



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Tackling chronic respiratory disease in low-resource settings

Brakema, E.A.

Citation

Brakema, E. A. (2022, May 19). *Tackling chronic respiratory disease in low-resource settings*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3304482>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3304482>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

ADDENDUM

**NEDERLANDSE SAMENVATTING
(SUMMARY IN DUTCH)**

PUBLICATIONS

CURRICULUM VITAE

ACKNOWLEDGEMENTS

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In de inleiding, **hoofdstuk 1**, wordt de relevantie van dit proefschrift beschreven. De wereldwijde ziektelast van chronische longziekten (CLZ) is hoog; COPD en astma, de meest voorkomende CLZ, zijn verantwoordelijk voor respectievelijk 74,4 en 21,6 miljoen DALYs. COPD is de derde meest voorkomende doodsoorzaak en doodt meer mensen dan HIV/AIDS, malaria en tuberculose bij elkaar. CLZ zijn vooral problematisch in gebieden waar de middelen schaars zijn, ook wel resource-arme gebieden genoemd. De blootstelling aan risicofactoren zoals tabak en luchtvervuiling is hier namelijk vaak hoog, terwijl men beperkt bewust is van CLZ en weinig middelen heeft om ze te bestrijden. Bovendien bestaat er juist voor deze resource-arme gebieden slechts weinig bewijs over doeltreffende aanpakken voor CLZ. Het is bekend dat gezondheidsprogramma's een grote kans hebben te mislukken wanneer implementatiestrategieën niet aansluiten bij hun lokale context. Het doel van dit proefschrift is om inzicht te krijgen in hoe CLZ wereldwijd kunnen worden bestreden in resource-arme gebieden. Om dit te bereiken onderzoeken we eerst de context van CLZ in verschillende resource-arme gebieden. Vervolgens onderzoeken we de implementatie van verschillende interventies gericht op CLZ, waarbij we de implementatiestrategie afstemmen op de lokale context om een succesvolle implementatie te bevorderen.

Veel van de studies uit dit proefschrift maken deel uit van het EU Horizon 2020 onderzoeksproject *'Free Respiratory Evaluation and Smoke-exposure reduction by primary Health cAre Integrated gRoups'* (FRESH AIR). FRESH AIR bestudeert de implementatie van preventieve, diagnostische en therapeutische interventies gericht op CLZ in resource-arme gebieden in Afrika (Uganda), Azië (Kirgizië en Vietnam), en Europa (het Griekse platteland en een Grieks Roma-kamp).

Deel I - Inzicht in het probleem; verkenning van chronische longziekten in hun lokale context

In deel I wordt de context onderzocht van CLZ in verschillende resource-arme gebieden wereldwijd, met een focus op de directe en indirecte ziektelast, de blootstelling aan risicofactoren, en hoe verschillende gebieden de risicofactor tabak in hun richtlijnen benaderen.

Ten eerste vergelijkt de epidemiologische studie in Kirgizië (**hoofdstuk 2**) de prevalentie van COPD en de risicofactoren tussen een hoogland (~2050 m boven zeeniveau) en laagland regio (750 m boven zeeniveau). Eerdere studies rapporteerden tegenstrijdige resultaten over de relatie tussen hoogte en COPD. De meeste studies hielden echter geen rekening met luchtvervuiling binnenshuis. Deze vervuiling wordt veelal veroorzaakt door te koken of stoken op vaste brandstoffen (hout, mest, steenkool, etc.), zoals 3 miljard mensen wereldwijd dagelijks doen. Geen van de studies had de luchtvervuiling objectief gemeten. Daarom hebben wij bij willekeurig geselecteerde huishoudens zowel de longfunctie (middels spirometrie) als de persoonlijke

