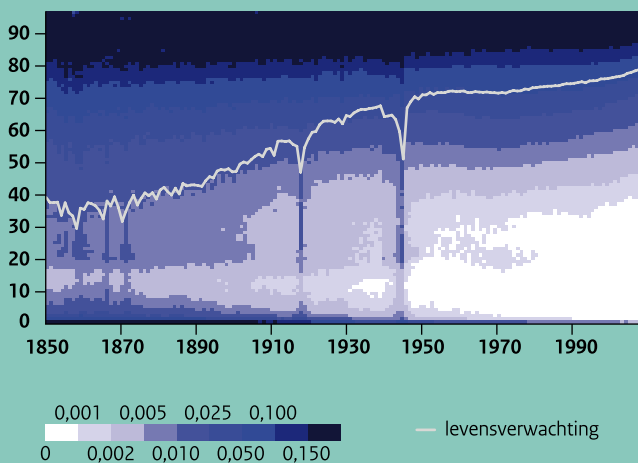


Figuur 2.7

Sterftekansen naar leeftijd en levensverwachting bij geboorte van mannen in Nederland, 1850-2008

(Bron: CBS-bevolkingsstatistiek, bewerkt door NIDI)

leeftijd

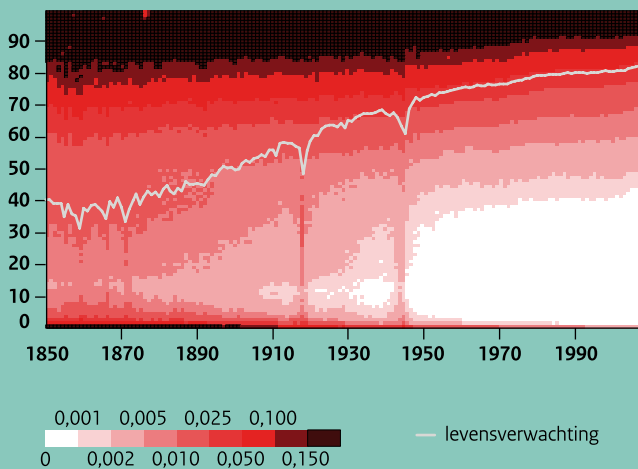


Figuur 2.8

Sterftekansen naar leeftijd en levensverwachting bij geboorte van vrouwen in Nederland, 1850-2008

(Bron: CBS-bevolkingsstatistiek, bewerkt door NIDI)

leeftijd



2.2 Historische ontwikkeling van de sterfte in Nederland

Auteurs: Frans van Poppel (NIDI) en Peter Ekamper (NIDI)

Sterftegegevens als indicator voor volksgezondheid

Voor het in kaart brengen van de ontwikkeling van de volksgezondheid op langere termijn zijn sterftegegevens het meest geschikt. Een populaire indicator van het sterftheniveau is de levensverwachting bij geboorte, een cijfer dat op internationale gezondheidsranglijsten en in historische overzichten zelden ontbreekt. De levensverwachting bij geboorte geeft aan hoe oud pasgeboren kinderen gemiddeld zouden worden als de sterfteverhoudingen die in hun geboortjaar zijn waargenomen de rest van hun leven zouden gelden. Het cijfer vat de sterftekansen samen waaraan mannen en vrouwen op opeenvolgende leeftijden in een bepaald jaar zijn onderworpen. Sterftekansen geven per leeftijd aan hoe groot de kans van een x-jarige is om voor het bereiken van leeftijd $x+1$ te overlijden.

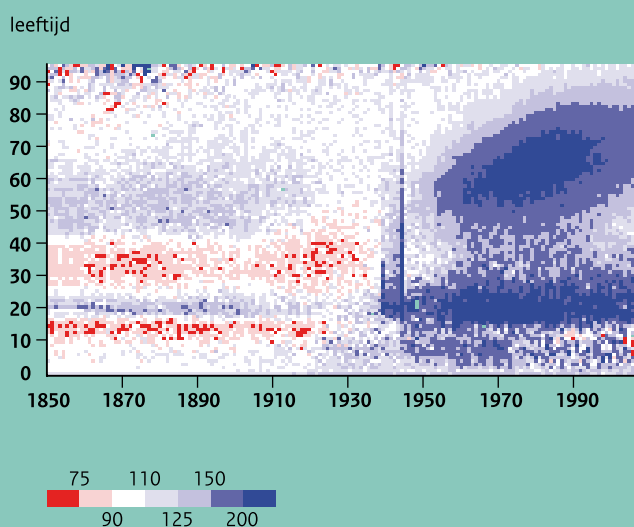
Vanaf 1850 gegevens over sterftekansen in Nederland
Vanaf 1850 is voor afzonderlijke jaren voor elke leeftijd de sterftekans van Nederlandse mannen en vrouwen, en dus de levensverwachting bij geboorte, te berekenen. Vóór die tijd is uitsluitend voor een tweetal meerjarige periodes (1827-1828 en 1840-1851) een schatting van de levensduur te maken.

