

# Opsporen van COPD in de huisartsenpraktijk: wie is er eigenlijk ziek?

Tjard Schermer en Philip Quanjier

## Inleiding

Nu de herziene NHG-Standaard COPD verschenen is en het screenen van rokers van middelbare leeftijd op COPD<sup>1</sup> volop in de aandacht staat – onder andere op de jaarlijkse Wereld COPD Dag – is een kritische beschouwing van de definitie van luchtwegobstructie op zijn plaats. Net als bij andere aandoeningen, bijvoorbeeld atherosclerose, ontwikkelt de schade door roken zich geleidelijk; patiënten voelen luchtwegsymptomen vaak niet goed aan of doen deze af als onbelangrijk. Voor patiënten bij wie COPD is vastgesteld, is stoppen met roken verreweg de belangrijkste interventie.

## Samenvatting

Schermer T, Quanjier Ph. Opsporen van COPD in de huisartsenpraktijk: wie is er eigenlijk ziek? *Huisarts Wet* 2007;50(8):85-9. De huidige COPD-richtlijnen, waaronder de NHG-Standaard COPD en de *Global Initiative on Obstructive Lung Disease* (GOLD), adviseren om luchtwegobstructie vast te stellen aan de hand van een 'vaste' afkapwaarde van 0,70 voor het quotiënt van de éénsecondewaarde en de geforceerde vitale longcapaciteit ( $FEV_1/FVC$ ). Steeds meer onderzoek laat echter zien dat deze benadering een aanzienlijk percentage foutpositieve uitslagen tot gevolg heeft, vooral in de categorie lichte tot matig ernstige obstructie. Daarnaast adviseren de richtlijnen om het  $FEV_1$ , uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde, te gebruiken als maat voor de ernst van de obstructie. Ook deze werkwijze leidt tot vertekening: kleine mensen en ouderen, en vooral ouderen die klein zijn, lijken een abnormaal laag  $FEV_1$  te hebben terwijl zij feitelijk géén respiratoire afwijking hebben. Er is dus behoefte aan betere regels om de aanwezigheid en de ernst van luchtwegobstructie vast te stellen. Dit geldt in het bijzonder voor de huisarts, die vooral te maken heeft met de vroege stadia van COPD. Een eerste stap naar een betere classificatie van luchtwegobstructies zou zijn om, in plaats van een vaste waarde, de 'ondergrens van normaal' (LLN) voor het quotiënt  $FEV_1/FVC$  als criterium te gebruiken.

UMC St. Radboud, Afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen: dr. T.R. Schermer, biomedisch gezondheidswetenschapper, coördinator COPD- en astmaonderzoek; LUMC, Afdeling Fysiologie, prof. dr. Ph. Quanjier, met emeritaat.

Correspondentie: T.Schermer@hag.umcn.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Schermer TR, Quanjier Ph. COPD screening in primary care: who is sick? *Prim Care Respir J* 2007;16:49-53. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Naast andere gunstige effecten op de gezondheid leidt het tot een kleine maar aanhoudende verbetering van het geforceerd uitademingsvolume na één seconde ( $FEV_1$ )<sup>2</sup> en vertraagt het de longfunctiedaling, zodat die ongeveer even snel verloopt als bij mensen die nooit gerookt hebben.<sup>3</sup> Behandeling met medicamenten beïnvloedt de progressie van COPD niet noemenswaardig<sup>4</sup> en is vooral aangewezen bij patiënten met ernstige luchtwegobstructie. Het is daarom logisch en prijzenswaardig dat men probeert personen met luchtwegobstructie in een vroeg stadium te identificeren om progressie naar ernstiger COPD te voorkomen.

