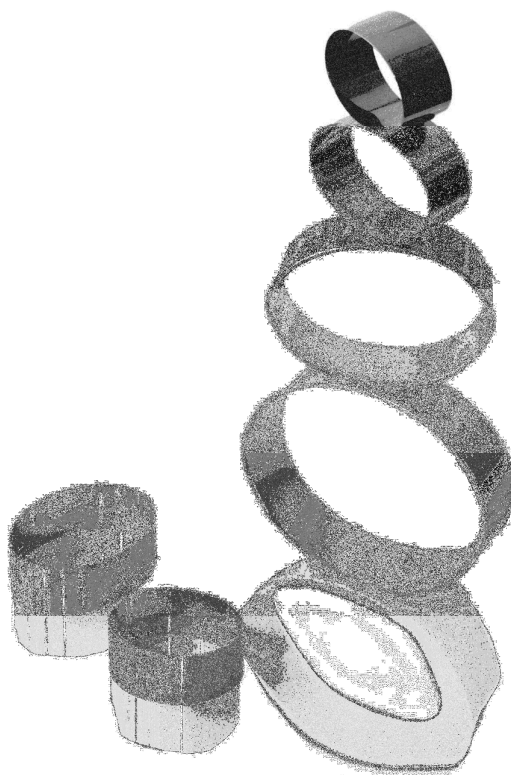




Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering - 24 november 2011

Doelmatige behandelingen van COPD



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSÉN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: E. DEROM, G. LIISTRO

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: B. CHATER, V. FOULON, G. LAEKEMAN, S. SIMOENS

Leden CEG: P. CHEVALIER, F. NIESTEN, F. SUMKAY

RIZIV: A. DE SWAEF

Bibliografiegroep

Onderzoekscentrum voor Farmaceutische zorg en farmaco-economie – KULeuven (sprekers tijdens de consensusvergadering: V. FOULON, G. LAEKEMAN, S. SIMOENS)

Deskundigen (sprekers)

P. BARTSCH, G. BRUSSELLE, M. DECRAMER, B. DIERIKS, G. HOLLAERT, E. MARCHAND, J. VANDEVOORDE, A. VAN MEERHAEGHE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

24 november 2011

Doelmatige behandelingen van COPD

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door het Onderzoekscentrum voor Farmaceutische zorg en farmaco-economie - KULeuven), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Pauline Boeckxstaens (huisarts)
An De Sutter (huisarts) Voorzitter
Jacques Hutsebaut (specialist) Vice-voorzitter
Dirk Ommeslag (specialist)
Rudi Peché (specialist)
Michel Vanhalewyn (huisarts)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Els De Baerdemaeker
Chris Van haecht

Vertegenwoordigers apothekers

Marie Van de Putte
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers paramedici

Pascale Oumaziz
Gregory Reychler

Vertegenwoordigers publiek

Erika Colen
Martine Spitaels

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)
André De Swaef (RIZIV)

Inleiding

Op donderdag 24 november 2011 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de doelmatige behandelingen van COPD.

Deze consensusvergadering is de zesentwintigste in de reeks.

In het Nederlands wordt voor chronisch obstructieve longziekte meestal de term COPD gebruikt die de afkorting is van de Engelse term 'Chronic Obstructive Pulmonary Disease'. Het is een verzamelnaam voor de longaandoeningen chronische bronchitis en longemfyseem.

Ontstekingsprocessen in de kleine luchtwegen, de bronchioli, zijn verantwoordelijk voor vernauwing van de luchtwegen. In tegenstelling tot astma is deze vernauwing vaak irreversibel. Bij emfyseem wordt de wand van de longblaasjes beschadigd. Naast hoest en sputumproductie, is vooral dyspnee (kortademigheid of ademnood) een belangrijk symptoom van deze ziekte. Tijdens het verloop van de ziekte kunnen zich 'opstoten' voordoen. Deze tijdelijke verslechtering van de symptomatologie vergt een specifieke aanpak.

Wereldwijd is COPD een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. In de Westerse wereld is het roken van tabak de voornaamste oorzaak.

De doelmatige behandeling van COPD werd als onderwerp gekozen voor deze consensusvergadering, enerzijds, omdat COPD een belangrijk gezondheidsprobleem is en, anderzijds, omdat de behandeling belangrijke kosten voor de gemeenschap met zich meebrengt.

