

RIKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIËNE

BILTHOVEN

Rapportnummer 442003007

**Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen
(CARA) in Nederland**

Ontwikkelingen in de kennis van de epidemiologie en
etiologie en mogelijkheden voor preventie

I.A.M. Maas

oktober 1994

Dit onderzoek werd verricht in het kader van het Focal Point Preventie Chronische Ziekten, in opdracht van het Ministerie van VWS, Hoofddirectie Gezondheidszorg, ten laste van de subsidie van de Nationale Commissie Chronisch Ziekten

Verantwoording

Dit rapport is één van de produkten van het Focal Point Preventie Chronische Ziekten. Het Focal Point Preventie Chronische Ziekten is sinds oktober 1992 actief en gevestigd bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Het Focal Point wordt gefinancierd door de Nationale Commissie Chronisch Ziekten voor een periode van twee jaar.

Door de snelle toename van wetenschappelijke kennis ontstaat bij het beleid een groeiende behoefte aan overzichten met betrekking tot de nieuwste kennis over de oorzaken van chronische ziekten en de effectiviteit van preventieve maatregelen. Het Focal Point probeert in deze behoefte te voorzien door het schrijven van 'state of the art' rapporten voor tien chronische ziekten, te weten diabetes mellitus, coronaire hartziekten, cerebrovasculaire aandoeningen, CARA, osteoporose, de ziekte van Parkinson, epilepsie, migraine, reumatoïde artritis en artrose. De aandoeningen zijn geselecteerd op basis van drie recente nota's met betrekking tot chronische ziekten, te weten de nota *Chronisch Ziektenbeleid*, de nota *Gezondheid met beleid* en het rapport *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*.

In Nederland is een verschuiving in prevalentie waarneembaar van acute ziekten naar chronische ziekten. De kans op het ontwikkelen van een chronische ziekte neemt toe met de leeftijd. Door de vergrijzing van de bevolking zal het aantal personen met een chronische ziekte de komende jaren waarschijnlijk blijven stijgen. Van veel chronische ziekten is de etiologie nog onbekend waardoor de mogelijkheden voor primaire preventie, dat wil zeggen het voorkómen van het ontstaan van een ziekte, beperkt zijn. Secundaire preventie, het opsporen van een ziekte voordat de 'patiënt' zich ervan bewust is dat hij/zij ziek is gevolgd door adequate behandeling, en tertiaire preventie, het voorkómen dat reeds gediagnostiseerde ziekten verergeren of tot invaliditeit leiden, is soms wel mogelijk en kan ertoe bijdragen de kwaliteit van leven te verbeteren.

In een serie rapporten beoogt het Focal Point Preventie Chronische Ziekten een overzicht te geven van *de stand van zaken met betrekking tot de etiologie, determinanten en mogelijkheden voor zowel primaire, secundaire als tertiaire preventie door middel van interventie op leefstijlfactoren*. De nadruk in de rapporten ligt op de beschrijving van leefstijlfactoren als determinanten van de ziekte en hieruit afgeleide mogelijkheden voor preventie. Leefstijlfactoren betreffen determinanten die sterk samenhangen met gedrag en waartoe doorgaans voeding, roken, alcoholgebruik, seksueel gedrag, lichamelijke activiteit, druggebruik en reizen worden gerekend. Ziekte-gerelateerd gedrag, zoals zelfzorg en compliance, dat zeker bij chronische ziekten in meer of mindere mate ook onderdeel van de leefstijl vormt, wordt hier niet systematisch behandeld al worden deze onderwerpen soms wel aangestipt.

De tien chronische ziekten worden volgens eenzelfde stramien beschreven. Deze rapporten zijn een eerste aanzet voor het vormen van een geïntegreerd beeld hoe meerdere determinanten en meerdere ziekten onderling met elkaar samenhangen. De rapporten zijn onder andere geschreven voor de Nationale Commissie Chronisch Ziekten, het ministerie van VWS en beleidsmedewerkers van GGD'en en andere organisaties die gericht zijn op preventie en voorlichting van chronische ziekten.

Bij het totstandkomen van dit rapport is de opbouwende kritiek van dr. D.S. Postma, mw. E.M.A.L. Rameckers, arts, mw.dr.ir. H.A. Smit en drs. R. Gijsen zeer op prijs gesteld.

Het Focal Point team,
Mw.drs. K.M. de Bruin
Ir. J. Jansen
Dr. H. Verkleij

Bilthoven, oktober 1994

Inhoudsopgave

Verantwoording *ii*

Inhoudsopgave *iv*

Summary *vi*

Samenvatting *viii*

Verklarende woordenlijst *x*

1 Inleiding 1

2 Beschrijving van CARA 3

2.1 Definitie 3

2.2 Diagnose 4

2.3 Symptomatologie 4

2.4 Beloop 5

2.5 Behandeling 6

2.6 Epidemiologische gegevens 6

2.6.1 Prevalentie 6

2.6.2 Incidentie 8

2.6.3 Sterfte 10

3 Etiologie en determinanten 13

3.1 Etiologie 13

3.2 Determinanten 14

3.2.1 Overzicht determinanten 14

3.2.2 Leefstijlfactoren 20

4 Mogelijkheden voor preventie en aanbevelingen voor het beleid 25

4.1. Primaire preventie 27

4.1.1 Mogelijkheden voor primaire preventie 27

4.1.2 Beleid ten aanzien van primaire preventie 28

4.2	Secundaire preventie	29
4.2.1	Mogelijkheden voor secundaire preventie	29
4.2.2	Beleid ten aanzien van secundaire preventie	30
4.3	Tertiaire preventie	30
4.3.1	Mogelijkheden voor tertiaire preventie	30
4.3.2	Beleid ten aanzien van tertiaire preventie	32
4.4	Aanbevelingen voor het beleid gericht op leefstijlfactoren	33
5	Literatuur	37

Summary

There is a growing interest in chronic diseases in our society, which is related to the high and still increasing numbers of chronically ill people. The changing pattern of diseases and the aging population are responsible for this rise. The growing interest also shows in the (increasing) amount of research concerning the etiology and determinants of chronic diseases. Together, these developments give rise to a need for periodic reviews of the literature concerning chronic diseases for policymakers and other persons not involved in the scientific work. This document reviews the actual knowledge concerning the etiology, determinants and resulting opportunities for prevention of *chronic non-specific lung diseases* (CNSLD), with an emphasis on the role of the life-style factors smoking, nutrition and physical activity.

CNSLD is the umbrella term used in the Netherlands for asthma, chronic bronchitis and emphysema. The prevalence of CNSLD in the Netherlands is high. It is estimated that about 10% of the population has some form of CNSLD. Available research data (mostly mortality figures) suggest a further increase in the prevalence as well as the absolute numbers of CNSLD-patients in the future.

The etiology and natural history of CNSLD is only partly known. A relatively limited number of factors are known to influence the development of CNSLD. More is known about determinants of exacerbations in CNSLD-patients. For most of these factors little is known however about their effects on long-term prognosis. A review of known and hypothesized determinants of the development and prognosis of the different forms of CNSLD reveals three life-style factors with a possible role in the primary and tertiary prevention of CNSLD: smoking, physical activity and nutrition. Life-style factors are not involved in secondary prevention. It should be clear that life-style factors play a role in the prevention of CNSLD *next to* other factors like for instance allergens or selfmanagement. Discussing the possibilities for prevention by factors other than life-style factors is however not the purpose of this report. They are however described briefly for the sake of putting life-style factors in the right perspective.

Smoking is without doubt the most important risk factor in the development of CNSLD in general and of chronic bronchitis and emphysema especially, and therefore the first factor to consider in primary prevention. Smoking is also important in the treatment of CNSLD (tertiary prevention). Considering the high, and in adolescents even rising, prevalence of smoking in the dutch population, including CNSLD-patients, this is certainly an area with opportunities for prevention. Stronger anti-smoking policies from the government, concerning e.g. tobacco-advertising, are desirable.

At this moment, the role of *nutrition* in the prevention of CNSLD is limited. There is no convincing evidence yet for a relation between the development of CNSLD and nutrition, although there is considerable interest in anti-oxidants as possible protective factors (primary prevention). Food-supplements can however play a role in the treatment of patients with serious chronic bronchitis or emphysema (tertiary prevention). They often experience weight losses, having a negative impact on their long-term prognosis.

Physical activity does not seem to have any influence on the development of CNSLD. Physical activity, including recreational sports and special training programs, does seem to have several beneficial effects on CNSLD-patients (tertiary prevention). An improvement in physical condition and functional capacities and better psycho-social functioning of patients are reported for all forms of CNSLD. Physicians, patients and persons in their environment (e.g. sports teachers), frequently seem to think that CNSLD and physical activity do not go together very well. This attitude may lead to undesirable inactivity and (psyco)social isolation in CNSLD-patients. It is very important to combat this view through health education. Also, more research is needed for a better understanding of the specific type of activity which is most suitable for a given CNSLD-patient.

Finally, improving selfmanagement capacities of all types of CNSLD-patients through health education by family practitioners and nurses is of great importance for tertiary prevention of CNSLD in general and especially for tertiary prevention through life-style factors.

Samenvatting

Chronische ziekten staan in toenemende mate in de belangstelling in onze samenleving. Dit is een direct gevolg van het grote en nog steeds stijgende aantal chronische zieken in de bevolking. De sterke toename in de afgelopen decennia is deels toe te schrijven aan het veranderend ziektepatroon in de Nederlandse bevolking, maar ook de vergrijzing speelt een belangrijke rol. De grote maatschappelijke belangstelling uit zich ook in de (toenemende) omvang van het onderzoek naar chronische ziekten. Als gevolg daarvan ontstaat er een behoefte, bij ondermeer beleidmakers, aan een samenvattend overzicht van deze ontwikkelingen. In dit rapport wordt een overzicht gegeven van de actuele stand van de kennis omtrent etiologie, determinanten en mogelijkheden voor preventie voor chronische aspecifieke luchtwegaandoeningen (CARA). De nadruk ligt in dit rapport op de rol van *leefstijlfactoren* (roken, voeding en lichamelijke activiteit) bij primaire, secundaire en tertiaire preventie van CARA.

CARA is een verzamelnaam voor een drietal chronische aandoeningen van de luchtwegen, astma, chronische bronchitis en emfyseem, met luchtwegobstructie als belangrijkste gemeenschappelijk kenmerk. Chronische aspecifieke luchtwegaandoeningen komen zeer frequent voor. Geschat wordt dat momenteel zo'n 10% van de bevolking in meer of mindere mate CARA heeft. Op basis van de beschikbare cijfers wordt er voor de toekomst een verdere toename in zowel het absolute aantal als het percentage CARA-patiënten in de bevolking voorzien.

Etiologie en beloop van de verschillende vormen van CARA zijn nog verre van opgehelderd. Er is een beperkt aantal, zowel exogene als endogene factoren waarvoor een verband met het ontstaan van een of meerdere vormen van CARA overtuigend is aangetoond. Daarnaast is een groot aantal factoren bekend die op korte termijn verergering van de klachten kunnen veroorzaken. Over het beloop van CARA op langere termijn en de factoren die daarbij een rol spelen is wederom minder duidelijkheid. Uit het overzicht van mogelijke en waarschijnlijke determinanten voor het ontstaan en het beloop van astma en chronische bronchitis of emfyseem komen drie leefstijlfactoren naar voren die een rol kunnen spelen bij de primaire en/of tertiaire preventie van CARA: roken, voeding en lichamelijke activiteit. Bij de secundaire preventie van CARA spelen leefstijlfactoren geen rol.

Leefstijlfactoren spelen een rol bij de preventie van CARA *naast* andere factoren, zoals allergenen en adequate zelfzorg. Deze factoren vormen niet het primaire onderwerp van dit rapport maar worden toch kort beschreven teneinde de rol van leefstijlfactoren bij de preventie van CARA in het juiste perspectief te plaatsen.

Roken is de belangrijkste (exogene) risicofactor in het ontstaan van CARA, met name van chronische bronchitis en emfyseem, en vormt dan ook het meest voor de hand liggende aangrijpingspunt voor de primaire preventie van CARA. Ook voor de tertiaire preventie van CARA

(voorkómen van verergering) is stoppen met roken, naast het vermijden van andere exogene prikkels waarvoor men gevoelig is, voor zowel astma als chronische bronchitis en emfyseem van groot belang. Op dit terrein is de komende jaren zeker nog winst te boeken gezien het percentage rokers in Nederland, ook onder de CARA-patiënten, en de recente stijgende trend onder jongeren. Een krachtiger rookontmoedigingsbeleid van de overheid is vanuit een oogpunt van de preventie van CARA nog steeds wenselijk.

Een tweede leefstijlfactor die in verband wordt gebracht met het ontstaan van CARA is *voeding*. Met uitzondering van het vermijden van voedingsstoffen waarvoor een individuele CARA-patiënt overgevoelig is, bieden voedingsfactoren vooralsnog geen concrete aanknopingspunten voor de primaire preventie van CARA. Onderzoek naar ondermeer de relatie tussen anti-oxidanten en CARA kan in de toekomst misschien wel aanknopingspunten bieden. Bij de tertiaire preventie kan (energieverrijkte) voeding mogelijk wel een rol spelen bij het voorkómen van gewichtsverlies, dat bij veel patiënten met emfyseem optreedt en het beloop van de ziekte negatief beïnvloedt. Hiervoor is echter nog meer kennis nodig over de meest wenselijke samenstelling van deze voeding.

Lichamelijke (in)activiteit lijkt geen rol te spelen bij het ontstaan van CARA maar wel bij het beloop. Lichamelijke activiteit in de vorm van sportbeoefening of speciale oefenprogramma's heeft een aantal duidelijke positieve effecten bij alle typen CARA-patiënten, zoals verbetering van het uithoudingsvermogen en van het psychosociaal functioneren. Het komt nog regelmatig voor, dat bij artsen en (omgeving van) CARA-patiënten het idee bestaat dat sporten en CARA niet samengaan. Dit leidt tot ongewenste inactiviteit en soms ook tot enig psychosociaal isolement. Extra aandacht in voorlichting en deskundigheidsbevordering voor CARA en sport lijkt dan ook van belang. Daarnaast is meer kennis gewenst over welke type lichamelijke activiteit voor welk type CARA-patiënt het meest geschikt is.

Tenslotte is het bevorderen van adequate zelfzorgcapaciteiten van CARA-patiënten, middels voorlichting en educatie door de huisarts of de (wijk)verpleegkundige, van groot belang voor de tertiaire preventie in het algemeen en zeker ook voor de rol van leefstijlfactoren hierbij.

Verklarende woordenlijst

Allergeen	Soortvreemde stof die aanleiding geeft tot een immunologische reactie (de productie van antigenen)
Atopie	Erfelijk bepaalde overgevoeligheid, zich uitend in IgE-gemedieerde allergische reacties
BGZ	Bedrijfsgezondheidszorg
BHR	Bronchiale hyperreactiviteit
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CARA	Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen
Cor Pulmonale	Chronische hypertrofie (vergroting) van de rechter hartkamer door chronisch verhoogde druk in de longcirculatie, ondermeer t.g.v. een longziekte
CMR	Continue Morbiditeits Registratie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases
Exacerbatie	Plotselinge verergering van verschijnsel of ziekte
GGD	Gemeentelijke/Gemeenschappelijke/Gewestelijke Gezondheidsdienst
ICD	International Classification of Diseases
JGZ	Jeugdgezondheidszorg
NAF	Nederlands Astma Fonds
NCCZ	Nationale Commissie Chronisch Zieken
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
OR	Odds Ratio
PGO	Periodiek Geneeskundig Onderzoek
RR	Relatief Risico
Spirometer	Apparaat dat door longarts gebruikt wordt om de longfunctie te bepalen
STG	Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg
StiVoRo	Stichting Volksgezondheid en Roken
VTV	Volksgezondheid Toekomst Verkenning
WHO	Wereld Gezondheids Organisatie

1 Inleiding

Chronische ziekten staan in toenemende mate in de belangstelling in onze samenleving. Dit is een direct gevolg van de stijging van het aantal chronisch zieken in de bevolking en de voorspellingen hieromtrent voor de komende decennia¹. Deze sterke toename is deels toe te schrijven aan het veranderende ziektepatroon in de Nederlandse bevolking, maar ook de vergrijzing speelt hierbij een belangrijke rol.