Vroege opsporing van een ziekte is alleen ethisch aanvaardbaar als aan een aantal voorwaarden is voldaan.<sup>5</sup> Een van de belangrijkste daarvan is dat er een effectieve behandeling bestaat voor de nieuw opgespoorde patiënten met de aandoening. Aan deze voorwaarde voldoet een screening op COPD in feite niet, want afgezien van stoppen-met-rokeninterventies, die betrekkelijk weinig kans van slagen hebben bij patiënten die volharden in hun rookgedrag, is er slechts een symptomatische behandeling mogelijk bij de relatief kleine groep met ernstige COPD. Telt men daar de bijwerkingen van de behandeling bij op, dan is er op dit moment voldoende reden om terughoudend te zijn met actieve opsporing van COPD in de eerste lijn.<sup>6</sup> Een tweede voorwaarde is dat er een geschikte en betrouwbare test moet zijn om de ziekte aan te tonen. Men neemt tegenwoordig aan dat COPD in de vroege stadia klinisch onopgemerkt blijft; de ziekte is dus alléén vroegtijdig op te sporen door met spirometrisch onderzoek de aanwezigheid van luchtwegobstructie vast te stellen.

## Hoe geschikt zijn de huidige diagnostische richtlijnen?

Eén van de eisen die gesteld worden aan willekeurig welke diagnostische test is dat hij mensen met de veronderstelde aandoening identificeert en weinig foutpositieve en foutnegatieve uitslagen oplevert. Of iemand wel of geen luchtwegobstructie heeft en hoe men daarvan de ernst bepaalt, hangt niet alleen af van de definitie die de richtlijn hanteert maar ook van de gekozen referentiewaarden.<sup>7-10</sup> Na 2001, het jaar waarin het *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)<sup>11</sup> zijn eerste richtlijn publiceerde (zie tabel 1) die al snel door andere organisaties werd overgenomen, verdrievoudigde de prevalentie van COPD. Dit was het directe gevolg van de nieuwe definitie die de GOLD-richtlijn introduceerde: er is sprake van luchtwegobstructie wanneer het quotiënt van het geforceerd expiratoir volume na 1 seconde en de geforceerde vitale longcapaciteit ( $FEV_1/FVC$ ) na luchtwegverwijding kleiner is dan 0,70.

Er zijn aanwijzingen dat een  $FEV_1/FVC < 0,70$  niet per se luchtweg-

obstructie hoeft te betekenen, omdat de uitslag leeftijdsafhankelijk is.<sup>12</sup> De GOLD-commissie negeerde die leeftijdsafhankelijkheid echter,<sup>11</sup> omdat zij de voorkeur gaf aan een vaste waarde als eenvoudige vuistregel. Het is de vraag of deze beslissing juist was.