Kader van deze vergadering

Het organisatiecomité heeft in samenspraak met experts de onderwerpen afgelijnd die vandaag aan bod komen. Eerst maken wij kennis met de beschikbare cijfergegevens over de medicamenteuze aanpak van COPD in de ambulante praktijk. Een tweede inleidende voordracht handelt over de fysiopathologische basis, de epidemiologie, de kliniek en de diagnostiek van COPD.

Daarna komt in de eerste plaats de onderhoudstherapie aan bod. De nadruk ligt vooral op de farmacotherapie maar ook niet-medicamenteuze behandelingen komen aan bod. Rookstop is misschien wel de enige ingreep die het natuurlijk verloop van COPD gunstig kan beïnvloeden en is daarom opgenomen in het programma. Wettelijk gezien is zuurstof een geneesmiddel. De toepassing van zuurstoftherapie neemt toe en dit is de aanleiding om ook het doelmatig gebruik van zuurstof in de onderhoudstherapie en tijdens opstoten van COPD hier te behandelen. De consensusvergadering wordt afgesloten met de bespreking van de behandeling van COPD-exacerbaties. Lichte tot matige opstoten kunnen behandeld worden in de ambulante praktijk, maar wanneer bepaalde alarmsymptomen voorkomen, kan verwijzing naar het ziekenhuis zich opdringen.

1. Lijst van gebruikte afkortingen en richtlijnen

Afkortingen

ACP	American College of Physicians
ACPRC	Association of Chartered Physiotherapists in Respiratory Care
ADL	Algemene dagelijkse levensverrichtingen (activities of daily living)
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BAPCOC	Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
BODE	Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity
BTS	British Thoracic Society
CAP	Community Acquired Pneumonia
CAT	COPD Assessment Test
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CEBAM	Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CO	Koolstofmonoxide
COPD	Chronisch obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
cPAP	Continuous positive airway pressure
CRDQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
DAMPs	Damage Associated Molecular Patterns
DDD	Defined Daily Dose
DPI	Dry Powder Inhaler
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicines Agency
EPS	Permanente steekproef
ERS	European Respiratory Society
ESW	Eén Seconde Waarde = FEV ₁
ETS	Omgevingssigarettenrook (Environmental tobacco smoke)
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in One Second = ESW
FVC	Geforceerde vitale capaciteit (Forced Vital Capacity)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ICS	Inhalatiecorticosteroïden
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
kPa	Kilopascal
LABA	Langwerkende β_2 -mimetica (Long Acting β -Agonists)
LAMA	Langwerkende anticholinergica (Long Acting Muscarine Antagonist)
LLN	Lower limit of normal
LTOT	Long Term Oxygen Therapy
MABA	Bifunctional Muscarinic Antagonist + β_2 -Agonist
MDI	Metered dose inhaler
μ g	Microgram
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Kwikdruk

mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
NCCC	National Collaborating Centre for Chronic Conditions
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NRT	Nicotine-substitutie-preparaten (Nicotine Replacement Therapy)
O ₂	Zuurstof
OAD	Obstructive Airway Disease
OMS	Orde van Medische Specialisten
OR	Odds Ratio
OSAS	Obstructief slaapapneu syndroom
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
P _a O ₂	Arteriële zuurstofspanning
Ph	Zuurtegraad
PR	Pulmonaire rehabilitatie
PY	Persoonsjaren
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality Of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SABA	Short-acting β ₂ -agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist
S _a O ₂	Zuurstofsaturatie van het arterieel bloed
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française

Richtlijnen

Organisatie	Toepassingsgebied	Referentie
ATS/ERS America Thoracic Society / European Respiratory Society	VS / EU	Standards for the diagnosis and management of patients with COPD American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2004 (updated September 2005)
NGC National Guideline Clearinghouse	VS	Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care National Guideline Clearinghouse, 2004 (updated 2007). Bibliography: Finnish Medical Society Duodecim
LESA Landelijke Eerstelijns Samenwerkings-Afspraak	Nederland	Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak COPD Huisarts en Wetenschap, juli 2007
BTS/ACPRC British Thoracic Society	UK	Guideline for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2009; 64; i1-152
BAPCO Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee	België	Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk (België) Huisarts Nu, 2009; 38: 311-328
SPLF Société de Pneumologie de la Langue Française	Franstalige landen	Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO Revue des maladies respiratoires, Juin 2010
NICE National Institute for Health and Clinical Excellence	UK	Nice Clinical Guideline 101: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) NHS, June 2010

