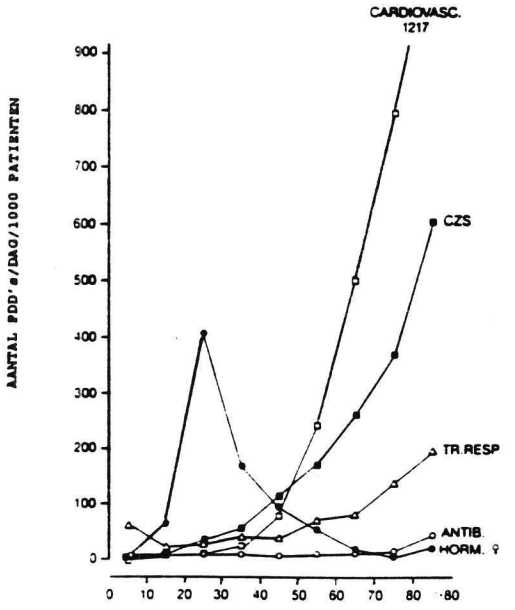
Er is uiteindelijk besloten dat, gezien de complexiteit van de problematiek, een modulaire aanpak, met zo mogelijk een integrale presentatie van onderzoeksresultaten, de meeste kans van slagen zou bieden.

Ten aanzien van het thema 'Geneesmiddelengebruik en ongevallen in de privésfeer' doet zich, in combinatie met het gegeven dat het Ministerie van WVC vooral geïnteresseerd is in dit thema in relatie tot ouderen (55+), het feit voor dat er al een, mede door WVC gefinancierd, epidemiologisch case-control onderzoek naar determinanten van ongevallen in de privésfeer bij ouderen door het NIPG-TNO wordt uitgevoerd. In deze rapportage wordt verslag gedaan van gegevens die binnen deze studie zijn verkregen.

1. INLEIDING

Uit zowel crossectioneel- (Haaijer-Ruskamp,1991) als longitudinaal onderzoek (Steward a.o.,1991) blijkt dat het aantal voorgeschreven geneesmiddelen op hogere leeftijd sterk toeneemt. In figuur 1 wordt het gebruik van de meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen weergegeven (Haaijer-Ruskamp,1991).

Figuur 1 Het gebruik van vijf geneesmiddelengroepen (PDD/1000/dag)* gerelateerd aan de leeftijd van de patiënt.



Uit de figuur blijkt dat met name de cardiovasculaire middelen en de middelen die aangrijpen op het centraal zenuwstelsel (vooral psychofarmaca) met het stijgen van de leeftijd in toenemende mate worden voorgeschreven. Ook het gebruik van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd (polyfarmacy) is een verschijnsel dat in toenemende mate voorkomt op hogere leeftijd (Macdonald,1985). Haaijer-Ruskamp (1991) geeft aan dat met polyfarmacy de kans op ongewenste bijwerkingen toeneemt. Goedhard en Knook (1991) noemen behalve dit aspect nog een tweetal redenen waarom ouderen extra risico's lopen ten gevolge van het gebruik van geneesmiddelen. Allereerst blijken ouderen zich minder goed te (kunnen) houden aan geneesmiddelenvoorschriften. Daarnaast hebben

* Een PDD is een Prescribed Daily Dose. Het aantal PDD's betekent het aantal dagelijkse porties 'geneesmiddel'. Per 1000 personen per dag is het een hoeveelheidsmaat voor geneesmiddelengebruik.

ouderen meer kans op veranderde farmacokinetiek en farmacodynamiek waardoor de verwerking van- en de gevoeligheid voor geneesmiddelen kan zijn veranderd. In tabel 1 zijn veel voorkomende aandoeningen bij ouderen ten gevolge van geneesmiddelengebruik weergegeven (Caird e.a.,1985).

Tabel 1 Veel voorkomende aandoeningen bij ouderen ten gevolge van bijwerkingen van geneesmiddelen.

-	verwardheid	-	obstipatie
-	depressie	-	urine-incontinentie
-	vallen	-	parkinsonisme
-	orthostatische hypotensie		

Met betrekking tot vallen in relatie tot geneesmiddelengebruik zijn verschillende studies uitgevoerd. Robbins e.a. (1989) publiceerde een overzicht van een aantal case-control studies op dit gebied bij ouderen in verzorgingshuizen, zelfstandig wonenden en ouderen die in ziekenhuizen waren opgenomen. Een deel van de resultaten daarvan is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 Overzicht van case-control studies naar valongevallen bij ouderen en de relatie met geneesmiddelengebruik.