CARA is een verzamelnaam voor een aantal chronische luchtwegaandoeningen waarvoor bovenstaande ontwikkelingen zeker gelden. Chronische specifieke luchtwegaandoeningen (CARA) komen zeer vaak voor. Geschat wordt dat momenteel zo'n 10% van de Nederlandse bevolking in meer of mindere mate CARA heeft. Volgens de recent verschenen Volksgezondheid Toekomst Verkenning van het RIVM behoort CARA tot de 10 meest voorkomende aandoeningen in Nederland. Uit het beschikbare cijfermateriaal (vooral sterfte-cijfers) valt ook af te leiden dat het aantal personen met CARA de afgelopen decennia is toegenomen en dat deze trend zich in de toekomst zal doorzetten¹.

Mede als gevolg van deze epidemiologische ontwikkelingen is de belangstelling voor en daarmee de omvang van het CARA-onderzoek toegenomen. Er is de afgelopen 10 jaar dan ook sprake geweest van een belangrijke vooruitgang in de inzichten betreffende de etiologie en de behandeling van CARA. Ten gevolge van deze snelle ontwikkelingen in de wetenschappelijke kennis ontstaat er een behoefte, bij beleidsmakers en andere niet direct betrokkenen, aan overzichten waarin deze ontwikkelingen worden samengevat. In dit rapport wordt een overzicht gegeven van de actuele stand van zaken omtrent de etiologie en mogelijke determinanten van CARA en de hieruit voortvloeiende theoretische mogelijkheden voor preventie. Het gaat hierbij niet alleen om de (on)mogelijkheden voor primaire preventie maar ook om de mogelijkheden voor secundaire en tertiaire preventie. De nadruk ligt bij dit alles op de rol van *leefstijlfactoren* (in dit rapport met name roken, voeding en lichamelijke activiteit) bij het ontstaan en het beloop van CARA.

Na de inleiding wordt in hoofdstuk 2 een kort overzicht gegeven van het ziektebeeld CARA. Definitie, diagnose, symptomatologie, beloop, behandeling en epidemiologie van CARA worden besproken. In dit hoofdstuk wordt aangesloten bij de bijdrage over CARA in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning². In hoofdstuk 3 wordt ingegaan op de ontstaanswijze van CARA en de factoren die daarbij een rol spelen. In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op de mogelijkheden voor preventie van CARA en het huidige beleid op dit terrein. Tenslotte worden op basis hiervan enkele aanbevelingen gedaan die de rol van leefstijlfactoren bij de preventie van CARA betreffen.

Dit rapport is voornamelijk gebaseerd op een literatuuronderzoek dat is uitgevoerd in het MedLine bestand vanaf het jaar 1990. Hierbij is vooral gezocht naar overzichtsartikelen (reviews en meta-analyses) over CARA met als belangrijkste trefwoorden etiologie, determinanten en preventie.

In de tekst van dit rapport wordt zoveel mogelijk de verkoepelende term CARA te gebruiken. In een aantal gevallen wordt toch onderscheid gemaakt tussen astma, chronische bronchitis en emfyseem, omdat de opzet van (met name buitenlands) onderzoek danwel het bestaan van verschillen tussen de drie uitingsvormen van CARA hierom vroeg.

2 Beschrijving van CARA

2.1 Definitie

CARA is een verzamelnaam voor een drietal chronische aandoeningen van de luchtwegen: astma bronchiale (kortweg astma) chronische bronchitis en emfyseem. Binnen de ICD-9 worden deze aandoeningen gerangschikt onder de chronische obstructieve longziekten en verwante aandoeningen (ICD code 490-496). In de onderstaande tabel staan de belangrijkste subgroepen vermeld die worden onderscheiden^{3,4}.

Tabel 2.1: Classificatie van chronische obstructieve longziekten en verwante aandoeningen volgens de ICD-9⁴

Code	Omschrijving
490	Bronchitis, niet nader gespecificeerd als acuut of chronisch
491	Chronische bronchitis
491.0	'Simple' chronische bronchitis
491.1	Mucopurulente chronische bronchitis
491.2	Obstructieve chronische bronchitis
491.8	Chronische bronchitis andere vormen
491.9	Chronische bronchitis niet nader gespecificeerd
492	Emfyseem
493	Astma
493.0	Extrinsiek astma
493.1	Intrinsiek astma
493.9	Astma niet nader gespecificeerd
494	Bronchiëctasieën
495	Extrinsieke allergische alveolitis
496	Chronische luchtwegobstructies niet elders geassocieerd

In de tiende revisie (ICD-10)⁵, die waarschijnlijk pas in 1995 of 1996 algemeen gebruikt gaat worden, zal de codering van CARA op een beperkt aantal punten veranderen. Veranderingen betreffen vooral het herschikken van categorieën en sub-categorieën van met name chronische bronchitis, echter zonder de inhoud van sub-categorieën te wijzigen.

Vanwege de sterke mate van overlap in symptomatologie tussen de drie aandoeningen is in 1959 door Fletcher voorgesteld om de overkoepelende term 'chronic non-specific lung disease' (CNSLD) te hanteren. In Nederland heeft dit er toe geleid dat vanaf 1961 de overeenkomstige term 'CARA' wordt gebruikt⁶. Internationaal is de term CNSLD niet aangeslagen en wordt veelal een onderscheid gemaakt tussen 'asthma' en 'chronic obstructive pulmonary disease (COPD)'. Deze laatste groep omvat de overige chronische obstructieve longziekten, met name chronische bronchitis en

emfyseem⁷. Het zal duidelijk zijn dat het gebruik van verschillende definities tot verwarring leidt en het CARA-onderzoek bemoeilijkt. Het komt echter voort uit nog immer onopgeloste meningsverschillen ten aanzien van de etiologie van CARA (zie *hoofdstuk 3*).

2.2 Diagnose

Voor het vaststellen en vergelijken van het vóórkomen van CARA op bevolkingsniveau wordt een internationale standaardvragenlijst gehanteerd⁸. Vanwege de grote overlap die er bestaat in de symptomen van astma, chronische bronchitis en emfyseem wordt door veel onderzoekers het gebruik van een gedifferentieerde diagnose afgeraden. In plaats daarvan wordt aanbevolen om de CARA-patiënt op een aantal punten nader te karakteriseren^{3,9}. Belangrijk zijn hierbij vooral leeftijd, geslacht, (familie)-anamnese, longfunctie, mate van allergie en bronchiale hyperreactiviteit (zie *paragraaf 3.1*), ernst en mate van reversibiliteit van de luchtwegobstructie en aanwezige complicaties.

Het stellen van de diagnose op individueel niveau in de huisartsenpraktijk gebeurt aan de hand van internationaal gehanteerde diagnosecriteria voor de eerste-lijnsgezondheidszorg¹⁰. Door de huisarts wordt vaak wel onderscheid gemaakt tussen astma, chronische bronchitis en emfyseem. De huisarts-diagnose wordt gesteld aan de hand van anamnese, lichamelijk onderzoek en (soms) longfunctie-onderzoek met behulp van een piekstroommeter. Een meer nauwkeurige diagnose kan door de specialist worden gesteld met behulp van een huidtest (allergie), een histamine provocatietest (hyperreactiviteit) en longfunctie-onderzoek met behulp van een spirometer (ernst en reversibiliteit van luchtwegobstructie).

2.3 Symptomatologie

De drie ziektebeelden worden gekenmerkt door het in wisselende mate optreden van klachten zoals kortademigheid, hoesten en opgeven van slijm. Deze klachten treden aanvalsgewijs en/of bij inspanning op, voor elk van de ziektebeelden in verschillende mate. Ze worden veroorzaakt door de voor CARA kenmerkende luchtwegobstructie (zie ook *paragraaf 3.1*)

Astma wordt gekenmerkt door aanvallen van kortademigheid en piepen, afgewisseld met klachtenvrije perioden. Van luchtwegvernaauwing is alleen sprake tijdens een aanval (reversibel). Hoesten en het opgeven van slijm zijn symptomen die bij de astma-patiënt minder prominent aanwezig zijn. Kenmerkend voor een patiënt met *chronische bronchitis* is de chronische hoest en het opgeven van slijm. Kortademigheidsklachten komen minder vaak voor, maar kunnen op oudere leeftijd

geleidelijk toenemen. *Emfyseem* is een aandoening van de luchtwegen die wordt gekenmerkt door klachten over kortademigheid bij geringe inspanning of in rust. Aanvalsgewijze kortademigheid, hoesten en opgeven van sputum staan meer op de achtergrond. Bij emfyseem en, in mindere mate, bij chronische bronchitis, heeft de aanwezige de luchtwegobstructie een meer chronisch karakter gekregen.

CARA komt op alle leeftijden voor. In het algemeen ziet men astma echter vaker bij kinderen en jong volwassenen, terwijl chronische bronchitis en emfyseem vooral bij ouderen worden geconstateerd.

2.4 Beloop

Exacerbaties (plotselinge verergering) en remissie van de symptomen zijn kenmerkend voor het beloop van CARA. Typisch is ook de grote variabiliteit zowel tussen verschillende patiënten als binnen een patiënt in het beloop van de ziekte^{11,12}.

Over het lange termijn beloop van *astma* bestaat nog veel onduidelijkheid. Er lijkt vaak geen sprake van een progressief verloop van de ziekte. Bij een aanzienlijk deel (30-50%) van de kinderen met astma verdwijnen de symptomen zelfs in de loop der jaren. Dit houdt echter niet in dat er ook sprake is van genezing. Bij een deel van de kinderen is er waarschijnlijk sprake van een asymptomatisch verloop van de ziekte, die zich op latere leeftijd opnieuw manifesteert^{13,14,15,16}. Bij een aanzienlijk deel van de astma-patiënten ontstaan op latere leeftijd symptomen van chronische bronchitis of emfyseem¹⁷. Bij *chronische bronchitis* en *emfyseem* verslechtert de longfunctie vaak tijdens het beloop van de ziekte. Ook ontstaan er meer irreversibele longfunctiestoornissen. Van ernstige chronische bronchitis als uiting van CARA is bekend dat het op den duur kan overgaan in emfyseem¹⁸. In het algemeen ontbreekt betrouwbare kwantitatieve informatie betreffende remissies en overgangen in uitingsvormen van CARA. Ook zijn betrouwbare uitspraken omtrent effecten van CARA op de levensverwachting niet mogelijk op basis van de huidige literatuur.

Frequent voorkomende *complicaties* bij CARA-patiënten zijn virale en bacteriële luchtweginfecties en bijwerkingen van medicijnen. Een klein aantal patiënten is op den duur niet meer in staat tot het verrichten van normale lichamelijke inspanning door gebrek aan zuurstof (respiratoire insufficiëntie/cor pulmonale). Bij patiënten met ernstige chronische bronchitis of emfyseem is de voedingstoestand vaak sub-optimaal^{19,20}.

Uit onderzoek van de afgelopen jaren komt naar voren dat de diverse uitingsvormen van CARA niet alleen de lichamelijke component van 'kwaliteit van leven' ongunstig beïnvloedt. CARA blijkt ook een negatieve invloed

te hebben op psychische en sociale aspecten van de kwaliteit van leven. Gevoelens van angst, depressiviteit en eenzaamheid komen vaak voor bij CARA-patiënten^{3,21}.

2.5 Behandeling

De behandeling van CARA is enerzijds gericht op het zoveel mogelijk voorkómen van perioden met klachten en anderzijds op het verminderen van klachten die tòch ontstaan.

Bevordering van zelfzorg door middel van voorlichting en educatie vormt een centraal onderdeel in de behandeling van CARA-patiënten^{3,21}. Bij voorkómen van klachtenepisodes is voorlichting over het *eliminieren en reduceren van blootstelling* aan factoren waarvoor de patiënt gevoelig is van groot belang. Belangrijkste factor is hier zonder meer roken. De mogelijkheden op dit gebied komen in *hoofdstuk 3 en 4* meer uitgebreid aan bod. Dit geldt ook voor de rol die *lichamelijke activiteit* (en fysiotherapie) en *voeding* kunnen spelen bij de behandeling van CARA-patiënten.

Medicamenteuze therapie richt zich veel meer op het verlichten van eenmaal ontstane klachten. Naast medicijnen ter voorkóming van een allergische reactie (cromoglycaat en corticosteroiden) en ontstekingsremmende medicijnen (corticosteroiden), worden luchtwegverwijders (β_2 -sympatico-mimetica, anticholinergica, theofyllinepreparaten) veel gebruikt^{22,23}. In de praktijk wordt vaak met een combinatie van meerdere medicamenten gewerkt. Bij het optreden van exacerbaties worden (orale) ontstekingsremmers eventueel in combinatie met antibiotica geadviseerd. Antibiotica worden natuurlijk alleen (en dan nog niet eens altijd) gebruikt indien er sprake is van bacteriële luchtweginfecties²⁴. Om exacerbaties en complicaties door luchtweginfecties te voorkómen is het van belang dat *vaccinatieprogramma's* op kinderleeftijd volledig worden uitgevoerd. Voor alle CARA-patiënten geldt al enige jaren een vaccinatie-advies voor influenza²⁵.

2.6 Epidemiologische gegevens

2.6.1 Prevalentie

Uit de gegevens van de Continue Morbiditeits Registratie (CMR-)Nijmegen^a kan worden afgeleid, dat in de periode 1987-1991 van elke 1.000 personen in de Nederlandse bevolking er 36 bij de huisarts

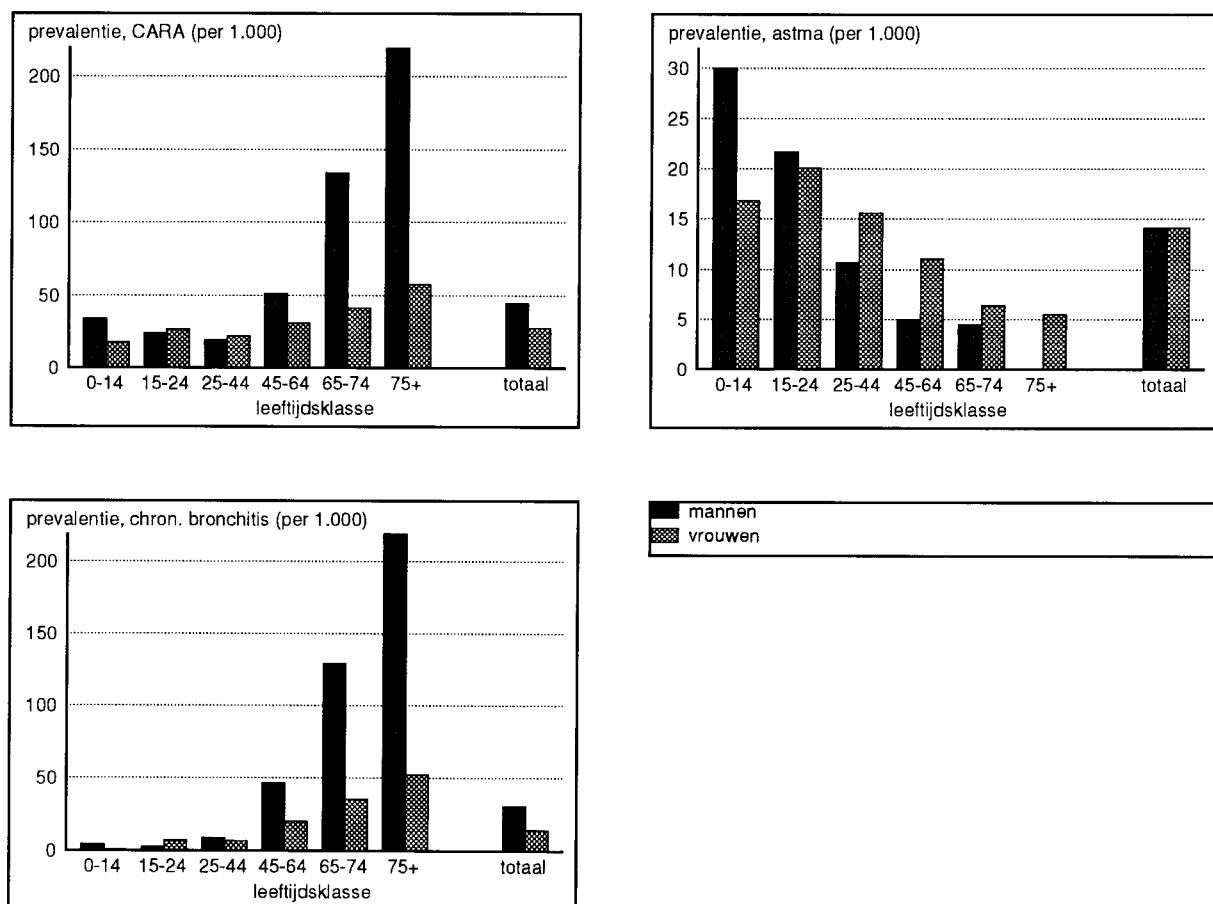
^a Huisartsenregistratie met een totale omvang van ca. 12.000 personen afkomstig uit 4 praktijkpopulaties. Bestaat al sinds 1972.

bekend waren met CARA. Absoluut gezien betreft het circa 543.300 personen. De prevalentie bij mannen is 1,6 maal zo hoog als de prevalentie bij vrouwen. Bij vrouwen neemt CARA geleidelijk toe met de leeftijd. Bij mannen heeft de prevalentie een J-vormig verloop: de jonge maar vooral de oudere leeftijdsklassen hebben een hoge prevalentie (figuur 2.1).