OMS Orde van Medisch Specialisten	Nederland	Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland, maart 2010
GOLD Global initiative for Obstructive Lung Disease	Wereldwijd	Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010
BÄK/AWMF/KBV (ook COPDd) Bundesärztekammer /Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften / Kassenärztliche Bundesvereinigung	Duitsland	COPD-langfassung Program für Nationale Versorgungs-Leitlinien, version 1.2, juni 2006 (version 1.8, April 2011)

2. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 24 november 2011. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies
- Graden van aanbeveling

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

4. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

1. Acute opstoot van COPD

1.1. Aanpak van lichte tot matige opstoten

- 1.1.1. Wat zijn de criteria om te besluiten dat het een lichte tot matige opstoot betreft?
- 1.1.2. Wat is de plaats van de medicamenteuze behandelingen? (bronchodilatoren, inhalatiecorticoïden, aerosols met vaste combinaties, mucolytica, orale corticoïden, hoestremmers)
 - (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling • veiligheid
- 1.1.3. Wat zijn de criteria voor het gebruik van antibiotica? Welke? Hoe lang?
- 1.1.4. Wat is de plaats van zuurstoftherapie?
- 1.1.5. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze behandelingen? (kinesitherapie, behandeling van expectoratie, spierversterking)
- 1.1.6. Op welke wijze moet je de behandeling monitoren?

1.2. Aanpak van ernstige opstoten

Wat zijn de criteria om te besluiten dat het een ernstige opstoot betreft en de patiënt dus moet worden doorverwezen naar het ziekenhuis?

2. Chronische behandeling

- 2.1. **Wat zijn de verschillende stadia van COPD (GOLD)? Hoe diagnose van COPD stellen? Belang van spirometrie?**
- 2.2. **Wat is de plaats van de geneesmiddelen bij chronische behandeling** (β_2 -mimetica (korte, lange en ultralangwerkende), inhalatiecorticoïden, aerosols met vaste combinaties, anticholinergica, xanthinederivaten, combinaties, mucolytica, antileukotriënen, orale corticoïden, antibiotica)?
 - (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling • veiligheid
- 2.3. **Bestaat er bij de behandeling een stappenplan? Is er een speciale rol voor bepaalde moleculen of klassen van geneesmiddelen bij specifieke fenotypes van COPD?**
- 2.4. **Wat is de plaats van pulmonaire rehabilitatie? (trainingsoefeningen, voedingsadviezen, opleiding en vorming, psychosociale tussenkomsten en gedragstherapie)?**
- 2.5. **Wat is de plaats van vaccinaties?**

3. Rookstop

Wat is de plaats van geneesmiddelen (nicotine-substitutie-preparaten, nortriptyline, bupropione, varenicline) en van gedragstherapie?

- (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling
- veiligheid

4. Zuurstoftherapie

- 4.1. **Wat is de rol van zuurstoftherapie in de chronische behandeling bij ernstige COPD?**
- 4.2. **Is er een plaats voor een kortdurende zuurstoftherapie bij de behandeling van COPD?**

5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

6. Algemene definities²

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

² Bronnen:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Doeltreffendheid / Doelmatigheid

Het begrip “**doeltreffendheid**” of “**effectiviteit**” (“**effectiveness**”) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de “**efficiëntie**” of “**doelmatigheid**” van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

7. Cijfers over de afgeleverde geneesmiddelen in de ambulante sector

(Gebaseerd op tekst van Apr. A. De Swaef (De Swaef 2011))

De twee belangrijkste soorten geneesmiddelen bij COPD zijn luchtwegverwijders en ontstekingsremmers. Voor het analyseren van de Farmanetgegevens van geneesmiddelen bij de aanpak van COPD werden de volgende ATC-klassen geselecteerd: R03A, R03B, R03CC, R03DA, R03DB, R03DC, R03DX, H02AB (enkel toegediend in orale vorm).

Om een onderscheid te maken tussen het gebruik van deze geneesmiddelen bij astma dan wel bij COPD, werd er een bijkomend criterium gelegd op de leeftijd van de patiënt: enkel de patiënten van 45 jaar en ouder werden in Farmanet geselecteerd (tenzij anders vermeld).