Het is niet eenvoudig de ontwikkeling van de sterftekansen voor afzonderlijke leeftijden tussen 0 en 99 jaar weer te geven over een periode (1850-2008) die zich over meer dan anderhalve eeuw uitstrekt. Het gaat immers in totaal om meer dan 15.500 sterftekansen (98 leeftijden en 159 jaren). 'Hoogtekaarten' of 'contour maps' bieden hiervoor echter een oplossing (Vaupel et al., 1997). Ze maken het mogelijk om de intensiteit van een verschijnsel op meerdere dimensies, tijd en leeftijd bijvoorbeeld, tegelijkertijd weer te geven. In *figuur 2.7* en *figuur 2.8* presenteren we contour maps waarin voor ieder afzonderlijk jaar sinds 1850 voor mannen en vrouwen per leeftijd de sterftekansen zijn weergegeven. Tevens is in deze figuren de levensverwachting bij geboorte weergegeven, de samenvatting van de sterftekansen voor de afzonderlijke leeftijden in een bepaald jaar. In *figuur 2.7* is

Figuur 2.9

Verhouding tussen sterftekansen naar leeftijd van mannen en vrouwen in Nederland, 1850-2008

(Bron: NIDI-bewerkingen van CBS-bevolkingsstatistiek)



voor mannen geschetst hoe voor de verschillende leeftijden tussen 0 en 98 jaar (de y-as) de kansen op overlijden zich sinds 1850 (x-as) hebben ontwikkeld. Door middel van kleurintensiteit is de hoogte van de sterftkans aangegeven: van licht naar donkerblauw en zwart nemen de kansen om in het desbetreffende jaar op de desbetreffende leeftijd te overlijden toe van minder dan 1 per duizend naar meer dan 150 per duizend. Overeenkomstige cijfers voor vrouwen zijn in *figuur 2.8* in rood- en zwarttinten weergegeven.

Vanaf 1870 daling sterftedaling onder de vijftig jaar

Wat betreft de langetermijnontwikkelingen wordt goed zichtbaar hoe, vooral vanaf 1870, de sterfte van jongeren (tussen 5 en 15 jaar), jongvolwassenen (15 tot 30 jaar) en personen van middelbare leeftijd (30 tot 50 jaar) afneemt. Voor zuigelingen en jonge kinderen vindt een dergelijke daling wat later plaats. Bij de alleroudsten is een tragere daling zichtbaar. Grote vlakken met sterftkans van meer dan 150 per duizend verdwijnen als eerste bij de allerjongsten, en worden later ook bij de alleroudsten steeds meer teruggedrongen. Op een steeds groter aantal leeftijden daalt de sterftkans beneden de 1 per duizend. Sterftkans tussen 1 en 5 per duizend, al zichtbaar rond 1870 op de tienjarige leeftijd, verbreiden zich over alle leeftijden tussen 1 en 30 jaar. Relatief hoge sterftkans schuiven voortdurend op naar steeds hogere leeftijden. Duidelijk zichtbaar is ook hoe zelfs in de meest recente jaren nog een verdere opschuiving van de risico's naar hogere leeftijden plaatsvindt.

Structurele en incidentele veranderingen grafisch inzichtelijk gemaakt

De in *figuur 2.7* en *figuur 2.8* gepresenteerde contour maps brengen de geweldige veranderingen die in de afgelopen anderhalve eeuw in de sterfte zijn opgetreden duidelijk aan het licht. Dat geldt zowel voor de structurele ontwikkelingen als voor incidentele verstoringen van het sterftepatroon.

Verhoogde sterfte als gevolg van verkeersongevallen na Tweede Wereldoorlog

Na de Tweede Wereldoorlog leidt een 'epidemie' van de verkeersongevallensterfte tussen het einde van de jaren vijftig en het midden van de jaren zeventig bij jonge mannen tot een stijging van de sterfte. Deze ontbreekt bij de vrouwen geheel. Ook de ontwikkeling van de sterftkans van mannen boven de 55 jaar is opmerkelijk. Vanaf het begin van de jaren vijftig is bij hen een kortdurende stijging van de sterftkans zichtbaar, in eerste instantie bij 55-65-jarigen, later ook op hogere leeftijden. Het zijn de langetermijngevolgen van de verbreiding van de tabaksconsumptie vanaf het midden van de jaren twintig die na enkele decennia in een verhoging van de sterfte aan longkanker en ischemische hartziekten resulteerde. Bij vrouwen is een dergelijke terugval naar vroegere sterfterisico's niet zichtbaar.

Sinds Hongerwinter geen grote incidentele veranderingen

Ook incidentele verstoringen zijn in de contour maps zichtbaar: de epidemieën van cholera in 1853, 1854 en 1855, die van pokken in 1858, van cholera in 1859, 1866 en 1867, de pokkenepidemie van 1871 en in 1918 de influenza-epidemie. Ook de tol die de Hongerwinter eiste wordt zichtbaar.

Vanaf 1870 daling kindersterfte

De levensverwachting bij geboorte schommelde als gevolg van het optreden van infectieziekten van jaar op jaar sterk. Pas vanaf het midden van de jaren zeventig van de negentiende eeuw is van een bijna ononderbroken toename sprake. Onder 'normale' omstandigheden lag de levensverwachting van de mannen rond de 38 jaar en die van de vrouwen rond de 40 jaar; in tijden van epidemische ziekten konden echter afwijkingen naar beneden optreden van tien jaar. In 1859 bijvoorbeeld bedroeg als gevolg van een dubbele aanval van pokken en cholera de levensverwachting van de mannen minder dan 30 jaar. Het uitdoven van de epidemieën door een verminderde kracht ervan en een verbeterde bescherming ertegen, en de algehele verbetering van de economische en culturele situatie na 1870, leidden geleidelijk tot een grote toename van de levensduur. De laatste keer dat een epidemie in Nederland grote aantallen slachtoffers eiste was in 1918, toen als gevolg van de Spaanse griep circa zestien duizend mensen meer in Nederland stierven dan onder normale omstandigheden het geval was. Een enorme terugval deed zich tijdens de Tweede Wereldoorlog voor door de honger en strenge kou in de jaren 1944/1945. Overigens worden de sterftcijfers uit de oorlogstijd onderschat, omdat vele oorlogsslachtoffers, met name de meer dan honderdduizend in het buitenland omgebrachte Joden, niet in de Nederlandse sterftestatistiek zijn opgenomen.