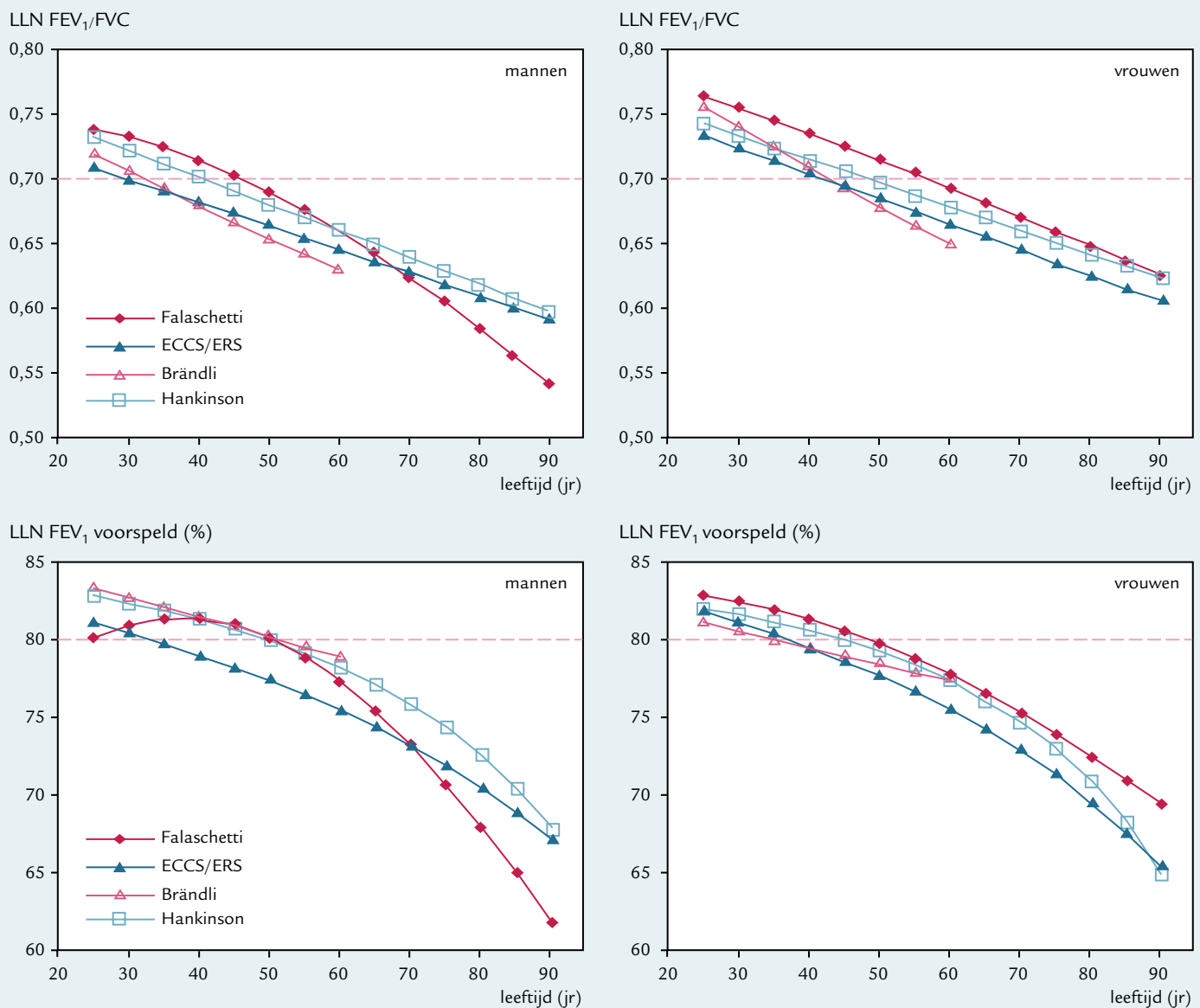
Een in de geneeskunde gebruikelijke manier om te bepalen of een bij een individu gemeten waarde afwijkend is, is deze waarde te vergelijken met de 'ondergrens van normaal' (*lower limit of normal*, LLN). Deze ondergrens moet zijn vastgesteld in een groep personen die niet lijden aan een aandoening die de betreffende meetwaarde beïnvloedt. Een recent literatuuronderzoek leverde maar liefst dertig formules op die de ondergrens van het quotiënt FEV<sub>1</sub>/FVC bij Kaukasiërs voorspellen.<sup>13</sup> Zonder uitzondering

**Tabel 1** Ernststadia voor COPD volgens de GOLD-criteria,<sup>11</sup> beoordeeld na bronchusverwijding (ook de herziene NHG-Standaard COPD hanteert deze criteria)

	GOLD-stadium	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub> voorspeld %
I	licht	< 0,70	> 80%
II	matig ernstig	< 0,70	50-80%
III	ernstig	< 0,70	30-50%
IV	zeer ernstig	< 0,70	< 30% (of < 50% bij aanwezigheid van longfalen)

bleek FEV<sub>1</sub>/FVC af te nemen met de leeftijd; voor enkele referentiefomules viel de ondergrens (ruim) onder de 0,70. *Figuur 1* illustreert dit voor vier voorspellingsformules uit grote Europese onderzoeken, waaronder ook de formules van de ECCS/ERS<sup>14</sup> die

**Figuur 1** De 'ondergrens van normaal' voor FEV<sub>1</sub>/FVC\* (bovenste grafieken) en voor het FEV<sub>1</sub> uitgedrukt als percentage van het voorspelde FEV<sub>1</sub>\* (onderste grafieken) voor mannen en vrouwen van gemiddelde lengte (178 respectievelijk 168 cm).