7.1. Gegevens over verbruik en uitgaven van geneesmiddelen bij de aanpak van COPD

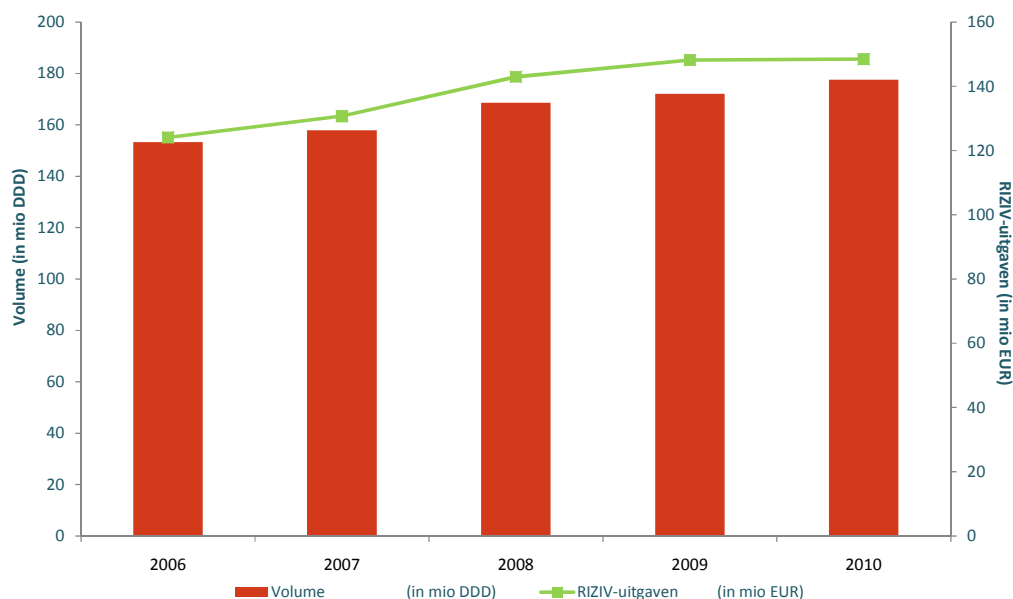
In 2010 bedroegen de uitgaven door de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen voor de vergunde geneesmiddelen afgeleverd in apotheken opengesteld voor het publiek (Farmanetgegevens) bijna 2,72 miljard EUR.

De vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van COPD situeren zich binnen de twee anatomische hoofdgroepen H (systemische hormoonpreparaten, geslachtshormonen uitgezonderd) en R (ademhalingsstelsel). Die groepen hebben een totaalaandeel van 11,4% in de uitgaven door de verplichte verzekering voor de geneesmiddelen.

De uitgaven³ aan geneesmiddelen bij de aanpak van COPD namen van deze klassen H en R 48,0% in beslag, namelijk 148,46 miljoen EUR.

7.1.1. Evolutie Farmanetgegevens in 2006-2010

Figuur 1: Evolutie van de uitgaven en het verbruik in de periode 2006 - 2010 voor geneesmiddelen bij de aanpak van COPD (Farmanetgegevens) bij 45-plussers



³ Het verbruik (in DDD) van vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van COPD bedraagt 31,4% van het totale verbruik van 2010 in de klassen H en R.

De RIZIV-uitgaven van de vergoedbare geneesmiddelen bij COPD voor 45-plussers steeg in de periode 2006-2010 jaarlijks gemiddeld met 4,6% van 124,1 miljoen EUR tot 148,5 miljoen EUR.

In dezelfde periode steeg het volume jaarlijks gemiddeld met 3,8% van 153,3 miljoen DDD tot 177,7 miljoen DDD.

Ter vergelijking: de gemiddelde jaarlijkse stijgingspercentages voor alle vergoedbare geneesmiddelen in de periode 2006-2010 bedroegen 5,9% voor de RIZIV-uitgaven respectievelijk 7,6% voor het volume, in DDD gemeten.

Tabel 1: Evolutie van uitgaven en verbruik (in DDD) in de periode 2006 - 2010 voor de geneesmiddelen bij de aanpak van COPD (Farmanetgegevens) bij 45-plussers

Jaar	Volume (in DDD)	RIZIV-uitgaven (in EUR)
2006	153.279.667	124.114.088
2007	157.849.302	130.705.299
2008	168.671.029	142.946.329
2009	172.112.748	148.165.495
2010	177.667.275	148.457.937

7.1.2. Evolutie per categorie van geneesmiddelen (Farmanetgegevens 2010)

7.1.2.1. Verbruik van geneesmiddelen bij COPD

Tabel 2: Evolutie van verbruik (in DDD) per geneesmiddelen categorie in de periode 2006 - 2010 voor de geneesmiddelen bij de aanpak van COPD (Farmanetgegevens) bij 45-plussers