De prevalentie van *astma* is globaal genomen het grootst in de jongere leeftijdsklassen en neemt geleidelijk af met de leeftijd. Dit is het duidelijkst waarneembaar bij mannen. De totale prevalentie van astma is circa 14,1 per 1.000 personen. Het geslachtsverschil is minimaal.

Voor *chronische bronchitis* (inclusief emfyseem) daarentegen neemt de prevalentie juist toe met de leeftijd, zowel bij mannen als vrouwen. De aandoening wordt onder mannen 2,2 maal vaker vastgesteld dan onder vrouwen.

Figuur 2.1: Prevalentie van CARA, astma en chronische bronchitis (inclusief emfyseem) gebaseerd op gegevens van de CMR-Nijmegen (1987-1991) en gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990. Bron: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, 1993²



Op basis van bevolkingsonderzoek onder 15-64 jarigen^{26,27} uit de jaren zestig en zeventig, en recenter onderzoek onder 5-14 jarigen²⁸ is een prevalentie van CARA berekend die zeer globaal, afhankelijk van leeftijd en geslacht, een factor 2-10 groter is dan de prevalentie die gevonden wordt in huisartsregistraties. Uit dergelijk bevolkingsonderzoek wordt, afhankelijk van de keuze van de bron, het aantal patiënten tot 65 jaar met CARA op 950.000-1.100.000 geschat³. Dit komt overeen met 8% van de bevolking onder de 65 jaar. Er zijn geen betrouwbare epidemiologische gegevens uit bevolkingsonderzoek over de prevalentie van CARA vanaf 65-jarige leeftijd.

Onderzoek van het Instituut voor Psychologisch Marktonderzoek komt zelfs op een prevalentie van 20% voor CARA-achtige klachten²⁹. Hierbij werd echter uitgegaan van zelfrapportage en is dus een andere (ruimere) definitie van CARA gehanteerd. Verschillen in de onderzoekspopulatie (aselecte steekproef versus bezoekers van de huisarts) en verschillen in de gehanteerde diagnosecriteria (meer standaardisering bij bevolkingsonderzoek) vormen een mogelijke verklaring voor de gevonden verschillen tussen enerzijds gegevens uit huisartsenregistraties en anderzijds bevolkingsonderzoek. Redelijk vergelijkbaar onderzoek uit diverse landen laat grote internationale verschillen in de prevalentie van CARA zien^{30,42}. Nederland neemt hierbij een tussenpositie in.

Trendgegevens over de prevalentie van CARA in Nederland zijn schaars. Gegevens van de CMR-Nijmegen wijzen in de richting van een stabiele gestandaardiseerde prevalentie van chronische bronchitis (inclusief emfyseem) in de periode 1971-1989³¹. Ten aanzien van trends in de gestandaardiseerde prevalentie van astma, lijkt op basis van de CMR-Nijmegen in de periode 1971-1989 sprake te zijn van een stijging (verdubbeling)³¹, die ook in andere landen is waargenomen^{32,33,42}, soms ook ten aanzien van de prevalentie van chronische bronchitis en emfyseem¹⁸.

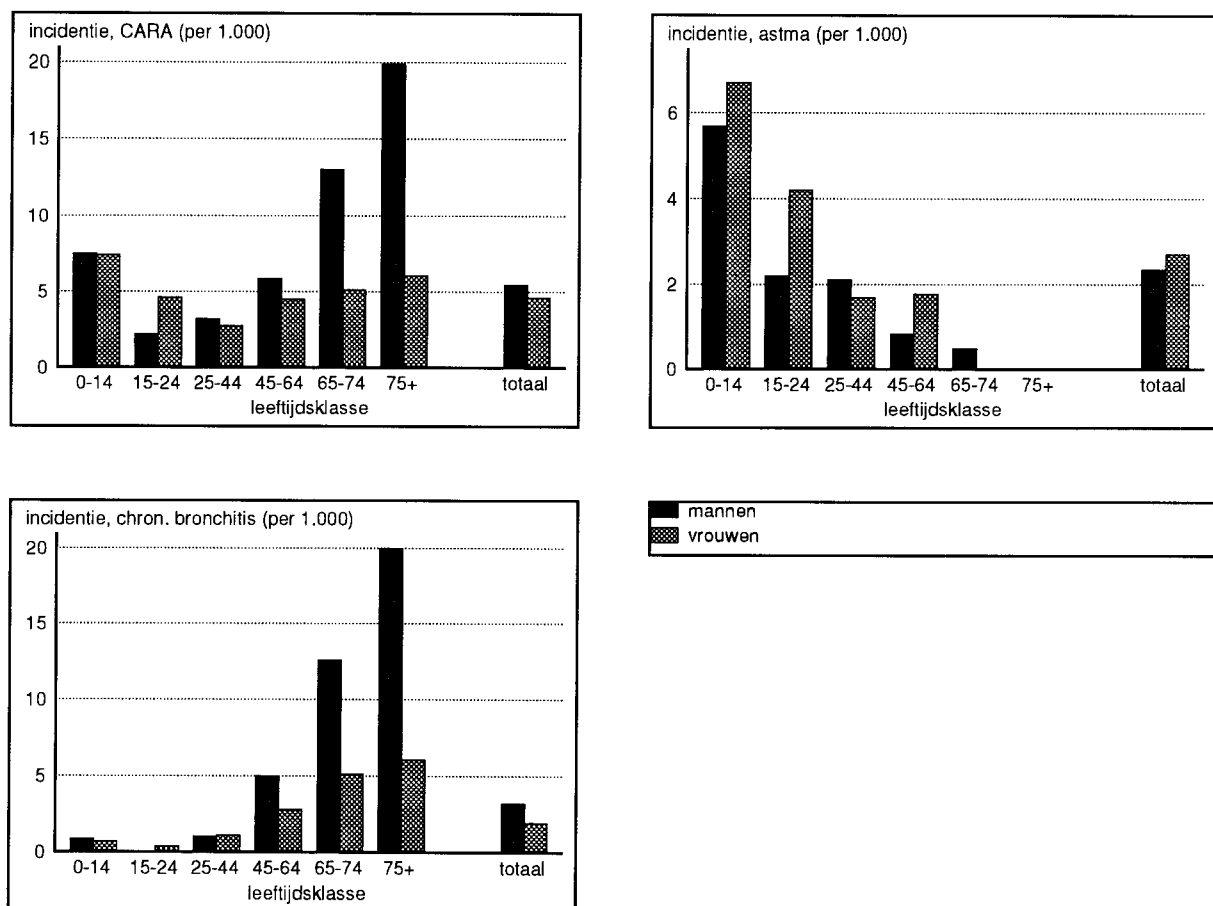
2.6.2 Incidentie

Gegevens uit bevolkingsonderzoek over de incidentie van CARA in de Nederlandse bevolking ontbreken. Dit heeft alles te maken met het chronische karakter en het sluipend verloop van de ziekte. Er zijn wel gegevens uit morbiditeitsregistraties in de huisartsenpraktijk. *Figuur 2.2* geeft de incidentie van CARA in de periode 1987-1991 volgens gegevens van de CMR-Nijmegen. Aan de hand van deze gegevens wordt geschat dat er jaarlijks in Nederland zo'n 38.000 nieuwe gevallen van astma en 38.000 nieuwe gevallen van chronische bronchitis bij komen (bevolking van 1990 als standaard). Globaal genomen volgt de leeftijds- en geslachtsspecifieke incidentie van astma en chronische bronchitis (inclusief emfyseem) hetzelfde patroon als dat van de prevalentie. Het is onduidelijk in hoeverre de

gevonden geslachtsverschillen in de incidentie van CARA berusten op verschillen in endogene factoren. Ook exogene factoren (bijv. roken bij chronische bronchitis/emfyseem) zouden een deel van dit verschil kunnen verklaren. Ook voor de toename van de incidentie van chronische bronchitis/emfyseem met de leeftijd geldt dat hier zowel endogene (verouderingsprocessen) als exogene (roken) factoren een rol kunnen spelen.

Figuur 2.2: Incidentie van CARA, astma en chronische bronchitis (inclusief emfyseem) gebaseerd op de CMR-Nijmegen (1987-1991) en gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990.

Bron: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, 1993²

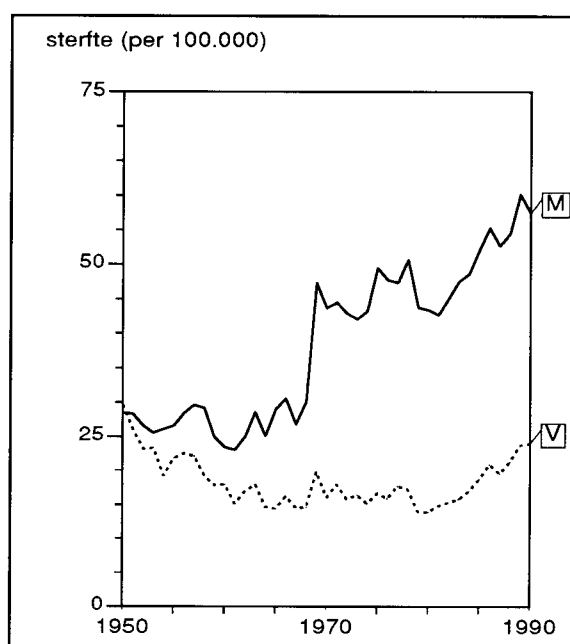


Trendgegevens van de CMR-Nijmegen laten een stabiele incidentie van astma en chronische bronchitis (inclusief emfyseem) zien over de periode 1971-1989³¹. In buitenlands onderzoek wordt een lichte stijging in de incidentie van astma gerapporteerd in de periode 1964-1983³⁴. De stijging bleek zich vooral in de jongste leeftijdsgroepen voor te doen.

2.6.3 Sterfte

CARA blijkt in 1990 bij mannen voor 6,4% en bij vrouwen voor 2,9% als primaire doodsoorzaak te hebben bijgedragen aan de totale sterfte in Nederland^b. In de periode 1950-1990 is de totale gestandaardiseerde sterfte aan CARA in Nederland, net zoals in andere landen, toegenomen. Dit geldt vooral bij mannen (zie figuur 2.3)^{18,35,36,42}.

*Figuur 2.3: Sterfte aan CARA naar geslacht in de periode 1950-1990; gebaseerd op CBS-doodsoorzakenstatistiek en gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990.
Bron: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, 1993²*



Uit leeftijdsspecifieke sterftecijfers valt op te maken dat de sterfte aan CARA onder mannen ouder dan 75 jaar nog steeds toeneemt, terwijl de sterfte in leeftijdsgroep van 65-74 jarigen sinds eind jaren zestig hetzelfde is gebleven. Vanaf 1980 is voor vrouwen vanaf 65-jarige leeftijd een stijging in de sterfte waarneembaar, hetgeen ook beschreven is door anderen³⁷. In de jongere leeftijdsklassen is de sterfte te gering om trends hierin te kunnen ontdekken.

^b Omdat een groot deel van de sterfte aan CARA wordt gerubriceerd onder 'overige chronische luchtwegobstructies' (code 496) wordt hier geen onderscheid gemaakt tussen sterfte aan astma en chronische bronchitis/emfyseem. Deze twee categorieën namen in 1990 resp. 4,5% en 45% van de CARA-sterfte voor hun rekening.

Het sterftepatroon lijkt een afspiegeling te vormen van het rookgedrag van de verschillende geboortecohorten gedurende de afgelopen eeuw. Bij de interpretatie van deze gegevens is echter voorzichtigheid geboden, omdat de aangifte en codering van sterfte aan aandoeningen van de luchtwegen vaak niet zonder problemen verloopt³⁸. Dit heeft ondermeer te maken met het feit dat CARA vaak als secundaire doodsoorzaak aanwezig is en dat de registratie-procedure vooral gericht is op het verkrijgen van informatie over de primaire doodsoorzaak.

3 Etiologie en determinanten

3.1 Etiologie

Er zijn diverse factoren die met het ontstaan van CARA in verband worden gebracht.

Vroeger zocht men de oorzaak vaak in òfwel exogene òfwel endogene factoren. Tegenwoordig wordt aangenomen dat het ziektebeeld het gevolg is van zowel exogene als endogene determinanten. Volgens de zogenaamde '*Nederlandse hypothese*', die in 1961 voor het eerst werd voorgesteld^{39,40}, en in 1991 werd herzien⁹, zou CARA ontstaan bij personen met een endogeen bepaalde overgevoeligheid van de luchtwegen, wanneer zij in een bepaalde mate worden blootgesteld aan exogene determinanten. Astma, chronische bronchitis en emfyseem worden in deze hypothese beschouwd als verschillende verschijningsvormen van één ziekte, met diffuse luchtwegvernauwing als gemeenschappelijk kenmerk. Hoewel deze hypothese in de loop der jaren in brede kring acceptatie ondervond, bestaat nog altijd een levendige discussie over de vraag of er sprake is van één gemeenschappelijk onderliggend etiologisch proces. Sommigen menen dat overgevoeligheid van de luchtwegen bij chronische bronchitis/emfyseem ook door alleen exogene factoren, zoals roken, kan ontstaan en erkennen alleen bij astma een duidelijke endogene (erfelijke) component^{41,42}. De discussie over het gebruik van de overkoepelende term CARA lijkt momenteel zelfs enigszins toe te nemen^{43,44}.

Er kunnen twee vormen van overgevoeligheid van de luchtwegen worden onderscheiden: *allergie* en *bronchiale hyperreactiviteit* (BHR of specifieke hyperreactiviteit). Bij een allergie is er sprake van een bovenmatige reactie van het immuunsysteem op allergene stoffen zoals huisstof of graspollen. Bij BHR is er een toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen voor niet-allergene en/of fysische prikkels. Bij astma-patiënten staat de allergische overgevoeligheid in het algemeen meer op de voorgrond. Bij patiënten met chronische bronchitis/emfyseem lijkt er vaker sprake te zijn van specifieke hyperreactiviteit. Leeftijd en geslacht hebben een duidelijke invloed op het tot uiting komen van beide vormen van overgevoeligheid⁴⁵.