Meerdere omslagpunten

Er zijn duidelijke omslagpunten in de ontwikkeling van de gemiddelde levensduur te herkennen, die periodes markeren waarin een versnelde daling van de sterfte optrad: in 1855, het jaar waarin de sterftedaling een aanvang neemt, in 1880, toen de in 1855 begonnen sterftedaling accelereerde, rond het einde van de Eerste Wereldoorlog, toen de grootste terreinwinst werd geboekt, en in het begin van de jaren vijftig, toen aan de snelle daling een einde kwam (Wolleswinkel-van den Bosch et al., 1998). Hoewel in de jaren vijftig en zestig van de twintigste eeuw bij mannen een tijdelijke terugslag merkbaar is, is het totaalresultaat van de ontwikkeling sinds 1850 zeer bevredigend: bij mannen en vrouwen is de levensduur meer dan verdubbeld.

Figuur 2.9 schetst de veranderde verhoudingen tussen de sterftkans van mannen en vrouwen. Cijfers hoger dan 100 (de blauwe vlakken) geven aan dat mannen op de betreffende leeftijd een hogere sterfte hebben dan vrouwen, cijfers beneden de 100 (rood) wijzen op een lagere sterfte van mannen. De vergelijking van beide geslachten maakt duidelijk dat op gelijke leeftijden de sterftkans van

vrouwen bijna voortdurend lager liggen dan die van mannen. Uitzonderingen doen zich vooral voor tot het derde decennium van de negentiende eeuw voor; jonge meisjes (10-18 jaar) en vrouwen in de leeftijden tussen 27 en 42 jaar lopen in die periode grotere sterfterisico's dan mannen. Na de Tweede Wereldoorlog is dat patroon echter compleet veranderd. Vanaf het begin van de Tweede Wereldoorlog hebben zowel jonge meisjes (tussen 8 en 16 jaar) als volwassen vrouwen (tussen 27 en 45 jaar) lagere sterftetekansen dan hun mannelijke leeftijdsgenoten. Bovendien zijn bij jongeren tussen de 15 en 25 jaar de sterftetekansen van mannen extreem veel hoger geworden dan die van vrouwelijke leeftijdsgenoten, zo'n 2,5 tot 3 keer zo hoog (al blijven op zich de kansen op overlijden gering). Dit werd veroorzaakt door de veel hogere sterfte aan verkeersongevallen. De maatregelen die hier vanaf de jaren zestig tegen zijn ondernomen hebben dat verschijnsel weer tot minder grote proporties teruggebracht. In de loop van de jaren vijftig is ook bij mannen van 45 tot 80 jaar de situatie relatief sterk verslechterd. Dat hing rechtstreeks samen met de gevolgen van de enorme verschillen in rookgedrag tussen beide seksen. Ondanks de relatief hoge waarden van de sterftecijfers was ook in deze leeftijdsgroep de sterftetekans van mannen jarenlang meer dan twee maal zo hoog als die van vrouwen van gelijke leeftijd. Ook hier is echter in meer recente jaren een teruggang van de oversterfte zichtbaar geworden. Gedragsveranderingen bij mannen en vrouwen, maar ook effectieve medische zorg, hebben daaraan ten grondslag gelegen. Als gevolg daarvan daalde het verschil in levensverwachting tussen mannen en vrouwen van een maximum van 6,71 jaar in 1984 naar een waarde van 3,96 jaar in 2008, het geringste verschil sinds 1960.

Veranderingen doodsoorzaken indicator voor effectiviteit preventie en zorg

Veranderingen in het patroon van doodsoorzaken verschaffen inzicht in de aard van de sterfterisico's waaraan mensen waren onderworpen, in het succes van de strijd tegen risico's van de volksgezondheid en de opkomst van nieuwe risico's van deze aard. Sinds het midden van de jaren zestig van de negentiende eeuw bestaat een, in eerste instantie nog zeer rudimentair, beeld van de (medische) oorzaken waaraan mannen en vrouwen overleden. In de doodsoorzakenstatistiek zaten in de eerste decennia talloze onvolkomenheden, zowel in de diagnostische fase als in de vertaling van een diagnose in een specifieke doodsoorzaak en in de selectie en codering van doodsoorzaken. Ook de vergelijkbaarheid in de tijd van de verschillende gehanteerde categorieën van doodsoorzaken vormt een groot probleem (van Poppel & van Dijk, 1997). Wolleswinkel-van den Bosch et al. (1996) heeft een serie sterftecijfers naar doodsoorzaak berekend, berustend op een indeling van doodsoorzaken in 27 categorieën, die de basis voor dit overzicht vormt. De categorieën berusten op een consistente, anatomisch en etiologisch zinvolle groepering van de uiteenlopende

doodsoorzaken. Door standaardisatie van de sterfte naar leeftijd zijn de betreffende cijfers ook vergelijkbaar in de tijd. Dit materiaal over de jaren 1875-1992 is aangevuld met vergelijkbare gegevens voor de jaren 1993-2008. Gebruik is gemaakt van naar leeftijd gestandaardiseerde sterftecijfers, waarbij voor mannen en vrouwen van dezelfde leeftijdsindeling is uitgegaan (gemiddelde leeftijdsopbouw 1901-1992). Het bestand van sterfte naar doodsoorzaak gebaseerd op CBS-doodsoorzaakcijfers over de periode 1875-1992 is opgebouwd op en aanwezig op de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus Medisch Centrum. Voor latere jaren zijn deze gegevens aangevuld door het CBS. Hier beperken we ons tot de ontwikkeling van enkele grote groepen van doodsoorzaken die zodanig gekozen zijn dat de omslag in het risicopatroom duidelijk wordt.

Figuur 2.10 geeft de sterftecijfers voor mannen weer, *figuur 2.11* voor vrouwen.