Bron	Design	N	Aantal genees-middelen	Psycho-farmaca	Cardiovascu-laire middelen
- Verzorgingshuis					
Wells e.a., 1985	R	77	J	N	J
Tinetti e.a., 1986	P	79	N	J	N
Granek e.a., 1987	R	368	J	J	J
Robbins e.a., 1989	R	149	J	N	N
- Zelfstandig wonend					
Prudham e.a., 1981	R	2357	J	J	J
Stegman, 1983	P	1002	...	...	N
Gabell e.a., 1985	P	100	N	N	N
Buchner, Larson, 1987	R/P	157	J	...	...
Blake e.a., 1988	R	1042	J	J	N
Tinetti e.a., 1988	P	336	...	J	N
Robbins e.a., 1989	R	68	N	N	N
- Ziekenhuis					
Janken e.a., 1986	R	631	...	N	...
Morse e.a., 1987	R	200	...	...	...

design: R (retrospectief), P (prospectief). resultaten: J ($p<.05$), N($p>.1$), ... (niet in studie opgenomen)

Bron: Robbins e.a. (1989)

Uit het overzicht in de tabel blijkt bij zes van de negen studies waar het gebruik van meerdere geneesmiddelen werd getoetst dat dit als een risicofactor naar voren kwam. Bij zelfstandig wonende ouderen zijn de resultaten niet eenduidig, twee van de vijf studies vonden geen verhoogd risico als gevolg van het gebruik van meerdere geneesmiddelen. Ook wat betreft het gebruik van psychofarmaca blijken de resultaten van de verschillende studies wisselend. Daarbij dient opgemerkt te worden dat wel statistisch significante effecten gevonden werden bij studies met een relatief grote onderzoekspopulatie. Uitsluitend met betrekking tot het gebruik van cardiovasculaire middelen kan gesteld worden dat dat bij thuiswonende ouderen in het algemeen niet als een risicofactor naar voren komt.

Met betrekking tot het gebruik van alcohol in relatie tot het optreden van ongevallen bij ouderen in de privésfeer worden door Smith & Kraus (1988) in een literatuuroverzicht geen epidemiologische studies weergegeven. Smith & Kraus noemen echter in dit verband wel een studie van Honkanen e.a. (1983) naar vallen bij voetgangers waarbij significant meer personen met een verhoogde bloed alcohol concentratie (BAC) bij vallers werden aangetroffen (53%) dan bij gematchte personen die niet gevallen waren (15%). Een belangrijk probleem dat door Smith & Kraus wordt genoemd is dat slechts bij een gering aantal studies er een objectieve bepaling is gedaan van de BAC. Veelal wordt, noodgedwongen, afgegaan op gerapporteerd alcoholgebruik waarvan bekend is dat het een sterke onderrapportage tot gevolg heeft.

Ten aanzien van effecten van gecombineerd gebruik van geneesmiddelen en alcohol geeft Staal (1987) aan dat alcohol interacteert met een groot aantal geneesmiddelen. De belangrijkste zijn: antistollingsmiddelen, kalmeringsmiddelen, vaatverwijderaars en anti-epileptica. Onderzoeksgegevens over een mogelijk verhoogde ongevalskans als gevolg van het gecombineerd gebruiken van alcohol en geneesmiddelen zijn niet gevonden.

Het bovenstaande overzicht geeft aan dat er met betrekking tot het gebruik van geneesmiddelen en alcohol (en de combinatie daarvan) in relatie tot ongevallen bij ouderen in de privésfeer (nog) geen eenduidig beeld is ontstaan over de risico's daarvan. De studie waarvan in dit rapport verslag zal worden gedaan is opgezet om een bijdrage te leveren aan het ontstaan van duidelijkheid omtrent deze kwestie.

2. DOELSTELLING

De doelstelling van het onderzoek is het beantwoorden van de vraag of er een relatie kan worden geconstateerd tussen geneesmiddelengebruik en ongevallen bij ouderen in de privésfeer.
Het onderzoek zal inventariserend van aard zijn en zich, in eerste instantie, richten op alle geneesmiddelen (inclusief vrij verkrijgbare medicijnen) waarbij bovendien rekening zal worden gehouden met gewoonten ten aanzien van het gebruik van alcohol.

3. ONDERZOEKSOPZET

populatie

Het onderzoek is uitgevoerd onder 11.000 ouderen (55+) in de wijk Ommoord in Rotterdam.

design en procedure

Door de Erasmusuniversiteit Rotterdam (EUR), Instituut Epidemiologie en Biostatistiek, is in 1990 een prospectief follow-up onderzoek naar de gezondheid van ouderen (55+) gestart onder de naam ERGO (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen). De populatie zal in een periode van 5 jaar tweemaal een uitgebreid lichamelijk onderzoek ondergaan. Van de deelnemers aan het onderzoek worden veranderingen in de gezondheidstoestand continu geregistreerd. Tijdens interviews aan huis, gericht op leefgewoonten (waaronder - beweerd - alcoholgebruik), werd door middel van observatie vastgesteld welke geneesmiddelen worden gebruikt. Het gaat daarbij om zowel voorgeschreven- als niet voorgeschreven geneesmiddelen.
Aan dit onderzoek is een case-control studie naar ongevallen in de privésfeer gekoppeld (NIPG-TNO). Per week werden ca. 80 ouderen lichamelijk onderzocht en ondervraagd. Zodra één van de onderzochte personen een ongeval kreeg (case), werd dat gemeld aan het NIPG-TNO via de huisarts. Er werd door de EUR een controle bijgeleverd (gematched op leeftijd, geslacht en woonvorm). Omdat gegevens met betrekking tot mobiliteit niet tijdig, en naar later bleek onvolledig, beschikbaar werden gesteld is niet op mobiliteit gematched. Achteraf is getoetst voor verschillen in mobiliteit op basis van het huidige beschikbare materiaal.
Zowel cases als controles werden ondervraagd over zaken als veiligheidsattitude en gedrag, de woninginrichting werd geobserveerd, en de cases werden uitgebreid ondervraagd over het ongeval.