Bij personen met allergie en/of BHR geeft het contact met exogene determinanten via allerlei immunologische en biochemische reacties aanleiding tot:

- acute samentrekking van het gladde spierweefsel in de luchtwegen (bronchospasmen) en/of,
- zwellingen (oedeem) van het slijmvlies van de luchtwegen (als gevolg van ontsteking) en/of,
- toename van de slijmsecretie door de luchtwegen (eveneens als gevolg van ontsteking) en/of,
- het verlies aan elasticiteit van de longen.

Op hun beurt leiden alle bovenstaande processen weer tot de voor CARA zo kenmerkende luchtwegvernauwing.

3.2 Determinanten

3.2.1 Overzicht determinanten

Tabel 3.1 geeft een overzicht van alle exogene en endogene factoren die momenteel als mogelijke determinanten van astma worden beschouwd. Tabel 3.2 doet hetzelfde voor de ziektebeelden chronische bronchitis en emfyseem. Er is gekozen voor twee aparte tabellen omdat veel van de (inter)nationale literatuur over determinanten van CARA betrekking heeft op ófwel astma ófwel chronische bronchitis plus emfyseem (COPD). Als in de begeleidende tekst de overkoepelende term CARA gehanteerd, dan betekent dit dat er geen sprake is van duidelijk verschillende effecten van een bepaalde determinant op ontwikkeling of beloop van astma dan wel chronische bronchitis en emfyseem.

De nadruk ligt in dit rapport, zoals al eerder gezegd, op de leefstijlfactoren. Deze worden in paragraaf 3.2.2 apart besproken. De overige determinanten worden in deze paragraaf kort beschreven. De volgorde waarin de diverse determinanten worden besproken hoeft niet de volgorde van belangrijkheid te zijn. Er is voor een vast stramien gekozen dat in alle rapportages van het Focal Point Preventie Chronische Ziekten is gehanteerd.

Endogene factoren

Aan de betrokkenheid van *erfelijke factoren* bij het ontstaan van CARA wordt steeds minder getwijfeld. Om welke factoren het gaat en welke rol zij spelen is echter nog lang niet opgehelderd^{18,46,47}. Familie- en tweelingstudies zijn vooral voor astma uitgevoerd en geven een duidelijke clustering aan van deze ziekte binnen families⁴⁷. Dold *et al* vonden in onderzoek bij 9-11 jarigen een odds ratio van 2,6 en 5,2 wanneer respectievelijk één dan wel beide ouders astma rapporteerden⁴⁸. Vergelijkbare odds ratio's werden ook in andere studies gevonden⁴⁹. Uit familie-studies blijkt ook dat de kans op atopie (allergische constitutie) voor een kind van atopische ouders sterk verhoogd is^{50,51}. Het niveau van IgE in het serum, een indicator voor de mate van allergie, blijkt eveneens een sterke genetische component te hebben. Er komen steeds meer aanwijzingen dat erfelijke factoren ook een rol spelen in het ontstaan van BHR^{45,47,52}. Tenslotte is bekend dat mensen met een homozygote vorm van alfa-1-antitrypsine deficiëntie, zeker als het rokers betreft, een zeer sterk verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van emfyseem^{18,50,53}.

Tabel 3.1: Overzicht van de determinanten van astma

	Effect (+/-) ¹	Invloed op etiologie/ beloop	Bewijslast ²	Relatief ³ risico (95%-BI)	Referentie relatief risico
Endogene factoren					
Erfelijke factoren	+	etiologie	++	2,4-5,2 ⁴	48,49
Allergie	+	etiologie	++	0,6-9,2 ⁴	45
	+	beloop	+	n.a.	
Aspecifieke hyperreactiviteit	+	etiologie	+	n.a.	
	+	beloop	++	n.a.	
Vroeggeboorte	+	etiologie	+	3,2 ⁴	61
Exogene factoren					
<i>Fysieke factoren</i>					
<i>Chemisch</i>					
<i>Luchtverontreiniging</i>					
-werkplek	+	etiologie	++	n.a.	
	+	beloop	++	n.a.	
-in huis (NO ₂)	+	etiologie	a	n.a.	
	+	beloop	+	n.a.	
-buitenlucht	+	etiologie	a	n.a.	
	+	beloop ⁵	++	n.a.	
Passief roken	+	etiologie	++	1,1-6 ⁶	49,92,93
	+	beloop ⁵	+	n.a.	
<i>Biotisch</i>					
Virussen	+	etiologie	+	n.a.	
	+	beloop ⁵	++	n.a.	
Allergenen ⁷	+	etiologie	++	4,8 ⁸	75
	+	beloop ⁵	++	n.a.	
Bacteriën	+	beloop ⁵	+	n.a.	
<i>Fysisch</i>					
Kou, mist	+	beloop ⁵	++	n.a.	
<i>Sociale factoren</i>					
SES	-	etiologie	+	n.a.	
Psycho-sociale factoren	+	beloop ⁵	++	n.a.	
<i>Leefstijlfactoren</i>					
Roken	+	beloop	+	n.a.	
Voeding	+/- ⁸	etiologie	a	n.a.	
-additieven	+	beloop ⁵	a	n.a.	
Lichamelijke activiteit	+	beloop	+	n.a.	

¹ + is risicoverhogend; - is risicoverlagend.

² ++ = bewijslast is overtuigend; + = nog geen consensus bereikt maar sterke aanwijzingen; a = er zijn aanwijzingen.

³ n.a.= geen relatief risico bekend. Alle relatieve risico's hebben betrekking op incidentie tenzij anders aangegeven.

⁴ betreft een odds ratio (case-control of cross-sectioneel onderzoek).

⁵ betreft acute effecten (exacerbaties).

⁶ betreft een odds ratio en een relatief risico.

⁷ betreft met name huisstofmijt, stuifmeel en pollen.

⁸ zowel positieve als negatieve associaties met verschillende aspecten van de determinant bekend.

Tabel 3.2: Overzicht van de determinanten van chronische bronchitis/emfyseem

	Effect (+/-) ¹	Invloed op etiologie/ beloop	Bewijslast ²	Relatief ³ risico (95%-BI)	Referentie relatief risico
Endogene factoren⁴					
Erfelijke factoren					
<i>Alfa-1-antitrypsine deficiëntie</i>	+	etiologie	++	n.a.	
Aspecifieke hyperreactiviteit	+	etiologie	+	n.a.	
	+	beloop	++	n.a.	
Astma op jeugdige leeftijd	+	etiologie	+	n.a.	
Veroudering	+	etiologie	a	n.a.	
Exogene factoren					
Fysieke factoren					
<i>Chemisch</i>					
Luchtverontreiniging					
- werkplek	+	etiologie	++	1,4-1,8	64
	+	beloop	++	n.a.	
- buitenlucht	+	etiologie	a	n.a.	
	+	beloop ⁴	++	n.a.	
Passief roken	+	etiologie	a	n.a.	
	+	beloop ⁴	++	n.a.	
<i>Biotisch</i>					
Virussen					
	+	etiologie	+	n.a.	
	+	beloop ⁴	++	n.a.	
Bacteriën	+	beloop ⁴	+	n.a.	
<i>Fysisch</i>					
Kou, mist	+	beloop ⁴	++	n.a.	
Sociale factoren					
SES	-	etiologie	+	n.a.	
Psycho-sociale factoren	+	beloop ⁴	++	n.a.	
Leefstijlfactoren					
Roken					
	+	etiologie	++	5-11	64,86
	+	beloop	++	10-16 ⁵	65,81,87,88
Voeding	-/+ ⁶	etiologie	a	n.a.	
- Supplementen	+	beloop	+	n.a.	
Lichamelijke activiteit	++	beloop	+	n.a.	

¹ + is risicoverhogend; - is risicoverlagend.

² ++ = bewijslast is overtuigend; + = nog geen consensus bereikt maar sterke aanwijzingen; a = er zijn aanwijzingen.

³ Alle relatieve risico's hebben betrekking op incidentie tenzij anders aangegeven. n.a.= geen relatief risico bekend.

⁴ betreft acute effecten (exacerbaties).

⁵ risico op sterfte.

⁶ zowel positieve als negatieve associaties met verschillende aspecten van de determinant bekend.

Allergie en BHR zijn belangrijke kenmerken (zie *paragraaf 3.1*) van CARA, maar worden ook beschouwd als risicofactoren voor het ontwikkelen van CARA. Een relatie tussen een allergische constitutie (atopie) en het ontstaan van astma is reeds in veel studies beschreven^{42,49,54,55,56}. Uit een review van studies waarin de relatie tussen een positieve huidtest en het vóórkomen van astma (verhoogde BHR) bekeken werden bleek dat odds ratio's voor kinderen van 1,5-9,2 varieerden⁴⁵. Bij volwassenen lagen de odds ratio's tussen de 0,6 en 2,6. Door Burrows werd tevens een dosis-respons relatie gevonden tussen serumniveaus van IgE en de kans op astma⁵⁷. Voor BHR worden de aanwijzingen voor een relatie met het ontstaan van zowel astma als chronische bronchitis en emfyseem ook steeds duidelijker^{9,45}. De ernst van de aanwezige allergie lijkt ook van invloed op het beloop van astma^{58,59} hoewel over de effecten op de prognose op lange termijn nog twijfels bestaan⁴⁵. De mate van BHR is voor de prognose van zowel astma als chronische bronchitis/emfyseem een belangrijke determinant^{13,59,60}. De mate van BHR beïnvloedt de frequentie en ernst van de exacerbaties, maar heeft ook effecten op de lange termijn (afname van de longfunctie).

Het doormaken van *astma op jeugdige leeftijd* vormt op zichzelf ook een risicofactor voor het ontwikkelen van chronische bronchitis/emfyseem. Er zijn aanwijzingen uit longitudinaal onderzoek dat luchtwegklachten tijdens de jeugd samenhangen met een snellere vermindering van de longfunctie en het optreden van chronische bronchitis en emfyseem op latere leeftijd^{11,17}.

De prevalentie van chronische bronchitis en emfyseem neemt sterk toe met de leeftijd. Bij sommige (emfyseem)-patiënten is er mogelijk sprake van een abnormaal *verouderings*proces, waarbij in versneld tempo verlies aan elasticiteit van de longen en verslapping van het longweefsel optreedt¹⁸. Daarnaast speelt de cumulatie van de blootstelling aan exogene factoren, zoals roken, gedurende het leven natuurlijk ook een rol bij de toename van chronische bronchitis/emfyseem met de leeftijd.

Tenslotte bestaan er diverse aanwijzingen dat een laag *geboortegewicht* en *vroeggeboorte* de kans op het ontstaan van astma verhogen^{47,56,61,62}. Mogelijk spelen afwijkingen in de (ontwikkeling van) de longfunctie van vroeggeborenen een rol of leidt de beademing die plaats vindt bij vroeggeborenen tot beschadiging van de luchtwegen.

Exogene factoren

Van de exogene (niet leefstijl-gebonden) factoren is *luchtverontreiniging* een belangrijke determinant van CARA. Het gaat hierbij zeker niet alleen de buitenlucht, maar ook om de kwaliteit van de binnenlucht op de werkplek, in huis en op school.

Van luchtverontreiniging op de *werkplek* is bekend dat het een rol speelt in het ontstaan van CARA. Van een groot aantal stoffen, met allergene of irriterende eigenschappen, wordt beschreven

dat ze het zogenaamde beroepsastma kunnen veroorzaken of industriële bronchitis^{63,136}. In een longitudinaal Nederlands onderzoek werd een relatief risico van 1,4 (na 25 jaar follow-up) gevonden voor het ontstaan van CARA voor mannen in de leeftijd van 40-59 jaar die tijdens het werk gewoonlijk aan stof, gassen of dampen waren blootgesteld^{64,65}. Voor zogenaamde 'blauwe boorden werkers' was het relatief risico 1,8 in vergelijking met 'witte boorden werkers'. Mede op basis van deze resultaten werd geschat dat de bijdrage van allerlei blootstellingen op het werk aan het vóórkomen van CARA (in dit geval vooral chronische bronchitis/emfyseem) 10-30% bedraagt⁶⁶. Bij CARA-patiënten leidt blootstelling tijdens werk aan prikkelende stoffen of gassen tot exacerbaties en wordt het beloop van de ziekte negatief beïnvloed^{11,18}.

Op *scholen* en in *huis* zijn de huisstofmijt (*zie allergenen*) en passief roken (*zie roken*) de belangrijkste factoren die van invloed zijn voor de ontwikkeling en het beloop van CARA. Daarnaast kan NO₂ in de binnenlucht mogelijk een rol spelen bij ontstaan en beloop CARA. NO₂ is een gas met oxiderende werking, dat bij hoge concentraties het longweefsel ernstig kan beschadigen⁷². In huis kunnen hoge concentraties NO₂ ontstaan ten gevolge van o.a. afvoerloze geisers. Bij astma-patiënten kunnen dergelijke NO₂-concentraties aanleiding geven tot exacerbaties⁶⁷. Tot nu toe zijn in een beperkt aantal studies effecten aangetoond op de ontwikkeling van de longfunctie bij kinderen gevonden, het vóórkomen van astma of de morbiditeit bij astma-patiënten. Andere studies vinden dergelijke effecten niet^{49,68}. De tegenstrijdige resultaten zijn deels het gevolg van de moeilijkheid om tot een goede schatting van de blootstelling aan NO₂ te komen en deels het gevolg van het uiteen rafelen van de vele omgevingsfactoren die ook van invloed kunnen zijn op ontstaan en beloop van CARA.

In de *buitenlucht* is er sprake van luchtverontreiniging door ozon in de zomer en door SO₂, NO₂ en (zuur)aërosol in de winter. Het is bekend dat luchtverontreiniging bij patiënten met zowel astma als chronische bronchitis/emfyseem aanleiding kan geven tot exacerbaties^{11,18,69,70}. Ook wordt een stijging van de ziekenhuisopnamen en zelfs verhoogde sterfte beschreven tijdens smog-episoden. In zowel experimenteel als in epidemiologisch onderzoek zijn acute effecten van luchtverontreiniging, bijvoorbeeld vermindering van de longfunctie, aangetoond bij gezonde personen^{71,72,73}. Of luchtverontreiniging ook CARA kan veroorzaken staat nog niet vast en het zal niet meevallen om op dit terrein zekerheid te verkrijgen. Het meten van de blootstelling is lastig, er zijn vele versturende variabelen waarvoor gecontroleerd dient te worden en het is vaak moeilijk aan te tonen welke component verantwoordelijk is voor het gevonden effect, omdat er sprake is van een mengsel van gassen waaraan men tegelijkertijd wordt blootgesteld.

Naast de chemische en biotische eigenschappen van omgevingslucht, zijn ook de fysische eigenschappen van belang voor het beloop van CARA. Vochtigheid (*mist*) en *kou* kunnen de klachten bij CARA-patiënten verheviggen.

Allergenen spelen een belangrijke rol zowel in het ontstaan als het beloop van astma. Ze zijn een noodzakelijke co-factor om een *in aanleg* aanwezige allergie tot uiting te brengen en zich te laten ontwikkelen tot astma. Een belangrijk allergeen in het ontstaan en beloop van astma is de huisstofmijt^{54,55,74}. In longitudinaal onderzoek werd gevonden dat een hoge expositie aan huisstofmijt vanaf de geboorte leidde tot een relatief risico van 4,8 voor het ontwikkelen van astma op 11 jarige leeftijd⁷⁵. Bij astma-patiënten is contact met allergenen ook een belangrijke oorzaak van exacerbaties⁵⁵. Chronische blootstelling aan allergenen, zoals huismijt, heeft ook een negatief effect op het beloop van de ziekte.