In negentiende eeuw infectieziekten belangrijkste doodsoorzaak

Het negentiende-eeuwse sterftapatroon wordt terecht geassocieerd met een hoge sterfte aan infectieziekten, en het is de daling van de sterfte in deze groep die voor een belangrijk deel verantwoordelijk is voor de toename van de levensverwachting. Tot de infectieziekten behoren onder meer luchtweginfecties, waaronder naast longtuberculose ook klassieke kinderziekten als roodvonk, mazelen, kroep en kinkhoest vallen, infectieziekten die via voedsel of water werden overgebracht, zoals paratyfus, cholera, diarree en dysenterie, kraamvrouwenkoorts, bepaalde vormen van tuberculose en syfilis. De infectieziekten domineerden in de beginperiode het beeld, maar verloren vanaf het laatste kwart van de negentiende eeuw geleidelijk, maar wel ononderbroken, aan betekenis. Na de Tweede Wereldoorlog vormen de infectieziekten nog maar een relatief onbelangrijk deel van de totale sterfte. Collectieve preventie in de vorm van de aanleg van waterleiding, riolering, toezicht op melk- en voedselbereiding, gezondheidszorg in de vorm van vaccinatie, anti-difterieserum, antibiotica, tuberculosebestrijding, verbeterde toepassing van anti- en asepsis, culturele veranderingen als geboortebepanking en veranderingen in de persoonlijke verzorging hebben het risico om te overlijden aan infectieziekten sterk teruggebracht.

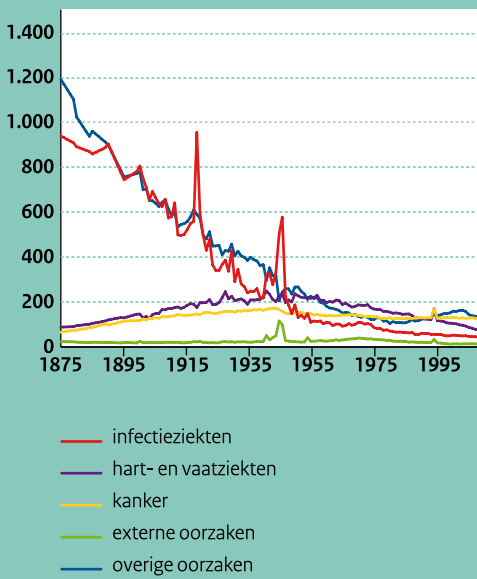
Hart- en vaatziekten en kanker vanaf 1950 belangrijkste groepen van doodsoorzaken

Het sterftapatroon wordt sinds het begin van de jaren vijftig gedomineerd door sterfte aan hart- en vaatziekten en door verschillende vormen van kanker. Door de geringe mate van differentiatie in de negentiende- en vroeg twintigste-eeuwse doodsoorzakenstatistiek is het niet goed mogelijk binnen beide groepen onderscheid te maken tussen verschillende vormen van kanker en van hart- en vaatziekten, die ieder hun eigen dynamiek hebben gekend. Beide doodsoorzaken kennen een lange periode waarin een sterke

Figuur 2.10

Naar leeftijd gestandaardiseerde sterftcijfers voor de voornaamste groepen van doodsoorzaken, mannen, 1875-2008

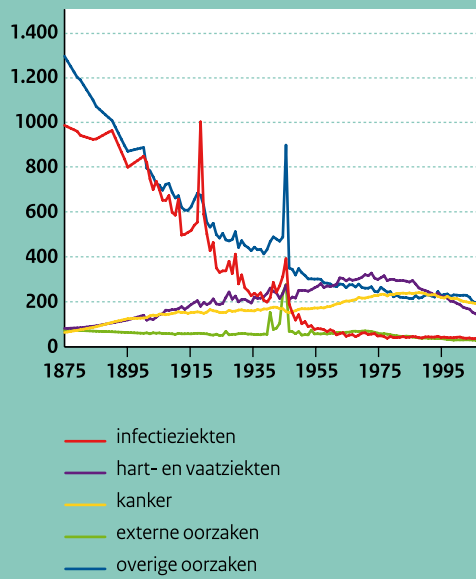
sterfte (per 100.000), vrouwen



Figuur 2.11

Naar leeftijd gestandaardiseerde sterftcijfers voor de voornaamste groepen van doodsoorzaken, vrouwen, 1875-2008

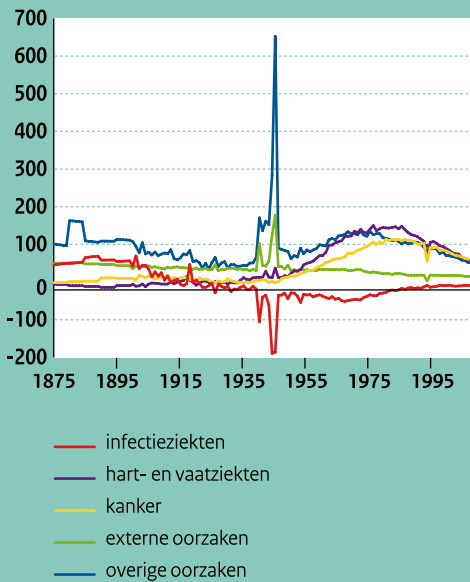
sterfte (per 100.000), mannen



Figuur 2.12

Verskil in naar leeftijd gestandaardiseerde sterftcijfers tussen mannen en vrouwen voor de voornaamste groepen van doodsoorzaken, 1875-2008

sterfte (per 100.000)



toename van de sterfte plaatsvond. Bij hart- en vaatziekten was die toename duidelijk sterker dan bij kanker. Het is opmerkelijk dat tot circa 1945 hart- en vaatziekten evenveel slachtoffers maakten onder vrouwen als onder mannen. Na 1960 zette bij vrouwen een daling van de sterfte in, en bij mannen een sterke stijging, die pas midden jaren zeventig ten einde kwam en ook bij hen omsloeg in een daling. Iets soortgelijks deed zich voor bij kanker: min of meer gelijke sterfterisico's tot circa 1950, daarna langzame daling en later stabilisatie bij de vrouwen, sterke stijging bij de mannen, vanaf de jaren negentig gevolgd door een gestage daling.