4. RESULTATEN

4.1 Geneesmiddelengebruik

Eind 1992 waren er door de huisartsen totaal 38 ongevalsbetrokkenen gemeld. Dit had tot gevolg dat de analyse met betrekking tot geneesmiddelen- en alcoholgebruik in relatie tot ongevallen in de privésfeer kon worden uitgevoerd over 38 cases en 38 controles. In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de cases en controles naar leeftijd en geslacht.

Tabel 3 Aantal cases en controles verdeeld naar leeftijd en geslacht.

LEEFTIJD	CASES		CONTROLES	
	Vrouw	Man	Vrouw	Man
55-59	1	0	1	1
60-64	1	1	0	0
65-69	2	2	2	3
70-74	6	1	7	0
75-79	8	1	8	1
80-84	6	2	7	2
85-89	6	0	5	0
90+	1	0	1	0
Totaal	31	7	31	7

Uit de tabel blijkt dat er ruim vier keer zoveel vrouwen als mannen zijn gemeld door de huisartsen als ongevalsbetrokkene. De gemiddelde leeftijd van de cases is 77 jaar. De mannelijke cases (N=7) zijn gemiddeld 73.4 jaar oud en de vrouwelijke cases (N=31) 77.7. Dit verschil is niet statistisch significant ($t=-1.38$, $p>.05$). Omdat cases en controles op leeftijd zijn gematched is het niet zinvol om deze toetsing voor de controles uit te voeren.

Teneinde, achteraf, inzicht te verkrijgen in mogelijke verschillen in mobiliteit tussen cases en controles zijn Paired T-tests uitgevoerd over gemiddelde mobiliteitscores voor verschillende variabelen. In tabel 4 worden de beschikbare mobiliteitvariabelen genoemd. De variabelen worden apart getoetst omdat er geen bruikbaar algoritme bekend is om te komen tot een algemene mobiliteitscore. Het simpelweg optellen van scores over de variabelen is niet zinvol gezien de onderlinge afhankelijkheid van verschillende variabelen. De in tabel 4 genoemde variabelen zijn onderscheiden naar ADL-variabelen (CBS, 1993) en overige mobiliteitvariabelen die beschikbaar

waren voor analyse. De vier antwoordcategorieën bij elk onderdeel waren: 'zonder moeite' (1), 'met enige moeite' (2), 'met veel moeite' (3) en 'kan het zelf niet' (4).

Tabel 4 Gemiddelde mobiliteitscores voor cases en controles voor verschillende ADL- en overige mobiliteitvariabelen.

ADL	Gemiddelde score		N	
	cases	controles		
trap op- en aflopen	2.14	1.81	36	
zich verplaatsen buitenshuis	1.67	1.26	27	*
gaan zitten en opstaan uit stoel	1.67	1.28	36	*
aan- en uitkleden	1.31	1.11	36	
in en uit bed stappen	1.56	1.19	27	*
volledig wassen	1.33	1.11	36	
eten en drinken	1.17	1.00	36	
Overig mobiliteit				
haren wassen	1.26	1.04	27	
toiletgebruik zitten/opstaan	1.25	1.06	36	
bukken	1.78	1.22	27	**
winkelen/boodschappen doen	1.81	1.42	36	
in/uit auto komen	1.70	1.33	27	
zelfstandig op reis	1.70	1.37	27	
fietsen	3.48	2.70	27	
bewegingen zijn langzaam/stijf	1.22	1.11	27	

* $p<.05$, ** $p<.01$

De analyse laat geen eenduidig beeld zien van mobiliteitverschillen tussen cases en controles. Er worden verschillen geconstateerd bij mogelijkheden tot verplaatsen, zitten/opstaan (stoel,bed) en bukken. Deze verschillen worden echter niet teruggevonden als het gaat om daaraan gerelateerde activiteiten zoals respectievelijk: traplopen en winkelen, zitten/opstaan van toilet en uit auto komen, bij aan-/uitkleden en volledig wassen. Ook op andere gebieden als zelfstandig reizen en fietsen zijn geen verschillen geconstateerd. Ondanks het feit dat er geen overwegende statistisch significante effecten gevonden zijn, moet wel worden opgemerkt dat controles op alle variabelen een lagere gemiddelde score hebben. Dit wijst op een enigszins betere mobiliteit.