blootstelling aan luchtvervuiling binnenshuis objectief gemeten (middels fijnstofmeters voor fijnstof $<2,5 \mu\text{m}$ [$\text{PM}_{2,5}$]). Ook namen we een vragenlijst af over andere risicofactoren voor COPD, zoals roken. COPD kwam meer voor bij de 199 hooglanders dan bij de 193 laaglanders (36,7% versus 10,4%; $p < 0,001$). De gemiddelde blootstelling aan $\text{PM}_{2,5}$ was ook hoger in de hooglanden (290,0 versus 72,0 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$; $p < 0,001$). Hoge niveaus van $\text{PM}_{2,5}$ -blootstelling (OR 3,174, 95% BI 1,061-9,493), pakjaren roken (OR 1,037, 95% BI 1,005-1,070) en leeftijd (OR 1,058, 95% BI 1,037-1,079) droegen bij aan een hogere COPD-prevalentie onder hooglanders. Bovendien bleek hoogte een onafhankelijke voorspeller voor COPD (OR 3,406, 95% BI 1,483-7,825). De bevindingen tonen hoe de context van aangrenzende regio's aanzienlijk kan verschillen op het vlak van blootstelling aan risicofactoren en ziekte. Voor de hooglanden, met weinig middelen, lijken vooral preventieve interventies geïndiceerd te zijn. Noemenswaardig is dat dit een van de eerste op spirometrie gebaseerde prevalentie studies in Centraal-Azië was.

Hoofdstuk 3, een opinieartikel, beschrijft een op dat moment nieuw perspectief op het ontstaan van COPD in resource-arme gebieden. In de gebieden treden verschillende risicofactoren voor COPD vaak gelijktijdig op en versterken elkaar, wat kan leiden tot een “valse start” in de longontwikkeling. Een complex samenspel van nadelige factoren vroeg in het leven, zoals blootstelling aan luchtvervuiling in de baarmoeder via het bloed van de moeder, (maternale) ondervoeding, of een voorgeschiedenis van tuberculose, beïnvloeden de longontwikkeling. Dit vergroot de kans op het ontwikkelen van COPD later in het leven. Het traject dat bij deze patiënten tot COPD leidt, verloopt dan niet (alleen) via de ‘traditionele’ versnelde achteruitgang van een normale longfunctie, maar via de fysiologische achteruitgang van longen die hun potentiële maximumwaarde nooit hebben bereikt. Een lage sociaaleconomische status kan de longgezondheid verder verslechteren, omdat deze geassocieerd wordt met factoren zoals slechtere toegang tot gezondheidszorg, slechtere voeding, lager geboortegewicht en slechtere sanitaire voorzieningen. Bij COPD die veroorzaakt wordt door een valse start moeten de risico's in een veel eerder stadium worden aangepakt, te beginnen al vóór de geboorte. Deze aanpak moet dan later in het leven worden gecombineerd met de conventionele preventieve methoden. Aangezien de risicofactoren uiteenlopen, moeten maatregelen worden ingebed in een brede, intersectorale aanpak. Gemeenschappen, gezondheidswerkers en beleidsmakers moeten bewust worden gemaakt van COPD en het vroegtijdige ontstaan ervan, en van betaalbare maatregelen om de ziekte te voorkomen en te behandelen. Tenslotte impliceert een valse start ook een fundamenteel andere kijk op hoe de effecten van interventies tegen luchtvervuiling binnenshuis worden bestudeerd. Momenteel worden de effecten van interventies vaak bestudeerd in longen die al onomkeerbaar beschadigd zijn; effecten zouden ook in de nog ongebornen generatie moeten worden bestudeerd.

Vervolgens toont de gezondheidseconomische studie in **hoofdstuk 4** dat naast verschillen in blootstelling aan risicofactoren tussen resource-arme en resource-rijke gebieden, er ook