LLN = lower limit of normal (ondergrens van normaal). FEV<sub>1</sub> = Geforceerd expiratoir volume na één seconde. FVC = Geforceerde vitale longcapaciteit.  
 \* Volgens de GOLD-criteria<sup>11</sup> duidt een FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70 (boven) op luchtwegobstructie, en betekent een percentage < 80% van FEV<sub>1</sub> voorspeld vervolgens matig ernstige luchtwegobstructie.

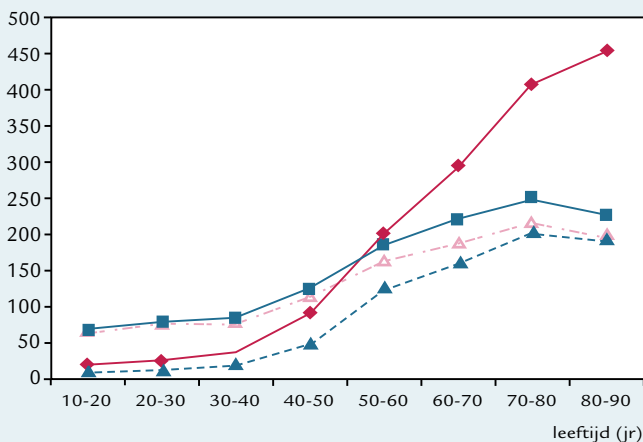
### De kern

- ▶ Nationale en internationale COPD-richtlijnen hanteren een vaste waarde van het quotiënt  $FEV_1/FVC$  ( $< 0,70$ ) als criterium voor de aanwezigheid van luchtwegobstructie.
- ▶ Gebruik van dit vaste afkappunt heeft echter veel foutpositieve testuitslagen tot gevolg, vooral in het gebied van lichte tot matig ernstige obstructie.
- ▶ Zou men de 'ondergrens van normaal' voor  $FEV_1/FVC$  als afkappunt nemen, dan zouden er veel minder foutpositieve testuitslagen zijn.
- ▶ Veel richtlijnen adviseren om als maat voor de ernst van COPD het  $FEV_1$  te gebruiken, uitgedrukt als percentage van de bij een gezonde referentiepopulatie voorspelde waarde. Dit leidt ertoe dat veel respiratoir gezonde ouderen ten onrechte een abnormaal laag  $FEV_1$  lijken te hebben.

in Nederland overwegend worden gebruikt. Het bovenste deel van de figuur laat duidelijk zien dat het gebruik van de 'vaste' afkapwaarde van 0,70 niet alleen vaak zal leiden tot foutnegatieve testuitslagen bij jonge volwassenen, maar ook – en voor de diagnostiek van COPD belangrijker – tot een aanzienlijk percentage foutpositieve uitslagen bij ouderen. Uit de figuur blijkt tevens dat het percentage foutnegatieve en foutpositieve uitslagen bij mannen en vrouwen verschilt. Worden de GOLD-criteria toegepast op het grote NHANES-III-bestand<sup>15</sup> (een representatieve steekproef uit de Amerikaanse bevolking), dan zou ongeveer 50% van de vastgestelde luchtwegobstructies berusten op een foutpositieve interpretatie.<sup>13</sup> Zelfs als men rekening houdt met het feit dat de personen in deze referentiepopulatie géén luchtwegverwijder toegediend kregen bij de longfunctietest, waardoor een klein deel van de populatie alsnog boven de ondergrens van normaal zou zijn gebracht, is het aandeel foutpositieven bijzonder groot.