De relatie tussen *virusinfecties* en het ontstaan van CARA staat op dit moment zeer in de belangstelling. Virus-, maar ook bacteriële infecties, leiden bij CARA-patiënten vaak tot exacerbaties^{76,77,78,79}. Over de effecten op het beloop op de lange termijn en de rol die virussen spelen bij het ontstaan van CARA (met name astma) is minder duidelijkheid^{42,47,52,80}. Door sommigen wordt verondersteld dat virusinfecties vooral bij jonge kinderen en personen met (erfelijke) aanleg voor astma als een soort 'katalysator' werken, die het tot uiting komen van de ziekte bevorderen. Een virale infectie op jonge leeftijd zou mogelijk ook de kans op chronische bronchitis en emfyseem op oudere leeftijd vergroten¹⁸.

In diverse onderzoeken wordt een verband gevonden tussen een lagere *sociaal-economische status* en een verhoogde prevalentie van CARA^{81,82,83,84}. Dit is mogelijk toe te schrijven aan meerdere (achterliggende) factoren. Het percentage rokers ligt bijvoorbeeld hoger in de lagere sociaal-economische klassen. Mensen uit de lagere sociale klassen wonen ook vaker in stadsdelen waar sprake is van meer luchtverontreiniging en in huizen die gemiddeld vochtiger zijn. Tevens wonen deze mensen als gevolg van de kleinere behuizing dichter op elkaar. Hierdoor is de kans op luchtweginfecties groter.

Psychosociale factoren, zoals copinggedrag, zijn van belang gebleken in verband met de subjectieve (zelf ervaren) ernst van CARA en blijken van invloed te zijn op de medische consumptie en het ziekteverzuim bij CARA-patiënten²¹. Psychologische factoren, zoals stress of bepaalde emoties, kunnen ook exacerbaties uitlokken bij CARA-patiënten waarbij reeds sprake is van een verhoogde prikkelbaarheid van de long²¹.

3.2.2 Leefstijlfactoren

Roken

Roken is verreweg de belangrijkste exogene determinant voor het *ontstaan* van chronische bronchitis/emfyseem⁸⁵. Bij astma speelt (zelf) roken een minder grote rol, omdat de ziekte veelal tot uiting komt op een leeftijd dat er door kinderen nog weinig gerookt wordt. In studies waarbij het ontstaan (incidentie) van chronische bronchitis en emfyseem dan wel alle CARA-achtige ziektebeelden is bestudeerd, worden relatieve risico's van 4,6-11,4 gevonden voor rokers in vergelijking tot nooit-rokers^{64,86}. In een recente longitudinale studie is gevonden dat rokende mannen en vrouwen een relatief risico op sterfte aan chronische bronchitis en emfyseem hebben van 9,7 respectievelijk 10,5⁸⁷. Relatieve risico's van eenzelfde^{65,81} of nog hogere⁸⁸ orde (relatief risico=16) zijn in verschillende andere longitudinale studies gevonden. De uitgevoerde studies geven aan dat er sprake is van een dosis-respons relatie: het risico op ontstaan van en sterfte aan CARA neemt toe naarmate meer sigaretten per dag worden gerookt. Bij rokers is gevonden dat de longfunctie versneld afneemt met de leeftijd^{81,89,90}. Ook worden verbanden tussen roken en allergie (serum IgE en huidtest) en de mate van BHR gevonden⁴⁵. Ook wordt wel verondersteld dat roken de effecten van andere exogene factoren zoals luchtverontreiniging kan versterken^{11,89}. Stoppen met roken verlaagt het risico op sterfte en geeft ook een vermindering van de luchtwegsymptomen en longfunctiestoornissen^{81,88,90}.

Bij personen met chronische bronchitis en emfyseem veroorzaakt roken vaak exacerbaties en beïnvloedt ook de *prognose* op lange termijn ongunstig^{18,60,91}. Er zijn weinig gegevens hieromtrent, specifiek voor astma-patiënten. Gezien bovengenoemde effecten van roken op de longfunctie, allergie en BHR zou ook hier de prognose ongunstig beïnvloed kunnen worden.

Er zijn inmiddels een behoorlijk aantal aanwijzingen dat *passief roken* (en roken tijdens de zwangerschap) vooral bij jonge kinderen leidt tot het optreden van meer luchtwegklachten en longfunctiestoornissen en een groter risico op het ontwikkelen van astma en allergieën^{47,49,92}. In een literatuuroverzicht van onderzoek naar door ouders gerapporteerde luchtwegklachten worden relatieve risico's van 1,1-6 gemeld voor kinderen van ouders die roken⁹³. Twee recente studies (waaronder een prospectieve) vinden relatieve risico's voor het ontstaan van astma van circa 2,5^{49,92}. Passief roken kan de ontwikkeling van de longfunctie bij kinderen negatief beïnvloeden. De effecten van passief roken op de longfunctie en het ontstaan van luchtwegklachten bij volwassenen zijn nog onvoldoende duidelijk^{18,93}. Blootstelling aan tabaksrook geeft bij zowel kinderen als volwassenen met CARA vaak aanleiding tot exacerbaties en kan daarmee leiden tot een verminderde longfunctie⁹⁴.

Voeding

Er is tot nu toe in beperkte mate onderzoek gedaan naar de rol van voedingsfactoren bij het *ontstaan* van CARA. Er is momenteel echter sprake van een toenemende belangstelling, met name voor de rol van anti-oxidanten in de ontwikkeling van CARA.

Anti-oxidanten zouden het longweefsel kunnen beschermen tegen een beschadigend effect van vrije radicalen en andere oxiderende stoffen uit exogene factoren (zoals sigarettenrook). In een Nederlands prospectief onderzoek bij 40-60 jarige mannen werd een beschermend effect gevonden van fruitconsumptie, maar niet van vitamine C en A opname, en een risicoverhogend effect van linolzuur op het ontstaan van CARA⁹⁵. In andere (veelal cross-sectionele) studies werd een beschermend effect gevonden van vitamine C consumptie op longfunctieparameters of luchtwegklachten^{52,62,96,97}. Momenteel is er zeker nog geen sprake van een duidelijke bewijslast. Lopend onderzoek zal in de nabije toekomst mogelijk meer duidelijkheid geven op dit punt.

In een aantal studies is een positieve relatie tussen *natriuminname* en de mate van BHR dan wel de sterfte aan astma gevonden⁵². Anderen weerspreken het bestaan van een relatie echter⁶². Tenslotte is de rol van *borstvoeding* op het ontstaan van atopische ziekten (waaronder astma) bij kinderen een aantal malen onderzocht. Tot nu toe is echter niet of nauwelijks een (beschermend) effect van borstvoeding op de ontwikkeling van astma gevonden^{33,49,52,56,62}.

De rol van voeding in het *beloop* van CARA lijkt eveneens beperkt. Het meest onderzocht is de rol van *voedseladditieven*. Van sulfiet en in mindere mate van enkele andere toegevoegde stoffen is bekend dat het bij sommige astma-patiënten tot exacerbaties leidt^{52,98}. Veel patiënten die exacerbaties melden na inname van bepaald voedsel blijken in 'provocatie-tests' toch geen overgevoelighedsreacties te hebben. Tenslotte kan een *energieverrijkte voeding* mogelijk een rol spelen in het verminderen van het gewichtsverlies dat bij veel patiënten met emfyseem optreedt en het beloop van de ziekte negatief beïnvloedt^{19,20}. Dit gewichtsverlies wordt ondermeer veroorzaakt door een hogere energiebehoefte bij deze patiënten ten gevolge van de hogere energiekosten van de (moeizame) ademhaling. Op dit moment is er nog onvoldoende bekend over de dosering en samenstelling die dergelijke supplementen dienen te hebben en de effecten op lange termijn.

Lichamelijke activiteit

Effecten van lichamelijke activiteit op het *ontstaan* van CARA zijn niet bekend. Er is wel veel onderzoek gedaan naar de effecten van lichamelijke inspanning op het *beloop* van CARA.

Lichamelijke activiteit, meestal in de vorm van sportbeoefening, blijkt bij jonge astma-patiënten een gunstige invloed te hebben op de conditie en het vaak verminderde zelfvertrouwen. In een aantal studies wordt een positief effect op het voorkómen van exacerbaties gerapporteerd. Uit interventie-onderzoek bij kinderen met astma bleek dat sportbeoefening ook het (school)verzuim, gebruik van medicijnen en ziekenhuisopnamen van astma-patiënten gunstig kan beïnvloeden^{99,100}. Effecten op de longfunctie worden meestal niet of nauwelijks gevonden. Een negatief effect van lichamelijke activiteit is dat het soms aanleiding is voor het optreden van benauwdheidsklachten, het zogenaamde 'inspanningsastma'^{80,100}. Het optreden hiervan hangt af van de aard van de inspanning alsmede de duur en de intensiteit. Met de juiste voorzorgsmaatregelen kan 'inspanningsastma' echter worden voorkomen^{100,101}.

Bij (oudere) patiënten met een matige vorm van chronische bronchitis blijkt lichamenlijk activiteit, meestal aangeboden als onderdeel van een uitgebreider longrevalidatieprogramma^c, verschillende positieve effecten te hebben op het beloop van de ziekte. De vele onderzoeken die op dit terrein zijn verricht, rapporteren meestal verbetering van de lichamenlijke conditie, vermindering van de ademnood en van de functionele beperkingen en soms ook afname in de medische consumptie^{102,103,104,105}. Lichamenlijke activiteit blijkt ook vaak een positieve invloed te hebben op het psychosociaal functioneren en de kwaliteit van leven^{102,103,105,106}. Effecten op de longfunctie worden in het algemeen niet gevonden^{102,105,107}. De waarde van specifieke trainingprogramma's gericht op het versterken en oefenen van de ademhalingspijeren is momenteel nog onduidelijk^{103,104,108}. Bij CARA-patiënten met ernstige stoomissen is lichamenlijke inspanning niet zonder risico's. Zorgvuldig op de patiënt afgestemde oefenprogramma's zijn, onder medisch toezicht, wel mogelijk en hebben mogelijk ook positieve effecten op het beloop van de ziekte¹⁰³. Om de mogelijkheden en de waarde van lichamenlijke activiteit bij deze groepen te beoordelen is echter nog meer onderzoek nodig.

Bij de hierboven gepresenteerde onderzoeksresultaten moeten een aantal kanttekeningen worden gemaakt. De diverse studies zijn vaak moeilijk te vergelijken vanwege verschillen in de patiëntenpopulatie (ernst van de CARA-verschijnselen) en de opzet en inhoud van de trainingsprogramma's. Ook zijn niet altijd controlegroepen meegenomen en is de intensiteit, duur en frequentie van de training in veel studies niet altijd gestandaardiseerd. Tenslotte dient nog te worden

^c Behalve lichamenlijke oefeningen en training omvat een longrevalidatieprogramma ook accurate diagnostiek, optimalisering van de medische therapie, fysieke therapie en voorlichting¹⁰²

opgemerkt dat het onderzoek, op een enkele uitzondering na¹⁰², zich tot nu toe vooral beperkt heeft tot het bekijken van de effecten op korte termijn. Er is nog te weinig zicht op de lange termijn effecten van lichamelijke activiteit op CARA.

4 Mogelijkheden voor preventie en aanbevelingen voor het beleid

Met behulp van de in hoofdstuk 3 beschreven stand van zaken ten aanzien van de determinanten voor diabetes mellitus zal in dit hoofdstuk worden ingaan op de mogelijkheden die daaruit voortvloeien voor primaire, secundaire en tertiaire preventie. In *figuur 4.1* zijn de verschillende typen preventie schematisch weergegeven. De volgende definities zijn hier gebruikt.

Primaire preventie is het voorkómen van nieuwe gevallen van de ziekte door het wegnemen van oorzakelijke factoren. De ziekte treedt dus niet op. Hieronder vallen collectieve preventie en het opsporen (en behandelen) van risicofactoren voor het ontstaan van de ziekte.

Collectieve preventie is in principe gericht op de hele bevolking en omvat een pakket van preventieve maatregelen dat qua omvang uiteen kan lopen¹⁰⁹. Voorbeelden hiervan zijn de 'stoppen met roken' campagnes, de 'Let op Vet' campagne en het Rijksvaccinatieprogramma voor het vaccineren van jonge kinderen tegen een aantal besmettelijke ziekten.

Opsporing van risicofactoren die van belang zijn voor het ontstaan van de ziekte wordt hier ook bij primaire preventie ingedeeld^{110,111,112}. Een voorbeeld hiervan is het opsporen van hypercholesterolemie en hypertensie bij *gezonde* personen in het kader van de preventie van hart- en vaatziekten. Dit wordt ook wel gezien als een vorm van *secundaire preventie* (en screening of 'case-finding' genoemd¹¹³), maar bij de hier gekozen definitie valt het onder *primaire preventie*. In principe is er nog geen sprake van een aandoening en wordt getracht de oorzaken van de ziekte weg te nemen.

Secundaire preventie richt zich op het vroegtijdig ontdekken van de ziekte (vroege diagnostiek). Het zo vroeg mogelijk stellen van de diagnose kan op twee manieren bewerkstelligd worden. Allereerst door het screenen van asymptomatische individuen (screening; case-finding). Ten tweede door herkenning van de ziekte zodra er symptomen zijn (het voorkómen van vertraging van de diagnose door de patiënt of arts (alerte symptoomherkenning)).

Screening (bevolkingsonderzoek) is een vorm van vroege diagnostiek waarbij op het *oog gezonde personen* uit (delen van) de bevolking worden onderzocht op bepaalde afwijkende kenmerken, teneinde de ziekte op te sporen¹¹⁴. In Nederland zijn er verschillende voorbeelden van dit type screening zoals het screeningsonderzoek op aangeboren stofwisselingsziekten door middel van de hielprik, screening op borstkanker en screening op baarmoederhalskanker.

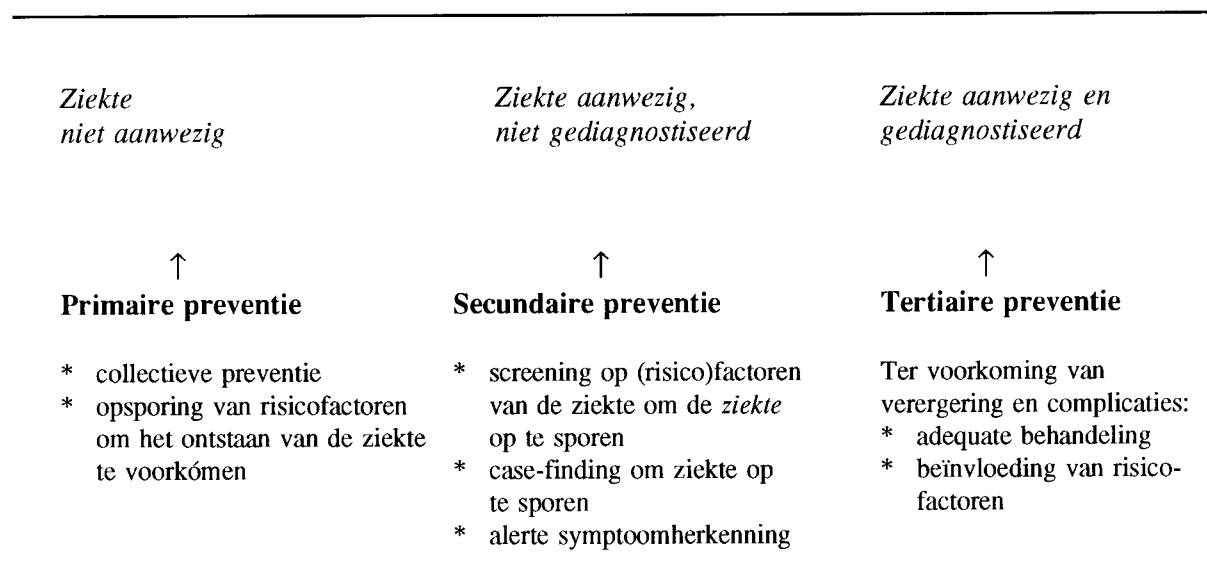
Case-finding ter opsporing van de ziekte heeft een meer individueel gericht karakter¹¹⁵. Case-finding betekent dat bij een patiënt die zich bij de arts met bepaalde klachten heeft gepresenteerd, ook door de arts actief gezocht wordt naar andere belangrijke aandoeningen waarvoor de patiënt op dat moment niet komt of waarover hij geen klachten heeft, maar waarvoor de patiënt een verhoogd risico

heeft. Daarnaast wordt ook van case-finding gesproken als de ziekte min of meer bij toeval wordt ontdekt doordat de patiënt bij consultatie van een arts als routine een scala van onderzoeken ondergaat, ongeacht het al of niet aanwezig zijn van klachten of risicofactoren¹¹⁶.