opmerkelijke verschillen bestaan in de sociaaleconomische ziektelast van CLZ. In vier verschillende lage-inkomenslanden maakten we een inschatting van de beperkingen in arbeidsproductiviteit en activiteiten ten gevolge van CLZ, en identificeerden we modificeerbare risicofactoren voor beperkingen. We verrichtten een cross-sectionele, observationele studie in de vier FRESH AIR-landen: Uganda, Kirgizië, Vietnam, en Griekenland. Van de 1040 door spirometrie bevestigde CLZ-patiënten, rapporteerde een mediaan van 40,0% [interkwartiel bereik: 20,0-60,0] beperkingen in dagelijkse activiteiten. De 459 deelnemende patiënten met een baan rapporteerden een totale arbeidsongeschiktheid van 30,0% [1,8-51,7] en een verminderde productiviteit (presenteïsme) van 20,0% [0,0-40,0]. De gemiste werktijd (absenteïsme) was 0,0% [0,0-16,7]. Potentieel modificeerbare risicofactoren voor CLZ-gerelateerde beperkingen waren de mate van kortademigheid (MRC-schaal) ($B = 8,92$, 95% BI = 7,47-10,36), roken ($B = 5,97$, 95% BI = 1,73-10,22), en gebruik van vaste brandstof ($B = 3,94$, 95% BI = 0,56-7,31). Absenteïsme was dus laag in vergelijking met het substantiële presenteïsme en de beperkingen in activiteiten. Dit zou kunnen worden verklaard door de vaak ontbrekende socialezekerheidsstelsels in resource-arme gebieden; patiënten kwamen vaak opdagen op het werk ten koste van een lagere productiviteit. Dit was de eerste grote internationale studie die CLZ-gerelateerde beperkingen in de arbeidsproductiviteit en activiteiten in resource-arme gebieden onderzocht. De resultaten vragen om meer bewustzijn van de (indirecte) kosten en lasten van CLZ onder zorgverleners, beleidsmakers, patiënten en werkgevers. Zij dienen preventieve maatregelen te nemen en de klinische behandeling van CLZ in resource-arme gebieden te verbeteren.

Tenslotte richt de systematische literatuurstudie van **hoofdstuk 5** zich op een belangrijke risicofactor voor CLZ in verschillende contexten; we vergeleken wereldwijd Stoppen-met-roken richtlijnen in de eerstelijnszorg. We identificeerden richtlijnen middels een online inventarisatie van nationale richtlijnen (op treattobacco.net) en het raadplegen van collega's via het netwerk van de International Primary Care Respiratory Group. We vonden 43 richtlijnen uit 39 landen. Hiervan bleken 26 richtlijnen uit 22 landen relevant voor de eerstelijnsgezondheidszorg, met (de aanbevelingen van) de richtlijnen beschikbaar (gemaakt) in het Engels. Er was bijna unanieme overeenstemming over de noodzaak om rokers te identificeren, een kort stoppen-met-rokenadvies te geven, de motivatie om te stoppen te beoordelen, en gedragsmatige en medicamenteuze ondersteuning te bieden. De discrepantie tussen de richtlijnen was het grootst bij specifieke aanbevelingen over de inhoud en vorm van gedragsmatige ondersteuning en de verstrekking van farmacotherapie. Dit was waarschijnlijk te wijten aan verschillende contextuele gezondheidsomgevingen (gezondheidsinfrastructuur, verdeling van risicofactoren, beschikbaarheid van medicatie, cultuur, etc.). Op basis van deze bevindingen ontwikkelden we een universele checklist met richtlijnaanbevelingen voor eerstelijnszorgprofessionals en toekomstige richtlijnontwikkelaars.

Deel II – Op weg naar een oplossing; het bevorderen van implementatiesucces van longgezondheidsprogramma's door hun lokale context te betrekken en te benutten

Deel II richt zich op het genereren van bewijs over hoe CLZ te bestrijden in resource-arme gebieden, op de ontwikkeling van praktische instrumenten en een methodologie daartoe, en op het bestuderen van de toepassing van dit bewijs in de praktijk.