**Figuur 2** Prevalentie van luchtwegobstructie in de Amerikaanse NHANES-III-populatie per leeftijdsgroep voor verschillende definities van obstructie.

Luchtwegobstructie (per 1000 personen)



Neemt men als 'ondergrens van normaal' voor  $FEV_1/FVC$  het 5e percentiel van alle gezonde niet-rokers, dan zal per definitie 5% van deze populatie een luchtwegobstructie hebben. Kiest men voor een behoudender ondergrens, bijvoorbeeld het 1e of het 2,5e percentiel (waarbij respectievelijk 1% en 2,5% van de waarnemingen onder het afkappunt valt), dan neemt het aantal foutpositieve bevindingen bij personen van middelbare leeftijd en ouder nog verder af – zeker in vergelijking met een vast afkappunt van 0,70. (Foutnegatieve testuitslagen zijn bij ouderen, de leeftijdsgroep waar het bij de diagnostiek van COPD om gaat, minder interessant.) Kortom, een vast afkappunt voor  $FEV_1/FVC$  is niet of nauwelijks geschikt om een luchtwegobstructie vast te stellen en verklaart voor een belangrijk deel waarom verschillende recente publicaties uitzonderlijk hoge prevalenties van luchtwegobstructie bij ouderen hebben gemeld. Het verklaart ook waarom recente schattingen van luchtwegobstructie onder rokers (50%)<sup>16</sup> zoveel hoger zijn dan een decennium geleden (15%).<sup>17</sup> *Figuur 2* illustreert dat de definitie van luchtwegobstructie sterk bepalend is voor de prevalentie van luchtwegobstructie en COPD in de bevolking.<sup>18</sup>

### Indelen naar ernst van luchtwegobstructie

Is eenmaal vastgesteld dat er sprake is van luchtwegobstructie, dan meet men de ernst daarvan vervolgens af aan het niveau van het  $FEV_1$ . Vrijwel zonder uitzondering adviseren nationale en internationale COPD-richtlijnen om dat te doen door het gemeten  $FEV_1$  uit te drukken als percentage van de voorspelde waarde. Geen enkele auteur van referentiewaarden heeft dit echter ooit aanbevolen of gepropageerd. Integendeel, deze onderzoekers hebben veel moeite gedaan om voor hun onderzoekspopulatie de 'ondergrens van normaal' te bepalen, die bij conventie zo is gedefinieerd dat 5% van een referentiepopulatie van gezonde niet-rokers onder de grenswaarde valt, over het gehele leeftijd- en lengtebereik. Internationale commissies van longfunctie-experts beschouwen deze ondergrenzen als wetenschappelijk aanvaardbare afkappunten.<sup>14,19,20</sup> Door het  $FEV_1$  uit te drukken als percentage van een (geschikte) voorspelde waarde introduceert men echter een vertekening, want bij een aantal mensen die in werkelijkheid geen luchtwegproblemen hebben – kleine mensen, ouderen en vooral kleine ouderen – zal het  $FEV_1$  ten onrechte 'abnormaal laag' lijken. Het onderste deel van *figuur 1*, waarin de ondergrens van normaal (LLN) van het  $FEV_1$  is uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde, illustreert dit. Een  $FEV_1/FVC$  dat kleiner is dan 0,70 maar nog boven de ondergrens van normaal ligt (wat regelmatig zal voorkomen bij gezonde 50-plussers die nooit gerookt hebben, zie het bovenste deel van de figuur) kan zeer wel gepaard gaan met een  $FEV_1$  onder de arbitraire grens van 80% van de voorspelde waarde. In een dergelijk geval is er volgens de huidige aanbevelingen<sup>8-11</sup> sprake van een matig ernstige luchtwegobstructie, terwijl zowel het  $FEV_1$  als  $FEV_1/FVC$  binnen het normale bereik vallen. Ook als het  $FEV_1$  net boven de 80% van de voorspelde waarde uitkomt (wat past bij lichte luchtwegobstructie, oftewel GOLD-stadium I), zal het die arbitraire grens in de loop der jaren als gevolg van een volkomen normaal verouderingsproces passeren en zal