Alerte symptoomherkenning is een vorm van vroege diagnostiek waarbij de hulpverlener gericht is op het herkennen van symptomen die direct aan de ziekte zouden kunnen zijn gerelateerd. Een voorbeeld hiervan is het herkennen van herhaalde luchtwegklachten als CARA.

Tertiaire preventie is gericht op personen waarbij de aandoening al gediagnostiseerd is en heeft als doel het voorkómen van verergering van de ziekte en het voorkómen van complicaties¹¹⁷. Hieronder valt *adequate behandeling* en beïnvloeding van *risicofactoren voor verergering en/of complicaties*.

Figuur 4.1: Schematische weergave van de definities van primaire, secundaire en tertiaire preventie.



In dit rapport is ervoor gekozen in te gaan op mogelijkheden voor preventie van CARA door middel van interventie op leefstijlfactoren, met name roken, voeding en lichamelijke activiteit. Om de leefstijlfactoren in perspectief te zetten t.o.v. de overige determinanten van CARA worden deze in de paragrafen 4.1 t/m 4.3 ook kort behandeld. De aanbevelingen voor het beleid (paragraaf 4.4) zijn echter alleen gericht op de geselecteerde leefstijlfactoren.

4.1 Primaire preventie

4.1.1 Mogelijkheden voor primaire preventie

Voor CARA zijn er, in tegenstelling tot sommige andere chronische aandoeningen (bijv. reumatoïde artritis), determinanten voor het ontstaan van de ziekte bekend. Dit betekent dat er ook mogelijkheden zijn om de ziekte in een aantal gevallen te voorkómen. Endogene (erfelijke) factoren spelen een belangrijke rol in het ontstaan van CARA (zie paragraaf 3.2), maar bieden (nog) geen aanknopingspunten voor primaire preventie. Exogene factoren doen dit wel.

Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van chronische bronchitis en emfyseem. Roken (passief) speelt ook een rol bij het ontstaan van astma. Van alle maatregelen om CARA te voorkómen, heeft bestrijden van roken (en daarmee ook van *passief roken*) de hoogste prioriteit. Volgens de WHO is roken verantwoordelijk voor 75% van de sterfte aan CARA¹¹⁸. Voor de Nederlandse situatie is berekend dat onder 20-60 jarigen de sterfte aan CARA voor bijna 80% het gevolg is van roken¹¹⁹. Uit onderzoek van de Stichting Volksgezondheid en Roken (StiVoRo) blijkt dat in 1993 ongeveer 37% van de mannen en 30% van de vrouwen van 15 jaar en ouder rookten¹²⁰. Het percentage mannelijke rokers is de afgelopen decennia, mede onder invloed van diverse anti-rook campagnes, sterk gedaald. Blijvende aandacht is echter nodig. Uit de gegevens van StiVoRo blijkt namelijk ook dat er bij jongeren sinds enige jaren weer sprake is van een stijging van het aantal rokers¹²⁰.

Voeding is een tweede leefstijlfactor die mogelijk van invloed is op het ontstaan van CARA. De bewijslast voor de relatie tussen CARA en de diverse voedingsfactoren is echter nog zo zwak dat deze nog geen rol van grote betekenis kunnen spelen bij de primaire preventie.

Naast aandacht voor het bestrijden van roken is het voor de preventie van alle vormen van CARA van belang om de blootstelling aan andere exogene determinanten, zoals *luchtverontreiniging* in het buiten- en binnenmilieu en *allergenen*, te verminderen. Het bestrijden van allergenen zoals huismijt in woningen en scholen door betere schoonmaakregels en ventilatie verdient hierbij vooral aandacht. Op de werkplek is het van belang om blootstelling van werknemers aan allergene of prikkelende stoffen zoveel mogelijk te voorkomen.

4.1.2 *Beleid ten aanzien van primaire preventie*

In de Nota Gezondheidsbeleid (1991) van WVC¹²¹ is het voorkómen van CARA niet als specifieke doelstelling opgenomen. Wel worden er actiepunten geformuleerd om het *roken* tegen te gaan en daarmee vermijdbaar gezondheidsverlies en vroegtijdige sterfte ten gevolge van longkanker en hart- en vaatziekten terug te dringen. Uiteraard zijn deze actiepunten ook van groot belang voor CARA. De Nota Preventiebeleid voor de volksgezondheid¹²² van WVC geeft eveneens geen specifieke aanknopingspunten voor de preventie van CARA. In het algemeen wordt daar gesteld dat versterking van de preventie in de eerste lijn aandacht verdient.

De Tabakswet (1988) en de Code Zelfregulering Tabaksreclame (een convenant met de tabaksindustrie) zijn de belangrijkste instrumenten waarmee de overheid poogt om het roken te bestrijden. In het kader van de Tabakswet geldt sinds 1991 een verbod op het roken in openbare gebouwen. Naast de overheid neemt de Stichting Volksgezondheid en Roken (StiVoRo) een centrale rol in bij het ontmoedigingsbeleid ten aanzien van roken. De StiVoRo is in 1974 opgericht door de Nederlandse Hartstichting, de Kankerbestrijding en het Nederlands Astma Fonds om de volksgezondheid te bevorderen door het beïnvloeden van de rookgewoonten van de bevolking. De laatste jaren ligt de nadruk in de activiteiten op het roken door jongeren en het ondersteunen van degenen die willen stoppen met roken¹²³.

Behalve op nationaal niveau wordt er ook op regionaal niveau preventiebeleid met betrekking tot roken geformuleerd en uitgevoerd, vooral door GGD-en en kruisverenigingen. In 1990 is een overzicht gemaakt van de activiteiten van GGD-en op ondermeer dit terrein. Hieruit blijkt dat destijds door circa 30 GGD-en 'stoppen-met roken' cursussen werden aangeboden¹²⁴.

Overheidsbeleid gericht op het verminderen van *luchtverontreiniging* in het buitenmilieu is terug te vinden in het Nationaal Milieubeleidsplan (NMP). Dit beleid heeft tot doel om *allerlei* negatieve effecten van luchtverontreiniging terug te dringen en richt niet specifiek op CARA. Er bestaat momenteel geen overheidsbeleid gericht op het verbeteren van het binnenmilieu thuis. Luchtverontreiniging op de werkplek komt ter sprake in de arbeidsomstandighedenwet. Deze draagt de werkgever op een strategie te ontwikkelen opdat werknemers in het algemeen beschermd worden tegen blootstelling aan schadelijke stoffen op de werkplek⁷⁰.

De belangrijkste coördinerende organisatie met betrekking tot onderzoek en voorlichting op het gebied van CARA is het Nederlands Astma Fonds (NAF). Het NAF is tevens een (patiënten)vereniging met ruim 33.000 leden. Zij stimuleert ondermeer onderzoek in Nederland naar de *etiologie* van CARA¹²⁵, waardoor op den duur mogelijk meer aanknopingspunten ontstaan voor

(primaire) preventie. De nadruk ligt hierbij op longitudinaal onderzoek naar de ontwikkeling van astma en atopie bij (zeer) jonge kinderen en chronisch obstructieve longziekten bij ouderen. Daarnaast wordt onderzoek gestimuleerd dat meer inzicht geeft in de rol van infecties en van (individu gebonden) omgevingsfactoren in de ontwikkeling van CARA. Het Astma Fonds sluit hiermee aan bij de aanbevelingen uit het rapport van de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO): 'prioriteiten voor onderzoek op het gebied van chronische ziekten'¹²⁶, en het recente NWO-deelprogramma 'strategisch onderzoek'¹²⁷.

4.2 Secundaire preventie

4.2.1 Mogelijkheden voor secundaire preventie

Secundaire preventie van CARA betekent dat de ziekte wordt opgespoord in een pre-klinisch stadium, voordat de diagnose CARA door een arts is gesteld. Leefstijlfactoren spelen in dit kader eigenlijk geen rol van betekenis.

Bij secundaire preventie van CARA speelt vooral de *alerte symptoomherkenning* een belangrijke rol. Onderdiagnostiek van astma en chronische bronchitis komt veel voor^{128,129}. In 1990 werd door een panel van deskundigen geschat dat slechts 50% van alle CARA-patiënten ook bij de huisarts bekend was³. Dat er sprake is van onderdiagnostiek van CARA blijkt ook uit het grote verschil tussen schattingen voor de prevalentie van CARA uit epidemiologisch onderzoek en cijfers uit de huisartsenpraktijk (zie paragraaf 2.6.1). Als oorzaken hiervoor worden zowel de symptoompresentatie van CARA (losse episoden bij met name astma) als het niet herkennen van de CARA-symptomen door de patiënt (patient-delay) genoemd^{128,129}. Onderdiagnostiek kan tot gevolg hebben dat patiënten onnodig bloot staan aan voor hen schadelijke exogene factoren, waardoor de longfunctie negatief beïnvloed wordt. Voor alle CARA-patiënten is vroege opsporing van groot belang voor de prognose op latere leeftijd.

Het gebruik van de NHG-standaarden voor signalering en diagnostiek van CARA door de huisarts kan behulpzaam zijn bij het verminderen van onderdiagnostiek^{130,131,132,133}. Publieksvoorlichting, gericht op het tijdig leren herkennen van de symptomen van CARA bij zichzelf én bij personen in de omgeving, kan een rol spelen in het verkleinen van de 'patient-delay'^{11,18,134}. Ook de Jeugdgezondheidszorg zou een belangrijke rol kunnen spelen in de secundaire preventie van CARA. Jeugdartsen op consultatiebureaus en GGD-en worden door bijna alle kinderen in de leeftijd van 0-12 jaar meermalen bezocht. Dit periodiek geneeskundig onderzoek biedt de mogelijkheid om

met behulp van een standaardvragenlijst kinderen met symptomen van astma op te sporen¹³⁵.

Ook de bedrijfsgezondheidszorg (BGZ), waar eveneens periodiek geneeskundig onderzoek plaatsvindt, zou een rol kunnen spelen in de vroege opsporing van CARA. Over de (on)mogelijkheden van deze opties is echter nog te weinig bekend. Een recent overzicht van onderzoek (in de BGZ) geeft aan dat er eigenlijk nog geen goed instrument beschikbaar is voor systematische vroegtijdige opsporing op individueel niveau^{136,137}.

4.2.2 *Beleid ten aanzien van secundaire preventie*

Specifiek overheidsbeleid gericht op de secundaire preventie van CARA is er niet. In de nota 'Extramurale CARA-Zorg' wijst het Astma Fonds op het ontbreken van eenduidige criteria voor vroege opsporing en het ontbreken van goede screeningsinstrumenten voor CARA. Het stimuleren van de ontwikkeling van goede vragenlijsten voor vroege opsporing is dan ook een van de aandachtspunten van het Astma Fonds^{138,139}. Het Astma Fonds ziet een rol weggelegd voor de huisarts, het consultatiebureau, afdeling jeugdgezondheidszorg van de GGD-en en de bedrijfsgezondheidsdienst bij de vroege opsporing van CARA. De publieksvoorlichting van het Astma Fonds is er op gericht om het publiek te informeren over de aspecten van CARA. Indirect wordt hiermee de 'patiënt-delay' mogelijk ook positief beïnvloed.

Door het Nederlands Huisartsen Genootschap en het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO) wordt het belang van vroege opsporing onderkend. Mede daarom zijn standaarden ontwikkeld, waarin de signalering en diagnostiek van CARA bij volwassenen en kinderen wordt beschreven^{131,132,133}. Een consequente toepassing van deze richtlijnen zou kunnen bijdragen tot vermindering van de onderdiagnostiek van CARA-patiënten, maar wordt door het uitbrengen van de standaarden alleen nog niet gegarandeerd^{140,141}.

4.3 *Tertiaire preventie*

4.3.1 *Mogelijkheden voor tertiaire preventie*

Zolang genezing van CARA (nog) niet tot de mogelijkheden behoort en primaire preventie nog slechts beperkt effect sorteert, blijft tertiaire preventie van groot belang. Het is gericht op het voorkómen, dan wel het verminderen van de ernst van exacerbaties en complicaties en op het verbeteren van de kwaliteit van leven van CARA-patiënten.

De eerste stap bij tertiaire preventie is om de *blootstelling aan prikkelende of allergene stoffen* in de woon- en werkomgeving en het buitenmilieu te verminderen om exacerbaties zoveel mogelijk te voorkomen. Zelf stoppen met *roken* en het nemen van maatregelen om de blootstelling aan omgevingsrook te verminderen zijn hierbij van groot belang (*zie ook paragraaf 3.1.1*). Uit buitenlands onderzoek komt naar voren dat weliswaar een groot deel van de ouders van patiënten hun rookgedrag aanpast als de diagnose CARA gesteld wordt¹⁴², maar dat nog steeds een aanzienlijk deel (circa één derde) van de kinderen met astma dagelijks blootgesteld wordt aan omgevingsrook. Daarnaast blijkt uit een aantal studies dat het percentage rokers onder de CARA-patiënten aanzienlijk is, soms niet veel lager dan in de bevolking als geheel^{13,143}.

Lichamelijke activiteit in de vorm van sportbeoefening of speciale oefenprogramma's speelt ook een belangrijke rol bij de tertiaire preventie van zowel astma als chronische bronchitis en emfyseem. Bij alle typen CARA-patiënten blijkt lichamelijke activiteit een positieve invloed te hebben op het uithoudingsvermogen, de ervaren functionele beperkingen in dagelijkse activiteiten, het psychosociaal functioneren en de kwaliteit van leven in het algemeen. Voor kinderen met astma is deelname aan sport en spel, tezamen met leeftijdsgenoten, van groot belang om het ontstaan van psychosociaal isolement zoveel mogelijk te voorkomen. Sportbeoefening, zelfs topsport, is bij jonge astma-patiënten bijna altijd mogelijk¹⁰¹. Ook bij (oudere) patiënten met chronische bronchitis waarbij sprake is van een matig gestoorde longfunctie is lichamelijke activiteit zonder restrictie mogelijk¹⁰³. Bij CARA-patiënten met bepaalde ernstige longfunctiestoornissen en bij emfyseem-patiënten in het algemeen kan lichamelijke inspanning echter aanleiding geven tot ritmestoornissen en zuurstoftekorten. In dit geval zijn alleen speciale oefeningen onder medisch toezicht verantwoord. Ook minder ernstige CARA-patiënten is het aan te raden om deelname aan sportbeoefening met de behandelaar te bespreken, zodat 'inspanningsastma' kan worden vermeden. Het optreden van inspanningsastma hangt af van de aard van de inspanning alsmede de duur en de intensiteit. Hardlopen en fietsen (duursport) geven relatief vaak aanleiding tot klachten. Teamsporten, waarbij de lichamelijke activiteit bestaat uit korte intervallen met inspanning, afgewisseld met rustperiodes, geven meestal geen klachten. Zwemmen blijkt vaak de minst 'astmogene' sport te zijn^{99,100}. Door een juiste keuze van het type sport, het gebruik van de juiste preventieve medicatie voorafgaande aan het sporten en een goede warming-up kan inspanningsastma voorkómen worden.