Van de cases en controles is het geneesmiddelengebruik in kaart gebracht. De geneesmiddelen zijn gegroepeerd op basis van de 'Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index'

(WHO,1992; de Smet & Leufkens, 1987). In totaal zijn 21 groepen onderscheiden die met de ATC code, benaming en een omschrijving van de gebruikers zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5 Indeling van geneesmiddelen op basis van ATC-codering in 21 groepen met benaming en omschrijving van de gebruikers.

GROEP	ATC-CODE	BENAMING	GEBRUIKERS VAN:
1	A02	antacids	Treatment of peptic ulcer and flatulence
2	A03	belladonna & deratives,plain	Antispasmodic and anticholonergic agents and propulsives
3	A06	laxatives	Laxatives
4	A10	insulins	Antidiabetic therapy
5	A11	vitamin b complex icl. comb.	Vitamins
6	B	blood & blood forming organs	Treatment of blood and blood forming organs
7	C01	cardiac therapy	Cardiac therapy
8	C02	antihypertensives	Antihypertensives
9	C03	diuretics, low/high ceiling excl. thiazides	Diuretics
10	C04	peripheral vasodilators	Peripheral vasodilators
11	C07	betablockers, plain	Beta blocking agents
12	H	thyroid hormone	Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones
13	J	anti infection (bacterial)	General anti-infectives for systemic use
14	L	cytostatics	Antineoplastic and immunomodulating agents
15	M	topical product for joint/ muscular pain	Treatment of musculo-skeletal system
16	N02	analgesics/antipyretics (excl. opioids)	Analgesics
17	N03	anti epileptics	Anti epileptics
18	N05	anti psychotics	Psycholeptics
19	N06	anti depressants	Psychoanaleptics
20	R	respiratory system	Treatment of respiratory system
21	S	sensory organs	Treatment of sensory organs

In de tabel is een drietal hoofdcategorieën (A, C, N) nader uitgesplitst in verschillende groepen. Dit was mogelijk omdat geneesmiddelen uit deze categorieën relatief veel gebruikt werden. Per groep is het aantal gebruikers van daaronder vallende geneesmiddelen weergegeven in tabel 6.

Tabel 6 Het aantal gebruikers van geneesmiddelen binnen de onderscheiden groepen geneesmiddelen.

Groep	Aantal cases	Aantal controles
1	4	4
2	0	1
3	2	1
4	6	2
5	1	2
6	5	3
7	8	8
8	9	4
9	9	13
10	1	2
11	3	7
12	1	0
13	1	0
14	1	0
15	3	3
16	12	5
17	0	1
18	8	6
19	1	1
20	4	4
21	2	1

Per groep is getoetst of er significante verschillen zijn. Dit is gedaan omdat het risico per type geneesmiddel hier van belang is. De Chi-kwadraat toets of de Fisher's Exact Test (bij cellen met een verwachte frequentie <5) voor twee onafhankelijke steekproeven gaf aan dat het niet aannemelijk is dat er statistisch significante verschillen zijn in het aantal geneesmiddelengebruikers voor de afzonderlijke groepen.

Per groep is vervolgens een analyse uitgevoerd naar de mate van gebruik van de betreffende geneesmiddelen door personen. Dit is gedaan door naar de gebruikte dosering van werkzame stoffen binnen deze geneesmiddelen te kijken. De werkzame stoffen zijn onderscheiden op basis van de generieke stofnaam (GNSTAM). Per werkzame stof is het dagelijks gebruik van de betreffende werkzame stoffen vermenigvuldigd met de 'Described Daily Dose' (DDD) (de Smet & Leufkens,1987). Is de resulterende DDD waarde gelijk aan 1, dan gebruikt de betreffende persoon de normale hoeveelheid werkzame stof ter behandeling van de indicatie; is de waarde hoger dan 1

dan gebruikt de persoon een relatief hoge dosis. Per groep is voor cases en controles de gemiddelde DDD-waarde berekend over de verschillende werkzame stoffen op GNSTAM niveau. De gemiddelde waarde per groep geeft een indicatie van de hoogte van de dosering van de werkzame stoffen binnen de geneesmiddelen voor cases en controles. In tabel 7 zijn deze gemiddelde DDD-waarden weergegeven.

Tabel 7 Gemiddelde DDD-waarden voor cases en controles, tussen haakjes staat het aantal werkzame stoffen aangegeven waarover het gemiddelde is berekend.