Risico's op sterfte aan ongevallen teruggedrongen

Externe oorzaken omvatten sterfgevallen door verkeers- en andere ongevallen, moord en zelfdoding. Aanvankelijk was sprake van een daling van de ongevallensterfte. Na een kortstondige epidemie tot eind jaren zestig is een verdere teruggang van de risico's opgetreden, ook hier voor een deel als gevolg van collectieve preventie, gezondheidszorg en culturele veranderingen.

Overige doodsoorzaken daalden ook

De sterfte aan de zeer diverse groep van overige doodsoorzaken onderging tot de jaren twintig een daling die lange tijd gelijk was aan die van de infectieziekten. De daling was vooral zichtbaar bij onbekende en niet goed classificeerbare oorzaken, maar ook bij chronische ziekten van de ademhalingsorganen, chronische ziekten van de spijsverteringsorganen, en ziekten van het zenuwstelsel.

Verschillen in sterfte tussen mannen en vrouwen worden kleiner

Figuur 2.12 brengt de verschillen in de doodsoorzaken tussen mannen en vrouwen in kaart. Vooral één categorie, de infectieziekten, is lange tijd (vanaf de eerste decennia van de twintigste eeuw) door oversterfte van vrouwen gekenmerkt. Longtuberculose eiste relatief meer slachtoffers onder vrouwen dan onder mannen. Daarnaast stierven veel vrouwen aan kraamvrouwenkoorts. Bij zowel kanker als hart- en vaatziekten is een verschil in timing van de sterftetransitie vanaf de jaren vijftig verantwoordelijk geweest voor de toename van de sterfteverschillen tussen mannen en vrouwen. Het toen geslagen gat in sterfte tussen beide seksen is echter in de afgelopen jaren duidelijk minder groot geworden. Oversterfte van mannen is de gehele periode duidelijk zichtbaar bij externe doodsoorzaken. Ook hier is de afgelopen jaren het verschil tussen beide seksen minder groot geworden.

Referenties

- Akker M van den, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*, 1998;51:367-75.
- Baan CA, van Baal PH, Jacobs-van der Bruggen MA, Verkley H, Poos MJ, Hoogenveen RT, Schoemaker CG. Diabetes mellitus in the Netherlands: estimate of the current disease burden and prognosis for 2025. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*, 2009;153:1052-8.
- Berg M van den, Schoemaker CG. Effecten van preventie. Deelrapport bij VVT 2010 Van gezond naar beter. RIVM-rapport 270061007. Bilthoven: RIVM, 2010.
- Bemt P van der, Egberts AC, Leendertse A. Hospital admissions related to medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2006.
- Bijl D. Wat heeft 2008 ons gebracht? *Geneesmiddelen-bulletin*, 2009;43:1-9.
- Blank J, van Hulst B, Koolman X. Ontwikkeling productiviteit 2003-2008 Algemene ziekenhuizen. Delft: Instituut voor Publieke Sector Efficiëntie Studies, TU Delft, 2009.
- Bonneux LG, Looman CW, Coebergh JW. Mortality due to smoking in the Netherlands: 1.2 million tobacco-related deaths between 1950 and 2015. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003;147:917-21.
- Bovendeur I, Harbers MM, van den Berg M. Zelftests. Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2008.
- Boyd CM, Boulton C, Shadmi E, Leff B, Brager R, Dunbar L, Wolff JL, Wegener S. Guided care for multimorbid older adults. *Gerontologist*, 2007;47:697-704.
- Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Jama*, 2005;294:716-24.
- Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Med J Aust*, 2008;189:72-7.
- Cardona B. 'Healthy Ageing' policies and anti-ageing ideologies and practices: on the exercise of responsibility. *Med Health Care Philos*, 2008;11:475-83.
- CBO, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. Richtlijn preventie van valincidenten bij ouderen. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 2004.
- CBS, Centraal Bureau voor de Statistiek. Gezondheid en zorg in cijfers 2006. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2006.
- CBS, Centraal Bureau voor de Statistiek. Gezondheid en zorg in cijfers 2007. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2007.
- CBS, Centraal Bureau voor de Statistiek. Gezondheid en zorg in cijfers 2008. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2008.
- CBS, Centraal Bureau voor de Statistiek. Gezondheid en zorg in cijfers 2009. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2009a.
- CBS, Centraal Bureau voor de Statistiek. StatLine. 2009b.
- CBS-Bevolkingsprognose. 2008 [cited; Available from: www.statline.nl]
- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 2009;374:1196-208.
- Cohen FJ. Macro trends in pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*, 2005;4:78-84.
- Commerz MJ, Gottlieb N, Kok G. How to change environmental conditions for health. *Health Promot Int*, 2007;22:80-7.
- CZM, Chronische Ziekten Model 2009 [cited; Available from: Hoogenveen RT, van Baal PH, Boshuizen HC. Chronic disease projections in heterogeneous ageing populations: approximating multi-state models of joint distributions by modelling marginal distributions. *Math Med Biol*. 2009 Jun 10.]
- Dijk C van, Schellevis FG, Rijken M, de Bakker DH, Verheij R, Groenewegen P. Anders is niet per se beter. Kanttekeningen bij functionele bekostiging. *Medisch Contact*, 2009;64:973-6.
- Douven R, Ligthart M, Woittiez IB. Een scenario voor de zorguitgaven 2008-2011. CPB-Document no. 121. Den Haag: CPB, 2006.
- Duin C van, van der Meulen A, Garssen J. Bevolkingsprognose 2006-2050: model en veronderstellingen betreffende de sterfte. *Bevolkingstrends* 2006;54:62-77.
- ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2008.
- EG, Europese Gemeenschap. Verordening nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen. *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*, 22 januari 2000.
- EG, Europese Gemeenschap. Verordening nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening nr. 726/2004. *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*, 27 december 2006.
- EMA-ICH, European Medicines Agency. Note for Guidance on Definitions for Genomic Biomarkers. London: EMA, 2009.
- EMA, European Medicines Agency. Reflection paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products. London: EMA, 2007.
- EMA, European Medicines Agency. Guideline on the use of pharmacogenomic methodologies in pharmacokinetic studies. London: EMA, 2009.

- Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, 2004;429:464-8.
- Ezzati M, Lopez AD. Measuring the accumulated hazards of smoking: global and regional estimates for 2000. *Tob Control*, 2003;12:79-85.
- Faber MJ, Bosscher RJ, Chin A Paw MJ, van Wieringen PC. Effects of exercise programs on falls and mobility in frail and pre-frail older adults: A multicenter randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.*, 2006;87:885-96.
- Faltermaier T, Kühnlein I, Burda-Viering M. *Gesundheit im Alltag. Laienkompetenz in Gesundheitshandeln und Gesundheitsförderung*. Weinheim: Juventa, 1998.
- Feinberg AP. Phenotype plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 2007;447.
- Fleischer NL, Weber AM, Gruber S, Arambula KZ, Mascarenhas M, Frasure JA, Wang C, Syme SL. Pathways to health: a framework for health-focused research and practice. *Emerg Themes Epidemiol*, 2006;3:18.
- Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*, 2005;3:223-8.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004;59:255-63.
- Gastmeier P, Bräuer H, Sohr D, Geffers C, Forster DH, Daschner F, Rüden H. Converting incidence and prevalence data of nosocomial infections: results from eight hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001;22:31-4.
- Geertsma RE, Bruijn ACP, Hilbers-Modderman ESM, Hollestelle ML, Bakker G, Roszek B. *New and Emerging Medical Technologies – A horizon scan of opportunities and risks*. RIVM-rapport 360020002. Bilthoven: RIVM, 2007.
- Geertsma RE, Dekker J, Bruijn ACP, Wassenaar C, Hilbers-Modderman ESM, Roszek B. *Artificial organs – State-of-the-art technology for device-based and cell/tissue-based approaches*. RIVM-rapport 360050011. Bilthoven: RIVM, 2008.
- Geubbels ELPE, van Genugten MLL, Wille JC, de Boer AS. *Costs of surgical site infection. Proefschrift: Prevention of surgical site infections through surveillance*. Amersfoort, 2002.
- Gezondheidsraad. *Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2007 – zelftests op lichaamsmateriaal*. publicatienummer 2007/6. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
- Gezondheidsraad. *Ouderdom komt met gebreken; Geneeskunde en zorg bij ouderen met multimorbiditeit*. publicatienummer 2008/01. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008a.
- Gezondheidsraad. *Screening: tussen hoop en hype*. publicatienummer 2008/05. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008b.
- Gezondheidsraad. *Bevolkingsonderzoek naar darmkanker*. publicatienummer. 2009/13. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009.
- Giannakouris K. *EUROPOP2004: Methodology for drafting mortality assumptions*. Working paper for the Ageing Working Group of the Economic Policy Committee. Commission. LE, editor.; 2004.
- Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. *Causes and consequences of comorbidity: a review*. *J Clin Epidemiol*, 2001;54:661-74.
- Gjonca A, Tomassini C, Toson B, Smallwood S. *Sex differences in mortality, a comparison of the United Kingdom and other developed countries*. *Health Stat Q*, 2005;6-16.
- Goorhuis A, van der Kooi T, Vaessen N, Dekker FW, van den Berg R, Harmanus C, van den Hof S, Notermans DW, Kuijper EJ. *Spread and epidemiology of Clostridium difficile polymerase chain reaction ribotype 027/toxinotype III in The Netherlands*. *Clin Infect Dis*, 2007;45:695-703.
- Groot V de, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. *How to measure comorbidity. a critical review of available methods*. *J Clin Epidemiol*, 2003;56:221-9.
- Gunning-Schepers L. *The health benefits of prevention: a simulation approach*. *Health Policy*, 1989;12:1-255.
- Heijmans MJWM, Rijken PM, Schellevis FG, van den Bos GAM. *Meer dan een ziekte. De gevolgen van comorbiditeit vanuit het perspectief van chronisch zieken en gehandicapten*. Utrecht: NIVEL, 2003.
- Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, Kamberg CJ, MacLean CH, Young RT, Adams J, Reuben DB, Avorn J, Wenger NS. *The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients*. *Ann Intern Med*, 2004;140:714-20.
- Hilten O van, Okkerse R, van Rooijen-Horsten M. *Productiviteit in de gezondheids- en welzijnzorg: Handle with care*. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2008.
- HMD, Human Mortality Database. 2010.
- Hoeymans N, Schellevis FG. *Wat is een chronische ziekte en wat is multimorbiditeit? Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, 2008.
- Hollestelle ML, Hilbers-Modderman ESM, van Tienhoven EAE, Geertsma RE. *Geavanceerde Medische Technologie in de Thuisituatie – Inventarisatie, gebruikersaantallen en risico's*. RIVM-rapport 265011004. Bilthoven: RIVM, 2005.
- Hopkins MM, Ibarreta D, Gaisser S, Enzing CM, Ryan J, Martin PA, Lewis G, Detmar S, van den Akker-van Marle ME, Hedgecoe AM, Nightingale P, Dreiling M, Hartig KJ, Vullings W, Forde T. *Putting pharmacogenetics into practice*. *Nat Biotechnol*, 2006;24:403-10.
- Horstman K, de Vries GH, Haveman O. *Gezondheidspolitiek in een risicocultuur. Burgerschap in het tijdperk van de voorspellende geneeskunde*. Den Haag: Rathenau Instituut, 1999.
- Janssen F, Kunst A. *The choice among past trends as a basis for the prediction of future trends in old-age mortality*. *Popul Stud (Camb)*, 2007;61:315-26.