Medicamenteuze behandeling is natuurlijk ook van groot belang bij de tertiaire preventie van CARA. Adequate farmacotherapie kan exacerbaties voorkómen dan wel de ernst van de exacerbaties beperken²³. Uit onderzoek blijkt echter dat onderbehandeling van CARA niet ongebruikelijk is en dat nieuwe inzichten ten aanzien van medicatie langzaam doordringen^{128,140,144}. Ook in dit geval kan het

volgen van de eerder genoemde standaarden mogelijk verbetering brengen. Het is bekend dat slechts een beperkt deel van de CARA-patiënten een influenzavaccinatie ontvangt^{3,18}. Virusinfecties zijn voor CARA-patiënten een belangrijke bron van exacerbaties. Vaccinatie tegen influenza kan dit gedeeltelijk voorkómen en vormt een simpele manier van tertiaire preventie.

Tenslotte speelt adequate *zelfzorg* (of selfmanagement) door de CARA-patiënt een belangrijke rol bij alle hierboven genoemde mogelijkheden voor preventie^{21,143}. Zelfzorg betekent: het zelfstandig kunnen nemen van goede beslissingen over het leven met CARA¹⁵⁰. Adequate zelfzorg heeft invloed op het opvolgen van adviezen en voorschriften met betrekking tot medicatie of leefregels (therapietrouw), en op sociaal-psychologisch niveau, op het kunnen (c.q. leren) omgaan met de eigen ziekte (coping). Voorlichting en educatie door met name huisarts of wijkverpleegkundige is van groot belang voor het bevorderen van adequate zelfzorg. Uit interventieonderzoek blijkt dat het verbeteren van copinggedrag en therapietrouw (d.m.v. speciale programma's) een positief effect kan hebben op de medische consumptie van CARA-patiënten^{3,11,21,145}.

4.3.2 *Beleid ten aanzien van tertiaire preventie*

Met betrekking tot het huidige *rookontmoedigingsbeleid* van de overheid wordt verwezen naar *paragraaf 4.1.2*. Specifiek beleid gericht op het rookgedrag van CARA-patiënten en hun omgeving is te vinden in de NHG-standaarden en de CBO-consensus^{130, 131,133}. In de standaarden wordt gesteld dat roken door de behandelende arts ten stelligste moet worden afgeraden aan zowel patiënt als aan ouders/verzorgers.

Er is in hiervoor genoemde en hierna nog te noemen beleidnota's van VWS en de NCCZ geen concreet geformuleerd overheidsbeleid te vinden op het terrein van *sportbeoefening* door CARA-patiënten (of chronisch zieken in het algemeen). Wel subsidieert het ministerie van VWS het Nederlands Instituut voor Sport en Gezondheid (NISG), dat in 1990 twee publicaties uitbracht over CARA en sport^{100,146}. Hieruit komt naar voren dat sportbeoefening vooral bij kinderen gestimuleerd dient te worden en dat gelet moet worden op het ten onrechte vermijden van sportbeoefening door patiënt of behandelaar. Het komt nogal eens voor dat patiënt met CARA of de arts onterecht menen dat sportbeoefening niet mogelijk is¹⁰¹. Hierdoor ontstaat ongewenste inactiviteit en, met name bij kinderen, kan dit ook een zekere mate van sociale isolatie ontstaan. Een goede voorlichting aan huisartsen, patiënten en hun omgeving (waaronder sportleraren) over de mogelijkheden van sporten met CARA is hiervoor van belang. Het Astma-fonds benadrukt in haar patiëntenvoorlichting de positieve effecten van lichaamsbeweging voor (jonge) CARA-patiënten¹⁴⁷. Ook in de NHG-

standaarden wordt kort aandacht gegeven aan (de mogelijkheden) van sport bij CARA patiënten^{130,132}.

Meer in het algemeen is in de Notitie *Chronisch-ziekenbeleid* van VWS het beleid voor chronisch zieken voor de jaren 1991-1994 geformuleerd. In de notitie zijn vooral kwalitatieve uitgangspunten voor de zorg geformuleerd, met als einddoel het verbeteren van de kwaliteit van leven van chronische zieken, waaronder CARA-patiënten. Een meer concrete uitwerking van dit beleid is te vinden in het werkplan van de Nationale Commissie Chronisch Zieken^{148,149}. Leefstijlfactoren spelen in dit werkplan geen belangrijke rol. De Nota Gezondheidsbeleid van het ministerie van WVC legt ook veel nadruk op de verbetering van de kwaliteit van leven voor chronische zieken door verbetering van behandeling, verpleging en verzorging¹²¹. Binnen het veld van de gezondheidszorg zijn de in *paragraaf 4.2.2* reeds genoemde standaarden ook van groot belang voor een adequate behandeling.

Niet in de laatste plaats dient hier nog gewezen te worden op de activiteiten van het Nederlands Astma Fonds. Door beleidsontwikkeling, voorlichting aan patiënten en publiek, bijscholing voor (huis)artsen, specialisten en verpleegkundigen en het organiseren van activiteiten, waaronder aangepaste sportbeoefening, wordt een belangrijke bijdrage geleverd aan de tertiaire preventie. In de voorlichtingsactiviteiten staat de bevordering van *adequate zelfzorg* door patiënten centraal voor de komende jaren¹⁵⁰.

4.4 Aanbevelingen voor het beleid gericht op leefstijlfactoren

In het voorafgaande zijn de mogelijkheden voor preventie van CARA en het huidige beleid ten aanzien hiervan beschreven. Hierbij lag de nadruk op de rol van leefstijlfactoren. Uit deze beschrijving wordt duidelijk dat bij de preventie van CARA leefstijlfactoren zoals roken, voeding en lichamelijke activiteit een rol spelen *naast* andere belangrijke factoren. In het scenario-rapport is geschat dat de kosten van CARA in Nederland in 1990 op 0,9 tot 1,4 miljard lagen³. Geneesmiddelengebruik en intramurale zorg nemen het grootste deel van de kosten in beslag. Zogenaamde indirecte kosten (bijv. door ziekteverzuim, verlies van kwaliteit van leven) zijn in deze schatting niet meegenomen. Deze cijfers illustreren nog eens het belang van preventie.

Bestrijding van het roken is verreweg het belangrijkste aangrijpingspunt voor de *primaire preventie* van CARA, met name van chronische bronchitis en emfyseem. Op dit terrein valt de komende jaren zeker nog winst te behalen. Het huidige rookontmoedigingsbeleid van de overheid lijkt niet te beantwoorden aan de doelstellingen: de beperking van het tabaksgebruik en bescherming van de jeugd en de niet-roker^{151,152}. Ondanks de totstandkoming van de Tabakswet in 1988 en de Code

Zelfregulering Tabaksreclame, stijgt momenteel het percentage rokers onder jongeren in de Nederlandse bevolking¹²⁰. Het ontbreken van controle- en sanctiemiddelen in de wet en het vrijblijvende karakter van de Code zijn hier mogelijk debet aan. De Code is weliswaar per 1 januari 1994 aangescherpt, maar sanctiemiddelen ontbreken nog immer. Een krachtiger beleid van de overheid is vanuit een oogpunt van de preventie van CARA dan ook zeker gewenst. Maatregelen ten behoeve van een verdere beperking van het roken in openbare gebouwen en op de werkplek zijn eveneens gewenst. Daarnaast is meer onderzoek nodig naar de effecten van passief roken en roken tijdens de zwangerschap op het ontstaan van met name astma.

De leefstijlfactor voeding biedt momenteel nog geen aangrijpingspunten voor het voorkomen van CARA. Eerst is meer onderzoek gewenst naar zowel beschermende als uitlokkende (allergene) effecten van verschillende voedingsfactoren bij CARA. Vooral onderzoek naar de relatie tussen antioxidanten en het ontstaan CARA verdient de aandacht. De uitkomsten van dergelijk onderzoek bieden in de toekomst misschien wél aanknopingspunten voor de primaire preventie van CARA.

Meer in het algemeen kan gesteld worden dat een beter inzicht in de etiologie van allergie, BHR en CARA, alsmede de rol van erfelijke en omgevingsfactoren hierin, gewenst is. Er is vooral behoefte aan gegevens uit longitudinale studies en meer aandacht voor astma bij zeer jonge kinderen en chronische bronchitis/emfyseem bij ouderen (dit geldt trouwens ook voor het patiënt-gebonden onderzoek).

Secundaire preventie van CARA is mogelijk en er zijn zeker een aantal aanbevelingen te doen op dit terrein. Leefstijlfactoren spelen hierbij echter geen rol.

Bij *tertiaire preventie* van zowel astma als chronische bronchitis/emfyseem is zelf stoppen met roken en het bestrijden van passief roken wederom van groot belang. De eerder gedane aanbevelingen ten aanzien van het overheidsbeleid op dit terrein zijn dus ook van belang voor de tertiaire preventie van CARA. Verder is meer onderzoek gewenst naar effectieve interventieprogramma's gericht op CARA-patiënten die roken.

Een tweede leefstijlfactor die aangrijpingspunten biedt voor tertiaire preventie van CARA is lichamelijke activiteit. Er zijn duidelijke aanwijzing dat verschillende vormen van lichamelijke activiteit voor alle drie de typen CARA-patiënten gunstige effecten kunnen hebben op het beloop. Het is in dit kader van belang om het idee dat sport en CARA niet samengaan zoveel mogelijk te bestrijden. Meer voorlichting aan ondermeer (huis)artsen, verpleegkundigen en (sport)leraren over de mogelijkheden van sportbeoefening door CARA-patiënten lijkt gewenst. Voor sommige CARA-patiënten kan de oprichting van speciale, op hen gerichte, sportgroepen mogelijk ook een bijdrage leveren. Daarnaast is er behoefte aan meer en beter onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke

activiteit en het beloop van CARA. Er is dringende behoefte aan een verbeterd inzicht in de intensiteit en het type lichamelijke activiteit dat voor een specifieke CARA-patiënt het meest geschikt is. Ook is meer informatie gewenst over de lange termijn-effecten van lichamelijke activiteit.

Er is nog een derde leefstijlfactor die een rol speelt bij de tertiaire preventie van CARA. Voeding (met name energierijke voeding) kan een rol spelen bij het voorkomen van gewichtsverlies bij patiënten met een ernstige vorm van chronische bronchitis of emfyseem. Voor een goede toepassing is echter nog meer kennis nodig over de juiste dosering en samenstelling van een dergelijke voeding.

Tenslotte is het bevorderen van adequate zelfzorg capaciteiten van CARA-patiënten, door middel van voorlichting en educatie, van belang voor de tertiaire preventie in het algemeen en ook voor de rol van leefstijlfactoren hierin.

5 LITERATUUR

1. Ruwaard D, Kramers PGN, van den Berg-Jeths A, Achterberg PW, Boer EJ. Deel I: De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking 1950-2010: Hoofdlijnen en integratie. In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindredactie). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: Sdu Uitgeverij, 1993, 21-121.
2. Ruwaard D, Gijsen R, Verkleij H. Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA). In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindredactie). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: Sdu Uitgeverij, 1993, 395-401.
3. STG. Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 2, Scenario's over CARA 1990-2005. Houten/Antwerpen: Bohn, Stafleu van Loghum, 1990.
4. SIG. *Classificatie van Ziekten 1980*. Utrecht: SIG/Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg, tweede druk 1988.
5. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*. Geneva: World Health Organization, 1992.
6. Orie NGM, Sluiter HJ, Vries K de, Tammeling GJ. Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1961; 105: 2136-2139.
7. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Official statement of the American Thoracic Society, adopted by the ATS board of directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-244.
8. Lende R van der, Orie NGM. The MRC-ECCS questionnaire on respiratory symptoms (use in epidemiology). *Scan J Resp Dis* 1972; 53: 218-226.
9. Sluiter HJ, Koëter GH, Monchy JGR de, Postma DS, Vries K de, Orie NGM. The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir Dis* 1991; 4: 479-489.
10. ICHPPC. *International Classification of Health Problems in Primary Care-2-defined*. Oxford: Oxford University Press, 1983.
11. Bailey WC, Clark NM, Gotsch AR, Lemen RJ, O'Connor GT, Rosenstock IM. Asthma prevention. Task Force on Research and Education for the Prevention and Control of Respiratory Diseases. *Chest* 1992; 102: 216S-231S.
12. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Astma from childhood at age 21: the patient and his disease. *Br Med J* 1982; 284: 380-382.
13. Roorda RJ, Gerritsen J, Aalderen WC van, *et al.* Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1490-1995.
14. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980; 281: 1397-1400.
15. Kelly WJW, Hudson I, Phelan PD, Pain MCF, Olinsky O. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. *Br Med J* 1987; 294: 1059-1062.
16. Gerritsen J. Prognosis of childhood asthma. Proefschrift: Groningen, Rijksuniversiteit Groningen, 1989.
17. Bailey WC, Richards JM Jr, Brooks CM, Soong SJ, Brannen AL. Features of asthma in older adults. *J Asthma* 1992; 29: 21-28.
18. Edelman NH, Kaplan RM, Buist AS, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease. Task Force on Research and Education for the Prevention and Control of Respiratory Diseases. *Chest* 1992; 102: 243S-256S.
19. Schols AMW, Soeters PB, Dingemans AMC, *et al.* Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Eur J Respir Dis* 1993; 147: 1151-1156.
20. Muers MF, Green JH. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1993; 6: 729-734.
21. Maillé AR, Kaptein AA. *Omgaan met CARA. Sociaal-wetenschappelijk CARA-onderzoek: op weg naar de toekomst*. Leusden: Nederlands Astma Fonds, 1991.
22. Sluiter HJ, de Jongste JC. Diagnostiek en behandeling van CARA. In: STG. Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 2, Scenario's over CARA 1990-2005. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu van Loghum, 1990.
23. Postma DS, Quanjer PhH. Preventieve therapie essentieel bij behandeling van patiënten met CARA. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 135: 455-60.
24. Boersma WG, Löwenberg A, Koëter GH. Huidige inzichten betreffende antibiotische behandeling bij CARA-patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1413-1416.
25. Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen influenza. Seizoen 1991-1992*. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1991.
26. Lende R van der, Jansen-Kosten EJ, Knijpstra S, Meinesz AF, Wever AMJ, Orie NGM. Prevalentie van CARA in Vlagtwedde en Vlaardingingen (computerdiagnose versus artsendiagnose). *Ned Tijdschr Geneesk* 1975; 119: 1988-1996.