Groep	Gemiddelde DDD cases		Gemiddelde DDD controles		
1	0.88	(4)	0.39	(6)	
2	0.00	(0)	0.51	(1)	
3	1.02	(2)	0.70	(1)	
4	0.55	(3)	0.33	(2)	
5	4.00	(2)	1.29	(6)	
6	0.91	(5)	0.58	(3)	
7	0.86	(11)	0.77	(10)	
8	0.68	(10)	0.50	(5)	
9	0.90	(12)	0.92	(21)	
10	1.30	(1)	1.30	(2)	
11	0.57	(3)	0.64	(8)	
12	0.50	(1)	0.00	(0)	
13	0.50	(1)	0.00	(0)	
14	0.30	(1)	0.00	(0)	
15	0.51	(3)	0.71	(4)	
16	0.12	(16)	0.03	(5)	$p<.05$
17	0.00	(0)	0.99	(1)	
18	0.54	(8)	0.53	(7)	
19	0.33	(1)	0.75	(1)	
20	1.02	(11)	1.41	(6)	
21	0.40	(2)	1.80	(2)	

De Mann-Whitney U test, een niet parametrische toets voor twee onafhankelijke steekproeven, is gebruikt om te onderzoeken of er statistisch significante verschillen bestaan tussen de gemiddelde DDD's per groep geneesmiddelen. Uitsluitend bij analgetica (groep 16) blijkt dat de cases gemiddeld significant hogere doses gebruiken dan de controles ($z= -2.22$, $p<.05$).

Per persoon is vervolgens het aantal verschillende werkzame stoffen op GNSTAM-niveau bepaald. Uitgangspunt hierbij is dat hoe meer verschillende werkzame stoffen worden ingenomen hoe groter

de kans is dat ongewenste interacties tot een ongeval zullen leiden. In tabel 8 is een overzicht gegeven van het aantal werkzame stoffen dat door cases en controles tot zich wordt genomen.

Tabel 8 Aantal verschillende werkzame stoffen, gegroepeerd op GNSTAM-niveau, dat door cases en controles wordt ingenomen.

Aantal werkzame stoffen	Aantal cases	Aantal controles
0	8	12
1	7	4
2	7	6
3	4	5
4	5	4
5	0	4
6	5	2
7	0	1
8	1	0
11	1	0

Gemiddeld nemen de cases 2.68 werkzame stoffen tot zich en de controles 2.26. Op basis van een Paired T-test (T=.79,df=37,p>.05) kan worden aangenomen dat er geen significant verschil is tussen deze gemiddelde waarden. Daarnaast liet de Chi-kwadraat test zien dat er geen significant verschil is tussen cases en controles wanneer gekeken wordt naar het wel- of niet gebruiken van werkzame stoffen (Chi-kwadraat=1,09,df=1,p>.05).

Vervolgens is een analyse gedaan waarbij cases en controles op basis van leeftijd zijn opgesplitst in drie categorieën. In tabel 9 is het gemiddelde gebruik van werkzame stoffen weergegeven per leeftijdscategorie.

Tabel 9 Gemiddeld aantal gebruikte werkzame stoffen voor cases en controles uitgesplitst naar leeftijd.

	Gemiddeld aantal werkzame stoffen		
Leeftijd	cases (N)	controles (N)	
55-75	2.50 (14)	1.43 (14)	(T=-1.09,df=13,p>.05)
75-85	2.72 (18)	2.39 (18)	(T=-.49,df=17,p>.05)
85+	3.00 (6)	3.83 (6)	(T=.58,df=5,p>.05)

Per leeftijdscategorie is een Paired T-test uitgevoerd. Bij geen van de leeftijdscategorieën werd een statistisch significant verschil tussen cases en controles gevonden. Ook neemt het aantal werkzame stoffen bij cases en controles niet statistisch significant toe met de leeftijd, geen van de p-waarden van de T-tests tussen de gemiddelden was kleiner dan .05.

Tot slot is een uitsplitsing gemaakt op basis van de mobiliteitscore per variabele. Groep I betreft die respondenten die geen enkel probleem met de activiteit hebben, in groep II zijn personen samengenomen die lichte tot ernstige moeilijkheden hebben met de activiteit. Verschillen binnen cases en controles voor beide niveaus van mobiliteit zijn allereerst getoetst met de T-test.

Tabel 10 Gemiddeld aantal gebruikte werkzame stoffen voor cases en controles uitgesplitst naar mate van mobiliteit voor verschillende mobiliteitvariabelen.

ADL	Gemiddeld aantal werkzame stoffen			
	cases (N)		controles (N)	
	I	II	I	II
trap op- en aflopen	1.89 (9)	3.04 (28)	1.71 (24) *	3.36 (11)
zich verplaatsen buitenshuis	2.57 (14)	2.57 (14)	1.71 (21)	3.00 (6)
gaan zitten en opstaan uit stoel	2.38 (21)	3.25 (16)	1.87 (31) *	4.33 (6)
aan- en uitkleden	2.69 (29)	3.00 (8)	2.15 (33)	3.25 (4)
in en uit bed stappen	2.38 (13)	2.73 (15)	1.61 (23)	4.25 (4)
volledig wassen	2.63 (30)	3.29 (7)	2.20 (35)	3.50 (2)
eten en drinken	2.79 (33)	2.50 (4)	2.27 (37)	-
Overig mobiliteit				
haren wassen	2.67 (24)	2.00 (4)	2.04 (26)	1.00 (1)
toiletgebruik zitten/opstaan	2.78 (32)	2.60 (5)	2.17 (36)	6.00 (1)
bukken	2.14 (14)	3.00 (14)	1.55 (22) *	4.00 (5)
winkelen/boodschappen doen	2.05 (21) *	3.69 (16)	1.68 (25) *	3.50 (12)
in/uit auto komen	2.62 (13)	2.53 (15)	1.37 (19) *	3.50 (8)
zelfstandig op reis	2.25 (20)	3.38 (8)	1.55 (22) *	4.00 (5)
fietsen	2.60 (5)	2.68 (22)	1.73 (11)	2.19 (16)
bewegingen zijn langzaam/stijf	2.90 (20)	1.75 (8)	1.88 (24)	3.00 (3)