- Janssen F, Peeters A, Mackenbach JP, Kunst AE. Relation between trends in late middle age mortality and trends in old age mortality--is there evidence for mortality selection? *J Epidemiol Community Health*, 2005;59:775-81.
- Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, Franklin WA, Eckhardt SG. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol*, 2009;27:1130-6.
- KNAW, Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen. Stevig in de steigers. Kansen voor de regeneratieve geneeskunde in Nederland. Verkenningen Amsterdam: KNAW, 2009.
- KNMP, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. G-standaard Farmacogenetica. Den Haag: KNMP, 2009.
- Kooi TII van der, Manniën J, Wille JC, van Benthem BHB. Prevalence of nosocomial infections in the Netherlands, 2007-2008: results of the first four national studies.. *Journal of Hospital Infections*, 2010 (in press).
- Kooiker S. Nederlanders aan het woord over gezondheid en gezond leven. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau, 2010 (in druk).
- Krieger N. Proximal, distal, and the politics of causation: what's level got to do with it? *Am J Public Health*, 2008;98:221-30.
- Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Brown DJ, Coia JE, Pituch H, Reichert P, Even J, Mossong J, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmee M, Coignard B, Wilcox M, Patel B, Frei R, Nagy E, Bouza E, Marin M, Akerlund T, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O, Kotila S, Ingebretsen A, Smyth B, Rooney P, Poxton IR, Monnet DL. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill*, 2008;13.
- Kuijper EJ, van den BRJ, S. D, C.E. V, Veenendaal D, Troelstra A. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 2006;12:827-30.
- Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol*, 2008;65:130-3.
- Laux G, Kuehlein T, Rosemann T, Szecsenyi J. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project. *BMC Health Serv Res*, 2008;8:14.
- Lavik E, Langer R. Tissue engineering: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2004;65:1-8.
- Li N, Lee R. Coherent mortality forecasts for a group of populations: an extension of the Lee-Carter method. *Demography*, 2005;42:575-94.
- Ligthart M. Conjunctuur en collectieve sector. CPB Memorandum 186. Den Haag: Centraal Planbureau, 2007.
- Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Wang WS. UGT1A1*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*, 2008;112:1932-40.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*, 2005;353:2442-9.
- Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control* 1994;3:242-7.
- Lundström H. Mortality assumptions for Sweden. The 2000-2050 Population Projection. In: Bengtsson T, Keilman N, editors. *Perspectives on Mortality Forecasting I. Current Practice*; 2003; Stockholm: Swedish National Social Insurance Board, 2003, p. 59-74.
- Lupton D. *The imperative of health: public health and the regulated body*. Londen: Sage, 1995.
- Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*, 2009;57:225-30.
- Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health*, 2008;98:1198-200.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2005;353:2433-41.
- McKinlay JB, Marceau LD. To boldly go. *Am J Public Health*, 2000;90:25-33.
- McMichael AJ. Prisoners of the proximate: loosening the constraints on epidemiology in an age of change. *Am J Epidemiol*, 1999;149:887-97.
- Meerding WJ, Polder JJ, de Hollander AEM, Mackenbach JP. Hoe gezond zijn de zorguitgaven? Zorg voor euro's - 6. De kosten en opbrengsten van gezondheidszorg bij infectieziekten, kankers en hart- en vaatziekten. RIVM-rapport 270091002. Bilthoven: RIVM, 2007.
- Melse JM, van den Berg M. Ethische aspecten van preventie. In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*., 2007.
- Mesle F. Gender gap in life expectancy: the reasons for a reduction of female advantage. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2004;52:333-52.
- Meulen A van der, van Duin C, Garssen J. Bevolkingsprognose 2008-2050: model en veronderstellingen betreffende de sterfte. *Bevolkingstrends*, 2009;57:41-53.
- Millar J, Warman A. *Family obligations in Europe*. London: Family policy studies centre, 1996.