Deel II begint met een systematisch literatuuronderzoek en meta-synthese (**hoofdstuk 6**) om essentiële factoren te identificeren voor de implementatie van interventies gericht op CLZ in laag- en middeninkomenslanden, en om bewijskracht te wegen. We doorzochten daarvoor acht databases zonder datum- of taalbeperkingen in juli 2019, wat resulteerde in 9111 artikelen. Hiervan voldeden er 37 aan de inclusiecriteria. De beschreven studies waren in grote lijnen representatief voor de bevolkingsspreiding over 's werelds continenten, en waren uitgevoerd in gemeenschapsumgevingen, gezondheidszorginstellingen en scholen. We identificeerden een dermate groot aantal studies over schoner koken (om de blootstelling aan luchtvervuiling binnenshuis te verminderen) dat we besloten hier een aparte review aan te wijden (**hoofdstuk 9**). Veel van de 37 overgebleven studies betroffen tabaksinterventies, terwijl interventies als longrevalidatie, patiënteducatie en zelfmanagement ondervertegenwoordigd of zelfs afwezig waren.

Factoren die met een hoog niveau van bewijs werden geïdentificeerd waren: 1) Het begrijpen van de behoeften van de lokale gebruikers; 2) Het zorgen voor compatibiliteit van de interventie met de lokale context; 3) Het identificeren van invloedrijke stakeholders en het toepassen van strategieën hen actief te betrekken; 4) Het zorgen voor adequate toegang tot kennis en informatie; en 5) Het adresseren van de beschikbaarheid van nodige middelen. Deze bevindingen werden geconsolideerd in een handzaam implementatie instrument voor de praktijk. Beleidsmakers, non-gouvernementele organisaties (ngo's), onderzoekers of andere uitvoerders kunnen deze 'FRESH-AIR implementatietool' gebruiken om evidence-based implementatiestrategieën te ontwikkelen voor interventies gericht op CLZ in resource-arme gebieden.

Tijdens het verrichten van het literatuuronderzoek hierboven, werd niet alleen een overvloed aan bewijs geïdentificeerd over de implementatie van schoner koken interventies, maar ook een gebrek aan het gebruik ervan. Daarom schreven we in **hoofdstuk 7** een commentaar dat reflecteert op decennia van teleurstellende cijfers over de implementatie van schonere kooktoestellen, en het falen om daar vervolgens de implementatiestrategieën op aan te passen. In het commentaar stellen we verschillende oplossingen voor om de kloof tussen bewijs en praktijk te overbruggen. Er wordt bij alle stakeholders op aangedrongen om gebruik te maken van bestaand bewijs in het ontwerp en de uitvoering van implementatiestrategieën voor schonere kooktoestellen. Ten eerste zouden onderzoekers de bestaande overvloed aan

bewijs over de implementatie moeten consolideren, bijvoorbeeld in een praktisch instrument. Uitvoerders moeten dit instrument vervolgens gaan gebruiken, en er samen met onderzoekers voor zorgen dat het voortdurend wordt bijgewerkt naar de laatste inzichten. Zij moeten zich aansluiten bij relevante netwerkorganisaties (de Wereldgezondheidsorganisatie, het Clean Cooking Implementation Science Network), die op hun beurt het instrument moeten promoten en verspreiden om het op grote schaal beschikbaar te maken. Daarnaast moeten financiers, ngo's, en ontwikkelingsinstellingen uitsluitend steun verlenen aan projecten met adequate implementatiestrategieën die de essentiële factoren van het instrument adresseren. Ten slotte moeten carbon-krediet projecten niet belonen naar het aantal *uitgedeelde* kooktoestellen, maar naar het aantal kooktoestellen *in gebruik*. Alle stakeholders moeten voortdurend met de netwerken in contact blijven om alle neuzen dezelfde, evidence-based kans uit te richten. Succesvolle implementatie kan zowel de gezondheid van de mens als van de planeet bevorderen, aangezien bij een schonere verbranding minder brandstof nodig is en zo de ontbossing beperkt.

Om woord bij daad te voegen, benaderden we nationale en internationale collega's om hierin samen te werken. We verrichtten de systematische literatuurstudie die toegespitst was op schoner koken (hoofdstuk 9). We achtten een overkoepelende review, een review van reviews, een geschiktere methode om het bewijs te analyseren van de meer dan 450 individuele studies. Omwille van transparantie, publiceerden we een bijgewerkt studieprotocol in **hoofdstuk 8** waarin we uitvoerig ingaan op deze relatief complexe methodologie.