* $p<.05$

Binnen cases en controles werd een aantal statistisch significante verschillen in gebruik van werkzame stoffen gevonden. De verschillen zijn met een * aangegeven. Personen die geheel geen moeite met de betreffende activiteit hebben gebruikten minder werkzame stoffen dan personen die enigszins tot zeer veel moeite met de activiteit hebben. Bij controles werden meer verschillen gevonden (6) dan bij cases (1).

Er is tevens een analyse uitgevoerd met een Paired T-test. Bij de 'paar vorming' is uitgegaan van de mobiliteitscore van de cases. Dit is gedaan om een aantal redenen. Allereerst omdat er per variabele minder cases dan controles waren die 'geen problemen' hebben met de activiteit. Uitgaande van 'geen problemen' bij de case is de kans relatief groot dat de controle eveneens geen problemen heeft.

Bij het toetsen van verschillen tussen cases en controles die 'wel problemen' met de activiteit hebben is de volgende redenering toegepast. De algemene tendens is dat bij verminderde mobiliteit het gebruik van werkzame stoffen hoger is. De hypothese is bovendien dat cases meer werkzame stoffen gebruiken dan controles. Door bij cases te selecteren op personen 'met problemen' met de activiteit zal het gemiddelde gebruik van de controles relatief gering zijn omdat bij de groep controles tevens een aantal personen is opgenomen die 'geen problemen' hebben omdat het aantal controles 'met problemen' geringer is dan het aantal cases. De Paired T-test toetst in dit geval conservatief, dat wil zeggen als er geen verschil wordt gevonden dan is dat verschil in ieder geval afwezig.
De uitgevoerde Paired T-tests lieten geen verschillen zien tussen cases en controles voor beide niveaus van mobiliteit per variabele.

4.2 Alcoholgebruik

Alcoholgebruik is in deze studie uitgedrukt in het aantal glazen alcoholhoudende drank dat per week wordt geconsumeerd. Het betreft gegevens van gerapporteerd gebruik door de betrokkenen zelf. In tabel 11 is een overzicht gegeven van het alcoholgebruik in een aantal categorieën uitgesplitst voor cases en controles. Omdat van 18 cases en controles geen of incomplete gegevens beschikbaar waren over alcoholgebruik is het aantal cases en controles in deze tabel gelijk aan twintig. Alcoholgegevens zijn bekend van totaal (cases en controles samen) 4 mannen en 36 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van respectievelijk 71.3 en 75.2 jaren. De 18 vrouwelijke cases waarvan alcoholgegevens bekend zijn, zijn jonger dan de 13 vrouwelijke cases waarvan deze gegevens niet bekend zijn ($T=2.72, p<.05$). Bij mannelijke cases is er geen toetsbaar verschil in leeftijd gezien het geringe aantal.

Tabel 11 Alcoholgebruik uitgedrukt in het aantal glazen dat per week wordt geconsumeerd door cases en controles.

Aantal glazen per week	Aantal cases	Aantal controles
0	13	7
>0-1	1	2
>1-3	1	5
>3-7	2	4
>7	3	2

Het gemiddelde gerapporteerde gebruik van cases is 2.5 glazen en van de controles 3.1 glazen per week. Op basis van een Paired T-test (T= -.45, p>.05) kan worden aangenomen dat er geen significant verschil is in de mate van alcoholgebruik tussen cases en controles. Daarnaast is er geen verschil gevonden tussen cases en controles waar het gaat om het al dan niet gebruiken van alcohol (Chi-kwadraat = 3.6, df=1, p>.05).

4.3 Geneesmiddelen en alcoholgebruik

Tot slot is er een analyse uitgevoerd waarbij het gebruik van zowel geneesmiddelen als alcohol als risicofactor ten aanzien van ongevallen is getoetst. In tabel 12 is het aantal cases en controles weergegeven dat wel of geen geneesmiddelen en alcohol in combinatie gebruikt. In deze tabel is uitgegaan van de 20 cases waarvan alcoholgegevens bekend zijn.

Tabel 12 Cases en controles die al dan niet geneesmiddelen en alcohol in combinatie gebruiken.