27. EPOZ. Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer, vijfde voortgangsverslag, deel 3 (CARA). Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1979.
28. Werkgroep 'CARA bij jeugdigen'. Regio's studie; deel I en II, D.G.D. Flevoland, Noordoost Friesland, Midden Holland. Groningen: Vakgroep Sociale Geneeskunde en Epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen, 1988.
29. IPM. Instituut voor Psychologisch Marktonderzoek B.V. Prevalentie CARA in Nederland. Nieuwegein: Glaxo B.V., 1990.
30. WHO. Extent of chronic non specific lung diseases. In: Early detection of chronic lung diseases, report on a WHO Meeting, Vienna 1978. Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1980: 6-10.
31. Bottema BJAM, Hoogen HJM van den, Nijhoff S, Schadé E, Weel C van. CARA en acute bronchitis in de huisartspraktijk, 1971-1989. *Huisarts Wet* 1992; 35: 305-310.
32. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *Br Med J* 1990; 300: 1306-1310.
33. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Ann Rev Publ Health* 1993; 14: 491-513.
34. Yunginger JW, Reeds CE, O'Connell J, *et al.* A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
35. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 Suppl: S9-S18.
36. Manfreda J, Mao Y, Litven W. Morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 Suppl: S19-S26.
37. Wever AMJ, Wever-Hess J, Yntema JL, Hermans J. Sterfte aan astma en chronische obstructieve longziekten (CARA) in Nederland, 1980-1987. *Airways* 1990; 9: 65-67.
38. Mackenbach JP, Duyne WMJ van. Aangifte en codering van enkele doodsoorzaken in Nederland en andere landen van de EEG. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 13-18.
39. Orie NGM. Appendix on terminology of Bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ (eds). *Bronchitis II*. Assen: Royal Vangorcum, 1964: 398.
40. Orie NGM, Sluiter HJ, Vries K de, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ (eds). *Bronchitis*. Assen: Royal Vangorcum, 1961: 43-59.
41. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course of the different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317: 1309-1314.
42. Burr ML. Epidemiology of asthma. *Monogr Allergy* 1993; 31: 80-102.
43. Quanjer PH. Overeenkomsten en verschillen tussen chronisch obstructieve longziekten en astma. Samenvatting van een symposium. *Airways* 1990; 9: 28-33.
44. Schayk CP van. Het einde van de term CARA in zicht? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1405-1407.
45. Weiss ST, Sparrow D, O'Connor GT. The interrelationship among allergy, airway responsiveness and asthma. *J Asthma* 1993; 30: 329-349.
46. Vestbo J, Hein HO, Suadicani P, Sorensen H, Gyntelberg F. Genetic markers for chronic bronchitis and peak expiratory flow in the Copenhagen Male Study. *Dan Med Bull* 1993; 40: 378-380.
47. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatric Clinics Of North America* 1992; 39: 1185-1203.
48. Dold S, Wjst M, Mutius E von, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1018-1022.
49. Infante-Rivard. Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 834-844.
50. Pronk JC, Kate LP ten. Genetische factoren. In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindredactie). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: Sdu Uitgeverij Plantijnstraat, 1993: 513-521.
51. Weeke ER. Epidemiology of allergic diseases in children. *Rhinology*, 1992; 13 (suppl): 5-12.
52. Burney PG. Asthma. *Epidemiology. British Medical Bulletin* 1992; 48: 10-22.
53. Sluiter HJ, Bruijnzeel PLP, Deenstra H, Koëter GH. De obstructieve longziekten (CARA). In: Sluiter HJ (red), Deenstra H, Gijssels A, Hilvering C. *Leerboek Longziekten*. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1985, 241.
54. Call RS, Smith TF, Morris E, Chapman MD, Platts-Mills TA. Risk factors for asthma in inner city children. *J Pediatr* 1992; 121: 862-866.
55. Sporik R, Chapman MD, Platts Mills TA. House-dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 897-906.
56. Martinez FD. The origins of asthma in early life. In: Postma DS, Gerritsen J (redactie). *Bronchitis V. Proceedings of the fifth international symposium on advances in understanding of asthma and COPD*, Groningen, The Netherlands. 9-11 June, 1993. Assen: Van Gorcum, 1994.

57. Burrows B, Martinez F, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271.
58. Schayk CP van, Dompeling E, Herwaarden CLA van, Wever AMJ, Weel C van. Combinatie van allergie en bronchiale hyperreactiviteit risicofactor voor de progressie van astma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1717-1721.
59. Peat JK, Toelle BG, Salome CM, Woolcock AJ. Predictive nature of bronchial responsiveness and respiratory symptoms in a one year cohort study of Sydney schoolchildren. *Eur Respir J* 1993; 6: 662-669.
60. Postma DS, Wempe JB, Renkema TE, et al. Hyperresponsiveness as a determinant of the outcome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 1458-62.
61. Mutius E von, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123: 223-229.
62. Britton JR, Lewis S, Pavord I, et al. The influence of environmental factors on the onset and prognosis of respiratory disease in children and adults. In: Postma DS, Gerritsen J (redactie). *Bronchitis V. Proceedings of the fifth international symposium on advances in understanding of asthma and COPD, Groningen, The Netherlands. 9-11 June, 1993. Assen: Van Gorcum, 1994.*
63. Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Chest* 1990; 98 (suppl 5): 148-161.
64. Heederik D, Kromhout H, Burema J, Biersteker K, Kromhout D. Occupational exposure and 25-year incidence rate of non-specific lung disease: the Zutphen study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 945-952.
65. Heederik D, Kromhout H, Kromhout D, Burema J, Biersteker K. Relations between occupation, smoking, lung function, and incidence and mortality of chronic non-specific lung disease: the Zutphen Study. *Br J Ind Med* 1992; 49: 299-308.
66. Heederik D. Epidemiological studies of the relationship between occupational exposures and chronic non-specific lung disease. Proefschrift. Wageningen: Landbouwniversiteit Wageningen, 1990.
67. Samet JM, Utell MJ. The environment and the lung. *JAMA* 1991; 266: 670-675.
68. Samet JM. Learning about air pollution and asthma [editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1398-1399.
69. Molfino NA, Slutsky AS, Zamel N. The effects of air pollution on allergic bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 667-672.
70. Hollander AEM de. Fysieke omgeving. Chemische factoren. In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindredactie). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: Sdu Uitgeverij Plantijnstraat, 1993, 609-611.*
71. Wardlaw AJ. The role of air pollution in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 81-96.
72. Gorski P, Tarkowski M. Non specific environmental factors and asthma development. *Polish Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 1992; 5: 227-236.
73. Fischer PH, Janssen NAH, Lebrecht E. Acute effecten van verhoogde luchtverontreiniging tijdens de winter van 1990-1991 op de luchtwegen van basisschoolkinderen. Rapportnummer: 619002002. Bilthoven: RIVM, 1993.
74. Strien RT van, Verhoeff AP, Wijnen JH van, Brunekreef B. Huisstofmijtallergieën en CARA bij kinderen; een patient-controle onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 398-402.
75. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell J. Exposure to house-dust mite allergen (*Der p1*) and the development of childhood asthma: a prospective study. *N Eng J Med* 1990; 323: 502-507.
76. Bjoernsdottir US, Busse WW. Respiratory infections and asthma. *Medical Clinics of North America* 1992; 76: 895-915.
77. Busse WW, Lemanske RF Jr, Dick EC. The relationship of viral respiratory infections and asthma. *Chest* 1992; 101: 385S-388S.
78. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325-36.
79. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067-1083.
80. Lee TH. Precipitating factors of asthma. *British Medical Bulletin* 1992; 48: 169-178.
81. Lange P. Development and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the role of tobacco smoking. *Danish Med Bull* 1992; 39: 30-48.
82. Lebowitz M. The relationship of socio-environmental factors to the prevalence of obstructive lung diseases and other chronic conditions. *J Chron Dis* 1977; 30: 599-611.
83. Weiss KB, Gergen PJ, Crain EF. Inner-city asthma. The epidemiology of an emerging US public health concern. *Chest* 1992; 101: 362S-367S.

84. Pincus T, Callahan LF, Burkhauser R. Most chronic diseases are reported more frequently by individuals with fewer than 12 years of formal education in the age 18-64 United States population. *J Chron Dis* 1987; 40: 865-874.
85. Ferris JrBG, Holland WW, Speizer FE, Tessier JF. Factors concerned in the early development of respiratory disease. In: Freour P, Holland WW (eds.). *Chronic obstructive bronchopathies*. London: Kimpton Medical Publications, 1984: 81-104.
86. Tzonou A, Maragoudakis G, Trichopoulos D, *et al*. Urban living, tobacco smoking, and chronic obstructive pulmonary disease: A study in Athens. *Epidemiol* 1992; 3: 57-60.
87. Shopland DR, Harman JE, Fechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1142-48.
88. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; ii: 1526-36.
89. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer FE. *The natural history of chronic bronchitis and emphysema*. Oxford: University Press, 1976.
90. Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Longitudinal methods for describing the relationship between pulmonary function, respiratory symptoms and smoking in elderly subjects: the Tucson Study. *Eur Respir J* 1993; 6: 342-348.
91. Samet J. The health benefits of smoking cessation. *Med Clinics North Am* 1992; 76: 399-414.
92. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-26.
93. Gezondheidsraad. *Passief roken: beoordeling van de schadelijkheid van omgevingstabakrook voor de gezondheid*. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1990.
94. Chilmoncyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, *et al*. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328: 1665-1669.
95. Miedema I, Feskens EJ, Heederik D, Kromhout D. Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung diseases. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 37-45.
96. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 28.
97. Schwartz J, Weiss ST. Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 110-114.
98. Tarlo SM, Sussman GL. Asthma and anaphylactoid reactions to food additives. *Canadian Family Physician* 1993; 39: 1119-1123.
99. Bar-Or O, Inbar O. Swimming and asthma. Benefits and deleterious effects. *Sports Medicine* 1992; 14: 397-405.
100. Linschoten R, IJzerman JC, Cox NJM. *Cara en sport*. Utrecht: Stichting het zieke kind in beweging, 1990.
101. Cox NJM. Sport bij kinderen met CARA. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1990; 59: 140-143.
102. Cox NJM, Hendriks J, Binkhorst RA, Herwaarden CLA van. Gunstige effecten van revalidatie bij patiënten met CARA. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1991; 135: 987-991.
103. Cox NJM, Herwaarden CLA van, Folgering H, Binkhorst RA. Exercise and training in patient with chronic obstructive lungdisease. *Sports Med* 1988; 6: 180-192.
104. Fischman AP. Pulmonary rehabilitation research. NIH workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 825-833.
105. Carter R, Coast JR, Idell S. Exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 281-291.
106. Wijkstra PJ, Altena R van, Kraan J, *et al*. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7: 269-273.
107. Linschoten R van, Backx FJG, Cox NJM, Herwaarden CLA van (eindred). *CARA, oefenen en sport*. Oosterbeek: NISGZ (Chronische Aandoeningen en Sport; dl 3), 1990.
108. Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 533-539.
109. Water, HPA van de. *Bouwen aan basisgezondheidszorg. Over wetenschappelijke en organisatorische grondslagen van collectieve preventie*. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1989.
110. Farmer R, Miller D. *Lecture notes on epidemiology and public health medicine*. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1991; pp 110.
111. Downie RS, Fyfe C, Tannahill A. *Health promotion. Models and values*. Oxford: Oxford University Press, 1990: pp 50.
112. Last JM. *A dictionary of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1990: pp 105.
113. Vandenbroucke JP, Hofman A. *Grondslagen der epidemiologie*. Utrecht: Bunge, 1988.
114. Sturmans F. *Epidemiologie. Theorie, methoden en toepassing*. Nijmegen: Dekker en van de Vegt, 1982.

115. Bouter LM, Dongen MCJM van. Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie. Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema, 1988.
116. Collette HJA, Verbeek ALM. Secundaire preventie, in het bijzonder het bevolkingsonderzoek. In: Maas PJ van der, Hofman A, Dekker E (red.). Epidemiologie en gezondheidsbeleid. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1989, pp 254-262.
117. Schaapveld K, Bergsma EW, Ginneken JKS van, Water HPA van de. Setting priorities in prevention. Leiden: TNO Institute for Preventive Health Care, 1990.
118. WHO. Controlling the smoking epidemic. Report of the WHO Expert Committee on smoking control. Technical Report Series no. 636. Geneva: WHO, 1979.
119. Smit HA, Hoeymans N, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D. Roken. In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindredactie). Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: Sdu Uitgeverij Plantijnstraat, 1993: 567-572.
120. StiVoRo. Jaarverslag 1993. Den Haag: Stichting Volksgezondheid en Roken, 1994.
121. WVC. Nota Gezondheidsbeleid 1992. Gezondheid met beleid. Tweede Kamer, vergaderjaar 1991-1992, 22459, nr. 1. 's-Gravenhage: Sdu Uitgeverij, 1991.
122. WVC. Preventiebeleid voor de volksgezondheid. Praktische keuzen voor de jaren negentig. Tweede Kamer, vergaderjaar 1992-1993, 22894, nr 1. Den Haag: Sdu Uitgeverij, 1992.
123. StiVoRo. Jaarverslag 1992. Den Haag: Stichting Volksgezondheid en Roken, 1993.
124. Vent TGM de. Hart- en vaatziekten preventie door GGD-en. Utrecht: Nederlandse Hartstichting, Vereniging Directeuren Basisgezondheidsdiensten, Landelijk Centrum GVO, 1992.
125. Astma Fonds. Wetenschappelijk Jaarverslag 1992-1993. Leusden: Nederlands Astma Fonds, 1994.
126. RGO. Advies chronische aandoeningen: prioriteiten voor onderzoek. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 1991.
127. NWO. Deelprogramma strategisch onderzoek. Den Haag, 1994.
128. Mosch AM, Muris JWM. Astma morbiditeit bij kinderen in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. Huisarts en Wetenschap 1994; 37: 21-24.
129. Weel C van. Vijftien jaar Cara-onderzoek in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1994; 37: 3-6.
130. Waart MAC van der, Dekker FW, Nijhoff S, *et al.* NHG-Standaard Cara bij Volwassenen: Behandeling. Huisarts Wet 1992; 35: 437-443.
131. Dirksen WJ, Geyer RMM, Haan M de, *et al.* NHG-Standaard Astma bij Kinderen. Huisarts Wet 1992; 35: 355-362.
132. Bottema BJAM, Fabels EJ, Grunsvan PM van, *et al.* NHG-Standaard Cara bij Volwassenen: Diagnostiek. Huisarts Wet 1992; 35: 430-436.
133. Kerrebijn KF. Consensus astma bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 1239-1246.
134. Hurd SS, Lenfant C. The National Heart, Lung and Blood Institute Astma Program. Chest 1992; 101: 359S-361S.
135. Spee-van de Wekke J, Meulmeester JF, Hermgreen WP, Vogels AGC, Radder JJ, Schalk-van der Weide Y. Peilingen in de jeugdgezondheidszorg. PGO-Peiling 1991/1992. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1994.
136. Post W, Burdorf L, Heederik D. Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen als bedrijfsgezondheidskundig probleem. T Soc Gezondheidsz 1993; 71: 103-111.
137. Post W, Burdorf L, Heederik D. Vroegtijdige herkenning van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen in de bedrijfsgezondheidszorg. Leusden: Nederlands Astma Fonds, 1992.
138. Astma Fonds. Beleidsnota Extra-Murale CARA-zorg. Leusden: Nederlands Astma Fonds, 1990.
139. Astma Fonds. Beleidsplan CARA Voorlichting. Leusden: Nederlands Astma Fonds, 1990.
140. Hugenholtz M, Smulders M. Drie Cara-standaarden nader bekeken: wat hebben zij de huisarts te bieden? Huisarts Wet 1994; 37: 7-9.
141. Bijl D, Hutten JBF, Grol R, Velden J van der. De huisarts en zijn CARA-patiënten. Reden tot benauwdheid? Utrecht: NIVEL, 1993.
142. Butz AM, Rosenstein BJ. Passive smoking among children with chronic respiratory disease. J Asthma 1992; 29: 265-72.
143. Forero R, Bauman A, Young L, Larkin P. Asthma prevalence and management in Australian adolescents: results from three community surveys. Journal of Adolescent Health 1992; 13: 707-712.
144. Dekker FW. Astma and COPD in general practice. Studies on the quality of care. Proefschrift. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1993.
145. Uytdewilligen E, Koelen MA. Effectiviteit van interventies ter beïnvloeding van de leefstijl van chronisch zieken. Zoetermeer: Nationale Commissie Chronisch Zieken, 1994.

146. Linschoten R van, Backx FJG, Cox NJM, Herwaarden CLA van (red). CARA, oefenen en sport. Chronische aandoeningen en sport, deel 3. Oosterbeek: NISGZ, 1990.
147. Astma Fonds. Mijn kind heeft astma. Informatie voor ouders van kinderen in de basisschoolleeftijd. Leusden: Astma Fonds, 1993.
148. Werkplan Nationale Commissie Chronisch Zieken 1991-1995. Zoetermeer: Nationale Commissie Chronisch Zieken, 1992.
149. Nationale Commissie Chronisch Zieken. Werkprogramma 1994. Zoetermeer: Nationale Commissie Chronisch Zieken, 1993.
150. Astma Fonds. Voorlichting. Cahier Jaarverslag 1992. Leusden: Nederlands Astma Fonds, 1992.
151. Roscam Abbing EW. Tabaksbeleid: rookgordijn voor massamoord. MC 1992; 47: 931.
152. Barneveld JTA van, Dalesio OB, Leeuwen FE van. Een ontmoedigend tabaksontmoedigingsbeleid. MC 1992; 47: 943-946.