Hoofdstuk 9, de resulterende systematische overkoepelende review, consolideert bewijsmateriaal uit 31 reviews van de implementatie van schoner koken. Kritische factoren voor de implementatie van schonere kooktoestellen, ondersteund door het hoogste niveau van bewijs, waren: 1) Kosten; 2) Kennis en overtuigingen over de innovatie; en 3) Compatibiliteit. Factoren voor de implementatie van schonere brandstoffen waren 1) Kosten; 2) Kennis en overtuigingen over de innovatie; en 3) Extern beleid en beloningen. De factoren werden samengevat in de Cleaner Cookstove Implementation Tool (CleanCIT) en de Clean Fuel Implementation Tool (CleanFIT). Om de wetenschappelijke kennis de praktijk in te brengen, exploreren we momenteel samen met relevante netwerken de mogelijkheden om de instrumenten klaar te maken voor gebruik in de praktijk en ze te verspreiden.

Een essentiële factor die in beide implementatie-reviews (hoofdstuk 6 & 9) naar voren kwam, is de compatibiliteit van de interventie met de lokale context, waaronder de lokaal heersende overtuigingen en behoeften. Er was echter geen bewijs voorhanden over hoe de context in kaart moest worden. Daarom wordt in de methodologische studie in **hoofdstuk 10** de ontwikkeling en prospectieve validatie beschreven van een systematische methodologie om lokale gezondheidsovertuigingen en gedragingen in kaart te brengen: de Setting-Exploration-Treasure-Trail-to-Inform-Implementation-strategie (SETTING) tool. Samen met een panel

van deskundigen en lokale eindgebruikers ontwikkelden we een aanpak van zes stappen: 1) Stel samen met lokale stakeholders de onderzoeksprioriteiten vast; 2) Combineer een kwalitatieve ‘rapid assessment’ met een kwantitatieve enquête (een ‘mixed-method design’); 3) Gebruik materialen die aansluiten bij de lokale context; 4) Betrek onderzoekers uit de gemeenschap bij de dataverzameling; 5) Analyseer pragmatisch en/of grondig om tijdige communicatie van de bevindingen te verzekeren; en 6) Verspreid de bevindingen voortdurend onder relevante stakeholders. We hebben de SETTING-tool toegepast in zes resource-arme gebieden in de vier FRESH AIR-landen op drie continenten. De methodologie bleek in elke setting haalbaar, aanvaardbaar en effectief.

De toepassing van de SETTING-tool demonstreren we in de observationele mixed-methods studie in **hoofdstuk 11**, gericht op het in kaart brengen van lokale overtuigingen en gedragingen ten aanzien van CLZ in de zes verschillende resource-arme gebieden in Uganda, Kirgizië, Vietnam en Griekenland. We verzamelden kwalitatieve gegevens onder 340 informanten in meer dan 200 interviews, focusgroep discussies, en observaties, en trianguleerden de bevindingen met een kwantitatieve enquête onder 1037 dorpsbewoners en 204 zorgprofessionals. We identificeerden drie hoofdthema’s die consistent een sleutelrol speelden in CLZ-gerelateerde overtuigingen en gedragingen: 1) De waarneming van de identiteit van CLZ – dorpsbewoners in alle gebieden behalve op het Griekse platteland schreven chronische luchtwegklachten sterk toe aan infecties, vooral aan tuberculose; 2) Overtuigingen over de oorzaken – 65,8% van alle dorpsbewoners was het sterk eens dat tabaksrook symptomen veroorzaakt, dit aantal was 19,1% voor luchtvervuiling binnenshuis; context-specifieke oorzaken varieerden van hekserij in Uganda tot een warmte-koude disbalans in Vietnam; en 3) Normen en sociale structuren – zoals dat ‘echte mannen’ roken in Kirgizië en Vietnam. Deze gedeelde hoofdthema’s dienen aan bod te komen bij het ontwerpen van context-gedreven implementatiestrategieën voor interventies gericht op CLZ in deze gebieden, elk met gedeelde en context-specifieke overtuigingen en gedragingen. Verder geeft de studie een overzicht van de typische kenmerken van de gebieden met hun bijbehorende heersende overtuigingen en gedragingen. Dit overzicht kan dienen bij de implementatie van CLZ-programma’s in gebieden met vergelijkbare kenmerken.