	Aantal cases	Aantal controles
Geen alcohol en geneesmiddelen in combinatie	15	10
Alcohol en geneesmiddelen in combinatie	5	10

Tabel 12 laat zien dat er een groter aantal controles is dat zowel geneesmiddelen als alcohol gebruikt. Hieruit blijkt dat de combinatie van het gebruik van alcohol en geneesmiddelen geen verhoogde kans oplevert ten aanzien van ongevallen op ten opzichte van het niet- of niet in combinatie gebruiken daarvan.

5. DISCUSSIE EN CONCLUSIES

In totaal zijn er 38 cases en 38 controles in de analyses betrokken. Vrouwen zijn hierin sterk oververtegenwoordigd, totaal 62 vrouwen en 14 mannen. Vrouwen en mannen verschillen niet significant van elkaar in leeftijd.
De vergelijking achteraf van cases en controles naar mate van mobiliteit laat zien dat cases op slechts een aantal variabelen als minder mobiel naar voren komen. Bij andere vergelijkbare variabelen worden deze verschillen echter niet teruggevonden. Geconcludeerd wordt dat cases en controles qua mobiliteit in het algemeen niet in belangrijke mate van elkaar verschillen. Aangenomen kan worden dat er daarom geen noemenswaardige effecten te verwachten zijn op de uitkomsten van het onderzoek als gevolg van mobiliteitverschillen.

Caird e.a. (1985) geeft aan dat ondermeer vallen een veel voorkomende aandoening is als gevolg van bijwerkingen van geneesmiddelen. Het overzicht van case-control studies in tabel 2 laat zien dat de resultaten met betrekking tot valongevallen en geneesmiddelengebruik niet eenduidig zijn. Ten aanzien van het gebruik van psychofarmaca en het gebruik van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd werd echter in studies met een relatief grote onderzoekspopulatie wel verhoogde ongevalskansen geconstateerd. Uitsluitend met betrekking tot het gebruik van cardiovasculaire middelen bij zelfstandig wonende ouderen kan gesteld worden dat de resultaten aangeven dat dit geen verhoogde kans op vallen oplevert.
De relatie tussen geneesmiddelengebruik en ongevallen bij ouderen is in dit onderzoek zowel voor de groepen cases en controles als ook per individu bekeken op de volgende aspecten:

- het aantal gebruikers per geneesmiddelengroep. Deze analyse bracht geen verschillen aan het licht tussen de groepen cases en controles. Dit geldt ook voor cardiovasculaire middelen (groep 7-11) en psychofarmaca (groep 16-19);
- de gemiddelde hoeveelheid werkzame stoffen per geneesmiddelengroep. Deze analyse liet zien dat de groep cases significant hogere doses analgesics/antipiretics (pijnstillers) gebruiken. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat het gevonden verschil verklaard kan worden op puur statistische gronden en geen indicatie hoeft te zijn van een hoger risico op ongevallen. Bij het uitvoeren van een groot aantal statistische toetsen zal puur op basis van toeval een deel (1 van de 20 toetsen) een significant verschil laten zien waarbij p=.05;
- het aantal verschillende werkzame stoffen per individu (multiple medicatie). Deze analyse maakte geen verschil zichtbaar tussen cases en controles.

- het aantal verschillende werkzame stoffen per individu uitgesplitst naar leeftijd. Deze analyse maakte geen verschillen zichtbaar tussen cases en controles. Ook werd geen statistisch significante toename geconstateerd van het aantal werkzame stoffen met toenemende leeftijd.
- het aantal verschillende werkzame stoffen per individu naar mate van mobiliteit. Bij de controles werd voor een aantal variabelen een toename geconstateerd bij afnemende mobiliteit. Dit geeft aan dat het matchen van cases en controles op mobiliteit zinvol is om de invloed van mobiliteit te ondervangen. Tussen cases en controles werden geen verschillen gevonden.

Uit de bovengenoemde resultaten komt naar voren dat deze case-control studie geen evidentie levert voor de veronderstelling dat er een relatie is tussen geneesmiddelengebruik en ongevallen in de privésfeer. Zoals eerder is opgemerkt is in de inleiding geconstateerd dat de resultaten van case-control studies naar geneesmiddelengebruik en valongevallen bij ouderen niet eenduidig zijn. In dien de huidige studie wordt toegevoegd aan het overzicht dan tonen drie studies een verhoogde kans op ongevallen aan en drie studies geven geen verhoogde ongevalskans aan. De studies die geen statistisch significant effect op de kans op ongevallen hebben kunnen vaststellen zijn echter uitgevoerd met een geringer aantal respondenten dan de studies die wel een effect hebben aangetoond. Met betrekking tot het effect van cardiovasculaire middelen ondersteunt deze studie de uitkomst van vijf van de zes studies. Aan het slot van dit hoofdstuk wordt een aantal opmerkingen gemaakt over het totaalbeeld dat is ontstaan door de verschillende onderzoeken.