men vervolgens een matig ernstige luchtwegobstructie constateren (GOLD-stadium II) – met FEV<sub>1</sub> en FEV<sub>1</sub>/FVC nog steeds in het normale bereik! Zodoende kan een in respiratoir opzicht gezonde persoon het traject van ‘normaal’ naar GOLD-stadium I en zelfs II afleggen doordat zijn FEV<sub>1</sub> met het stijgen van de leeftijd terechtkomt onder de lijn van het voorspelde percentage, maar desondanks binnen het normale bereik blijft. Dit fenomeen verklaart voor een deel de onlangs beschreven progressie van COPD in de loop van het leven.<sup>21</sup>

### Correcte beoordeling van luchtwegobstructie

Om te begrijpen hoe men de ernst van luchtwegobstructie op een correcte manier classificeert, is het nodig om te weten hoe voorspelde waarden voor FEV<sub>1</sub> tot stand komen. Over het algemeen hebben de voorspellingsformules de volgende vorm:

$$FEV_1 = a + b \times \text{lengte} + c \times \text{leeftijd} + \epsilon,$$

waarbij  $\epsilon$  de standaarddeviatie (SD) is van de spreiding die overblijft nadat de verschillen in lengte en leeftijd tussen de individuen in de gekozen referentiepopulatie zijn verdisconteerd. Indien deze resterende (‘residuele’) spreiding een zogenaamde ‘normale verdeling’ heeft, ligt het 5e percentiel bij de waarde die hoort bij  $-1,64$  SD.

Hieruit volgt dat, als het FEV<sub>1</sub> van een lange jongeman en dat van een vrouw van middelbare leeftijd en doorsnee lengte één SD onder de voorspelde waarde liggen, beide waarden volkomen vergelijkbaar zijn en in het normale bereik liggen, ook al verschillen ze aanzienlijk als ze worden uitgedrukt in liters of als percentage van de voorspelde waarde.

Dit alles moge duidelijk maken dat je, om de ernst van luchtwegobstructie te bepalen, moet kijken naar het aantal *standaarddeviaties* dat de gemeten waarde onder de voorspelde waarde ligt.<sup>14,19</sup> Deze wijze van uitdrukken heeft verschillende benamingen, waaronder ‘standaarddeviatiescore’ (SDS) en ‘z-score’.

Vanzelfsprekend is dit alles ook van toepassing op de interpretatie van het quotiënt FEV<sub>1</sub>/FVC, de FVC of welke andere longfunctiewaarde dan ook. De eenvoudige vuistregel is dat indien de gemeten waarde meer dan 1,64 SD lager is dan de voorspelde waarde, de waarneming onder de gebruikelijke ondergrens van normaal (het 5e percentiel) valt. Die ondergrens moet wel worden afgestemd op het specifieke doel van de betreffende longfunctietest, bijvoorbeeld screening, waarbij een goede balans gevonden moet worden tussen de consequenties en de kosten van foutnegatieve en foutpositieve resultaten. Wil men het aantal foutpositieve uitslagen beperken, dan kan het 2,5e percentiel ( $-1,96$  SD), het 2e percentiel ( $-2,05$  SD) of het 1e percentiel ( $-2,33$  SD) een betere keuze zijn.