- NVZ, Vereniging van Ziekenhuizen. Financiële statistiek 2007. Algemene ziekenhuizen landelijke tabellen. 2008
- Omenn GS, Motulsky AG. Integration of Pharmacogenomics into Medical Practice. Mark AR, editor. *Pharmacogenomics*, 2003. p. 135-61.
- Omran AR. The epidemiologic transition theory revisited thirty years later. *World Health statistics Quarterly*, 1998;51:99-119.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*, 2005;41:1254-60.
- Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*, 1992;339:1268-78.
- PMC, Personalized Medicine Coalition. 2010
- Polder JJ, Takken J, Meerding WJ, Kommer GJ, Stokx LJ. Kosten van ziekten in Nederland - De zorgeuro ontrafeld. RIVM-rapport 270751005. Bilthoven: RIVM, 2002.
- Pommer E, Van Gameren E, Stevens J, Woittiez I. Verschillen in verzorging. De verzorging van ouderen in negen EU-landen. Gebaseerd op de eerste versie van het SHARE-beestand 2004. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau, 2007.
- Poos MJJC, Smit JM, Groet J, Kommer GJ, Slobbe LCJ. Kosten van ziekten in Nederland 2005. RIVM-rapport 270751019. Bilthoven: RIVM, 2008.
- Poppel F van, van Dijk JP. The development of cause-of-death registration in the Netherlands. *Continuity and Change*, 1997;12:265-87.
- Reuser M, Bonneux LG, Willekens FJ. Smoking kills, obesity disables: a multistate approach of the US Health and Retirement Survey. *Obesity (Silver Spring)*, 2009;17:783-9.
- RGO, Raad voor Gezondheidsonderzoek. Advies onderzoek medische zorg voor ouderen. publicatienummer. 54. Den Haag: RGO, 2006.
- RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Staat van infectieziekten in Nederland 2009. Bilthoven: RIVM, 2009.
- Roszek B, de Jong WH, Geertsma RE. Nanotechnology in medical applications: State-of-the-art in materials and devices. RIVM-rapport 265001001. Bilthoven: RIVM, 2005.
- RVZ, Raad voor de Volksgezondheid & Zorg. Screening en de rol van overheid. Den Haag: RVZ, 2008.
- Schinkel W. De nieuwe preventie: actuariële archiefsystemen en de nieuwe technolgoie van de veiligheid. *Krisis*, 2009; 2:1-21.
- Schram MT, Frijters D, van de Lisdonk EH, Ploemacher J, de Craen AJ, de Waal MW, van Rooij FJ, Heeringa J, Hofman A, Deeg DJ, Schellevis FG. Setting and registry characteristics affect the prevalence and nature of multimorbidity in the elderly. *J Clin Epidemiol*, 2008a;61:1104-12.
- Schram MT, Waal, M.W.M. de, Craen, A.J.M. de, Deeg DJ, Schellevis FG. Multimorbiditeit: de nieuwe epidemie. *Tijdschrift voor gezondheidswetenschappen*, 2008b;86:23-5.
- Shurin SB, Nabel EG. Pharmacogenomics – ready for prime time? *N Engl J Med*, 2008;358:1061-3.
- Sillon G, Joly Y, Feldman S, Avar D. An ethical and legal overview of pharmacogenomics: perspectives and issues. *Med Law*, 2008;27:843-57.
- Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J, Meerding WJ, Polder JJ. Kosten van ziekten in Nederland 2003. Zorg voor euro's – 1. RIVM-rapport 270751010. Bilthoven: RIVM, 2006.
- Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypotoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveill*, 2005;26:27-35.
- Struijs JN, Baan CA, Schellevis FG, Westert GP, van den Bos GA. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization. *BMC Health Serv Res*, 2006;6:84.
- Struijs JN, van Til JT, Baan CA. Experimenteren met de keten-DBC diabetes. De eerste zichtbare effecten. RIVM-rapport 260014001. Bilthoven: RIVM, 2009.
- STT, Toekomstverkenningen over Techniek en Samenleving. STT-publicatienummer 71 'Converging Technologies: Innovation Patterns and Impacts on Society'. 2006.
- Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. *Am J Public Health*, 1996;86:674-7.
- Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, de Vries EG, Assendelft WJ, Kirchheiner J, Guchelaar HJ. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS Med*, 2007;4:e209.
- Trovato F, Lalu NM. Narrowing sex differentials in life expectancy in the industrialized world: early 1970's to early 1990's. *Soc Biol*, 1996;43:20-37.
- Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov*, 2007;6:287-93.
- Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*, 2008;14 Suppl 1:28-32.
- Vaupel JW, Zhenglian W, Andreev KF, Yashin AI. Population data at a glance: shaded contour maps of demographic surfaces over age and time. Odense: Odense University Press, 1997.
- Vektis. Zorguitgaven volgens zorgverzekeringwet in 2007; levering van gegevens tbv Kosten van ziekten 2007 onderzoek. Zeist, 2009.
- Vegter S, Boersma C, Rozenbaum M, Wilffert B, Navis G, Postma MJ. Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. *Pharmacoeconomics*, 2008;26:569-87.

- Verdurmen J, ten Have M, Dorsselaer S, van 't Land H, Vollebergh WAM, de Graaf R. Psychische stoornissen bij mensen met een lichamelijke aandoening. Resultaten van de 'Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study' (NEMESIS). Utrecht: Trimbos-instituut, 2006.
- Vorstenbosch J. Hoe maakt u het? Technologie in een veranderende gezondheidszorg. Den Haag: ZonMW, 2009.
- Vreese L de. Epidemiology and causation. *Med Health Care Philos*, 2009;12:345-53.
- Vulto M, Koot J. Medische ouderenzorg in de toekomst. Anticiperen op ziekte en welbevinden. Scenariostudie. Leiden: Stichting STG/ Health Management Forum, 2007.
- VWS, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Nota Ouderenbeleid. Ouderenbeleid in het perspectief van de vergrijzing. VWS DH, editor.; 2005.
- Waldron I. Recent trends in sex mortality ratios for adults in developed countries. *Soc Sci Med*, 1993;36:451-62.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*, 2005;366:1079-84.
- Weel C van, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*, 2006;367:550-1. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009;8:541-6.
- Wehling M. Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009;8:541-6.
- Westert GP, Satariano WA, Schellevis FG, van den Bos GA. Patterns of comorbidity and the use of health services in the Dutch population. *Eur J Public Health*, 2001;11:365-72.
- WHO, World Health Organization. WHO definition of Health. 2009 [cited; Available from: who.int/about/definition/en/print.html].
- Wiechec E, Hansen LL. The effect of genetic variability on drug response in conventional breast cancer treatment. *Eur. J. of Pharmacol*, 2009.
- Woittiez I, Eggink E, Jonker J-J, Sadiraj K. Vergrijzing, verpleging en verzorging. Ramingen, profielen en scenario's 2005-2030. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau, 2009.
- Wolleswinkel-van den Bosch JH, van Poppel FW, Mackenbach JP. Reclassifying causes of death to study the epidemiological transition in the Netherlands, 1875-1992. *Eur J Popul*, 1996;12:327-61.
- Wolleswinkel-van den Bosch JH, van Poppel FW, Tabeau E, Mackenbach JP. Mortality decline in The Netherlands in the period 1850-1992: a turning point analysis. *Soc Sci Med*, 1998;47:429-43.
- Zaidi H. Recent developments and future trends in nuclear medicine instrumentation. *Z Med Phys*, 2006;16:5-17.
- ZonMw, Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie. Nationaal Programma Ouderenzorg 2008-2011. Den Haag: ZonMw, 2008.
- Zorginnovatieplatform. Zorg voor mensen, mensen voor de zorg. Arbeidsmarktbeleid voor de zorgsector richting 2025, 2009.