De analyses die zijn uitgevoerd op gegevens over alcoholgebruik en ongevallen hebben betrekking op twintig cases en twintig controles. Omdat het om gerapporteerd alcoholgebruik gaat moet rekening gehouden worden met een onderschatting ten opzichte van het werkelijk gebruik. Aangenomen dat mate van de onderschatting voor cases gelijk is aan die van de controles, dan kunnen op basis van de beschikbare gegevens niettemin zinvolle conclusies getrokken worden. Uit de analyse blijkt dat er geen aantoonbare relatie is gevonden tussen de mate van gerapporteerd alcoholgebruik en de kans op een ongeval. Ditzelfde geldt wanneer uitsluitend gekeken wordt naar het wel of niet gebruiken van alcohol.
Tot slot is het gecombineerd gebruik van alcohol en geneesmiddelen beschouwd. Er is geen verhoogde ongevalskans geconstateerd bij cases die zowel geneesmiddelen als alcohol gebruikten.

De algemene conclusie van deze studie is dat er geen relatie is gevonden tussen geneesmiddelengebruik en/of alcoholgebruik en de kans op een ongeval bij ouderen (55+). Bij deze conclusie past echter de volgende kanttekeningen.

Uit de literatuur blijkt dat studies waarbij een groot aantal personen betrokken is wel statistisch significante effecten laten zien van geneesmiddelengebruik op de kans op een ongeval, met uitzondering van cardiovasculaire middelen. Studies van geringe omvang onder zelfstandig wonenden slagen er in mindere mate in om statistisch significante effecten in beeld te brengen. In dit licht kan gesteld worden dat het zeer goed mogelijk is dat geneesmiddelengebruik de kans op ongevallen verhoogt. De invloed van geneesmiddelengebruik is echter niet zodanig substantieel dat in een studie met een relatief gering aantal respondenten statistisch significante effecten zichtbaar worden. De zichtbaarheid van het effect van geneesmiddelengebruik wordt echter eveneens beïnvloed door het feit dat een case-control studie in de opzet zoals die hier en in een groot aantal andere onderzoeken is uitgevoerd gevoelig is voor onderliggende storende variabelen. Eén van de belangrijkste storende variabelen is het gezondheidsprobleem dat ten grondslag ligt aan het feit dat een persoon een geneesmiddel gaat gebruiken. De gevaren van het gezondheidsprobleem samen met de bijwerkingen van het geneesmiddel maar ook van een niet medicamenteus behandeld gezondheidsprobleem dragen bij aan de uiteindelijke kans op een ongeval. Daarnaast is het mogelijk dat ofwel het gezondheidsprobleem ofwel het geneesmiddel beperkingen oplegt aan de toegestane mate van inspanning en activiteit van personen hetgeen kan resulteren in verschillen in expositie. Deze variabelen zijn in de genoemde onderzoeken op dit gebied niet systematisch onder controle gehouden. Teneinde de bijdrage van bijwerkingen van geneesmiddelen aan de kans op ongevallen goed in beeld te krijgen zal in de opzet van een studie rekening gehouden moeten worden met met name deze onderliggende variabelen die een verstorende werking kunnen hebben op de uitkomsten. In een eventuele vervolgstudie op dit gebied zal aan dit aspect expliciet aandacht moeten worden besteed.

6. LITERATUUR

CAIRD FI. e.a. (eds). Drugs for the elderly. Kopenhagen, WHO, 1985.

GOEDHARD WJA & KNOOK DL, Ouderen en geneesmiddelen. In: GOEDHARD WJA & KNOOK DL (eds). Ouderen en geneesmiddelen. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Antwerpen, 1991, 1-5.

HAAIJER-RUSKAMP FM. Geneesmiddelengebruik van ouderen. In: GOEDHARD WJA & KNOOK DL, (eds). Ouderen en geneesmiddelen. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Antwerpen, 1991. 9-27.

MACDONALD JB, The role of drugs in falls in the elderly. Clinics in Geriatric Medicine, vol.1, no.3, 1985, 621-636

ROBBINS AS, RUBENSTEIN LZ, a.o. Predictors of falls among elderly people, results of two population-based studies. Arch Intern Med, vol. 149, 1989, 1628-1633

SMET PAGM DE, LEUFKENS HGM, ATC-classificaties en DDD-waarden. Informatorium Medicamentorum, Deel III, 1987, 300-332.

SMITH GS, KRAUS JF, Alcohol and residential, recreational, and occupational injuries: a review of the epidemiologic evidence. Ann. Rev. Public Health, 1988:9, 99-121.

STAAL A, Alcohol en neurologische gevolgen. In: KNOOK DL & GOEDHARD WJA (eds). Ouderen en alcohol. Samsom Stafleu, Alphen aan den Rijn/Brussel, 1987:12-21.
WHO. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index, including defined daily doses (DDDs) for plain substances. WHO collaborating centre for drug statistics methodology, Oslo, 1992.

STEWARD RB, MOORE MT, a.o. A longitudinal evaluation of drug use in an ambulatory elderle population. J Clin Epidemiol 1991;44 no.12:1353-1359

Reprografie: NIPG-TNO
Projectnummer: 5219