### Een dilemma

Bij pogingen om personen met luchtwegobstructie in een vroeg stadium op te sporen kunnen we helaas niet afgaan op de aan- of afwezigheid van luchtwegsymptomen. Wat dan overblijft als a priori risicofactoren zijn leeftijd en blootstelling aan stoffen waarvan

bekend is dat zij luchtwegobstructie kunnen veroorzaken, zoals tabaksrook. Maar verder hebben we nog steeds een kristallen bol nodig: wie heeft er wel en wie heeft er geen luchtwegobstructie? De in de huidige aanbevelingen<sup>8-10</sup> gebruikte criteria berusten niet op empirisch bewijs; zij leiden daarentegen tot een onacceptabel percentage foutpositieve testuitslagen met lichte tot matig ernstige luchtwegobstructie en zijn daarom eerder misleidend dan behulpzaam. Bij de meeste oudere patiënten met luchtwegobstructie is vooral de comorbiditeit bedreigend – slechts een klein deel van hen zal een ernstige luchtwegobstructie ontwikkelen. Tegen deze achtergrond doet zich daarom de vraag voor of *public health*-campagnes gericht op ontmoediging van roken in bredere zin, op gezonde voeding en op sociaal-economische aspecten niet veel meer aandacht verdienen dan actieve opsporing van COPD door middel van screening en case-finding.<sup>22</sup> Voor de GOLD-stadia III en IV (zie *tabel 1*) is de versturende invloed van leeftijd en lengte zoals hiervoor beschreven niet of nauwelijks relevant: deze patiënten moeten uiteraard de medische zorg krijgen die zij nodig hebben.

Als huisartsen ervoor kiezen om vast te houden aan de GOLD-richtlijn, moeten zij zich ervan bewust zijn dat een aanzienlijk percentage van de personen die qua longfunctie voldoen aan de criteria voor lichte of matig ernstige luchtwegobstructie (GOLD-stadia I en II) helemaal geen COPD heeft. In de laatste herziening van haar richtlijn (november 2006) heeft de GOLD-commissie de tekortkomingen van haar spirometrische classificatie voor de ernst van luchtwegobstructie onderkend en geeft zij aan dat het gebruik van de ondergrens van normaal voor FEV<sub>1</sub>/FVC wellicht beter is dan een vast afkappunt.<sup>11</sup> Dit is een belangrijke stap in de richting van betere criteria om de aan- of afwezigheid van luchtwegobstructie vast te stellen.

### Literatuur

- 1 Geijer RM, Sachs AP, Hoes AW, Salome PL, Lammers JW, Verheij TJ. Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40-65 years old. *Fam Pract* 2005;22:485-9.
- 2 Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
- 3 Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: A randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
- 4 Decramer M, Gosselink R, Rutten-van Molken M, Buffels J, Van Schayck O, Gevenois PA, et al. Assessment of progression of COPD: Report of a workshop held in Leuven, 11-12 March 2004. *Thorax* 2005;60:335-42.
- 5 UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. <http://www.nsc.nhs.uk>, geraadpleegd op 2 april 2007.
- 6 Enright P. Does screening for COPD by primary care physicians have the potential to cause more harm than good? *Chest* 2006;129:833-5.
- 7 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
- 8 The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52 Suppl 5:S1-S28.
- 9 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive

- tive pulmonary disease: National clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1:1-232.
- 10 Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
  - 11 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.com>, geraadpleegd op 2 april 2007.
  - 12 Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
  - 13 <http://www.spirxpert.com/controversies/controversy1.html>, geraadpleegd op 2 april 2007.
  - 14 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
  - 15 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
  - 16 Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.
  - 17 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
  - 18 Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-73.
  - 19 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
  - 20 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
  - 21 Geijer RM, Sachs AP, Verheij TJ, Salome PL, Lammers JW, Hoes AW. Incidence and determinants of moderate COPD (GOLD II) in male smokers aged 40-65 years: 5-year follow up. *Br J Gen Pract* 2006;56:656-61.
  - 22 Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005;60:842-7.

## Uit de eerste jaargang



Huisarts Wet 1958(1);7:153