We gebruikten onze bevindingen uit hoofdstuk 11 om de implementatiestrategie van een volgende longgezondheidsinterventie te ontwerpen in **hoofdstuk 12**. In deze implementatiestudie vertaalden we een Ugandeese train-de-trainer programma naar gebieden in Kirgizië en Vietnam. Gemeenschappen leerden hoe ze actie konden ondernemen tegen luchtvervuiling binnenshuis door gebruik van vaste brandstoffen en tabak. Samen met lokale stakeholders ontwikkelden we het ontwerp en de implementatiestrategie om het programma in bestaande lokale infrastructuur te bedden. De haalbaarheid en aanvaardbaarheid werden hoog geacht; ongeveer 15000 Kirgizische en 10000 Vietnamese dorpsbewoners werden bereikt binnen het budget van zo’n 11000 euro per land. Het programma was effectief in het verbeteren van relevante kennis:

de scores op kennisvragenlijsten over longgezondheid stegen aanzienlijk na deelname aan het programma, tot uitstekende niveaus in alle doelgroepen. De effectiviteit werd ook beoordeeld aan de hand van gedragsverandering, namelijk of schonere kooktoestellen in gebruik werden genomen (deze werden geleverd door een latere FRESH AIR-interventiestudie die niet in dit proefschrift is opgenomen). Het gebruik was matig succesvol in Vietnam, en zeer succesvol in Kirgizië. De huidige studie laat zien hoe een implementatiestrategie voor een longgezondheidsinterventie kan worden aangepast aan de context om implementatiesucces te bevorderen.

De algemene discussie, **hoofdstuk 13**, reflecteert op hoe dit proefschrift navigeert van het onderzoeken van de context (epidemiologie, gezondheidseconomie, antropologie, vergelijking van richtlijnen) naar de implementatie van context-gedreven, evidence-based longgezondheidsprogramma's in resource-arme gebieden. Dit proefschrift toont dat brede multisectoriële interventies nodig zijn die de longgezondheid al voor de geboorte bevorderen. Het laat zien hoe het onderzoeken, betrekken en benutten van de lokale context implementatiesuccessen kan verbeteren. Ook biedt het een overzicht van de kenmerken van de zes verschillende FRESH AIR onderzoeksettings in vier landen met gedeelde en contextspecifieke thema's. De thema's kunnen worden overwogen in het ontwerpen van implementatiestrategieën van interventies tegen CLZ in vergelijkbare gebieden. De generaliseerbaarheid van de bevindingen is betrekkelijk groot doordat de gegevens in verschillende gebieden over de wereld zijn verzameld. De belangrijkste uitdaging die blijft bestaan is de implementatie van dit implementatiebewijs zelf.

CLZ in het licht van de COVID-19 -crisis en de klimaatcrisis versterkt de noodzaak tot wereldwijde samenwerking met gebruik van context-gedreven strategieën op lokaal niveau. Om "niemand achter te laten" [VN], zijn we afhankelijk van sterke wereldwijde samenwerkingsverbanden waarin iedere individu een rol moet spelen. Beleidsmakers, gezondheidswerkers, onderzoekers en anderen worden aangemoedigd om de bevindingen van dit proefschrift te gebruiken om effectief interventies te implementeren die CLZ aanpakken. Daarmee kan het gebruik van middelen die al schaars zijn in resource-arme gebieden geoptimaliseerd worden, wat uiteindelijk ten goede komt aan onze planeet, en aan gezondheidsresultaten.