Geneesmiddelen categorie	2006	2007	2008	2009	2010	Gemiddelde groei (in %)
GLUCOCORTICOIDEN (ORALE VORM)	27.684.090	29.064.575	31.777.680	32.471.477	32.880.829	4,4%
SYMPATHICOMIMETICA VIA INHALATIE	73.957.579	75.565.110	80.534.346	82.677.811	85.344.471	3,6%
OVERIGE MIDD. VOOR OBSTRUCT. AANDOENINGEN V.D. LUCHTWEGEN, VIA INHALATIE	32.631.686	34.507.291	36.748.871	36.626.338	36.745.271	3,0%
SELECTIEVE BETA-2-SYMPATHICOMIMETICA	358.079	119.448	105.180	93.008	83.944	-30,4%
XANTHINEDERIVATEN	10.654.607	9.925.105	9.463.335	8.641.438	8.060.390	-6,7%
LEUKOTRIEENRECEPTORANTAGONISTEN	7.992.172	8.655.268	10.024.263	11.575.987	14.516.979	16,1%
OVERIGE SYSTEMISCHE MIDDELEN VOOR OBSTRUCT. AANDOENINGEN V.D. LUCHTWEGEN	1.453	12.506	17.353	26.691	35.391	122,1%
TOTALEN	153.279.667	157.849.302	168.671.029	172.112.748	177.667.275	3,8%

De geneesmiddelensoort die het meest voorgeschreven wordt bij COPD zijn de sympathicomimetica (via inhalatie). Zowat 85,3 miljoen dagdosissen (of 48,0% van het totaal) van deze geneesmiddelensoort werden in 2010 voorgeschreven bij COPD aan 45-plussers. Op de tweede plaats komen de overige middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen (via inhalatie) met 36,7 miljoen dagdosissen (20,7% van het totaal). De TOP3 wordt afgesloten door de glucocorticoïden (in orale vorm) met 32,9 miljoen afgeleverde dagdosissen (18,5% van het totaal).

7.1.2.2. RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen bij COPD

De TOP3 van de geneesmiddelensoorten met de hoogste RIZIV-uitgaven is dezelfde als deze van het verbruik. 87,4 miljoen EUR werd door de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen betaald voor het verbruik van de sympathicomimetica (via inhalatie), gevolgd door 37,9 miljoen EUR voor de overige middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen (via inhalatie) en 11,6 miljoen EUR voor de glucocorticoïden (in orale vorm).

We merken ook de relatief hoge kostprijs op van de “overige systemische middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen” (€ 42,03/DDD tegenover € 0,84/DDD gemiddeld voor alle geneesmiddelen bij COPD in 2010).

Tabel 3: Evolutie van RIZIV-uitgaven (in EUR) per geneesmiddelen categorie in de periode 2006 - 2010 voor de geneesmiddelen bij de aanpak van COPD (Farmanetgegevens) bij 45-plussers

Geneesmiddelen categorie	2006	2007	2008	2009	2010	Gemiddelde groei (in %)
GLUCOCORTICOÏDEN (ORALE VORM)	9.859.483	10.353.065	11.295.178	11.519.034	11.604.676	4,2%
SYMPATHICOMIMETICA VIA INHALATIE	72.811.727	75.014.832	81.759.357	84.210.882	87.437.195	4,7%
OVERIGE MIDD. VOOR OBSTRUCT. AANDOENINGEN V.D. LUCHTWEGEN, VIA INHALATIE	30.653.528	33.512.412	36.298.884	37.590.942	37.910.219	5,5%
SELECTIEVE BETA-2-SYMPATHICOMIMETICA	104.372	39.032	35.392	31.758	43.968	-19,4%
XANTHINERIVATEN	1.209.121	1.121.958	1.067.327	931.541	1.085.548	-2,7%
LEUKOTRIEENRECEPTORANTAGONISTEN	9.411.979	10.115.437	11.729.711	12.711.434	8.889.012	-1,4%
OVERIGE SYSTEMISCHE MIDDELEN VOOR OBSTRUCT. AANDOENINGEN V.D. LUCHTWEGEN	63.877	548.563	760.480	1.169.903	1.487.319	119,7%
TOTALEN	124.114.088	130.705.299	142.946.329	148.165.495	148.457.937	4,6%

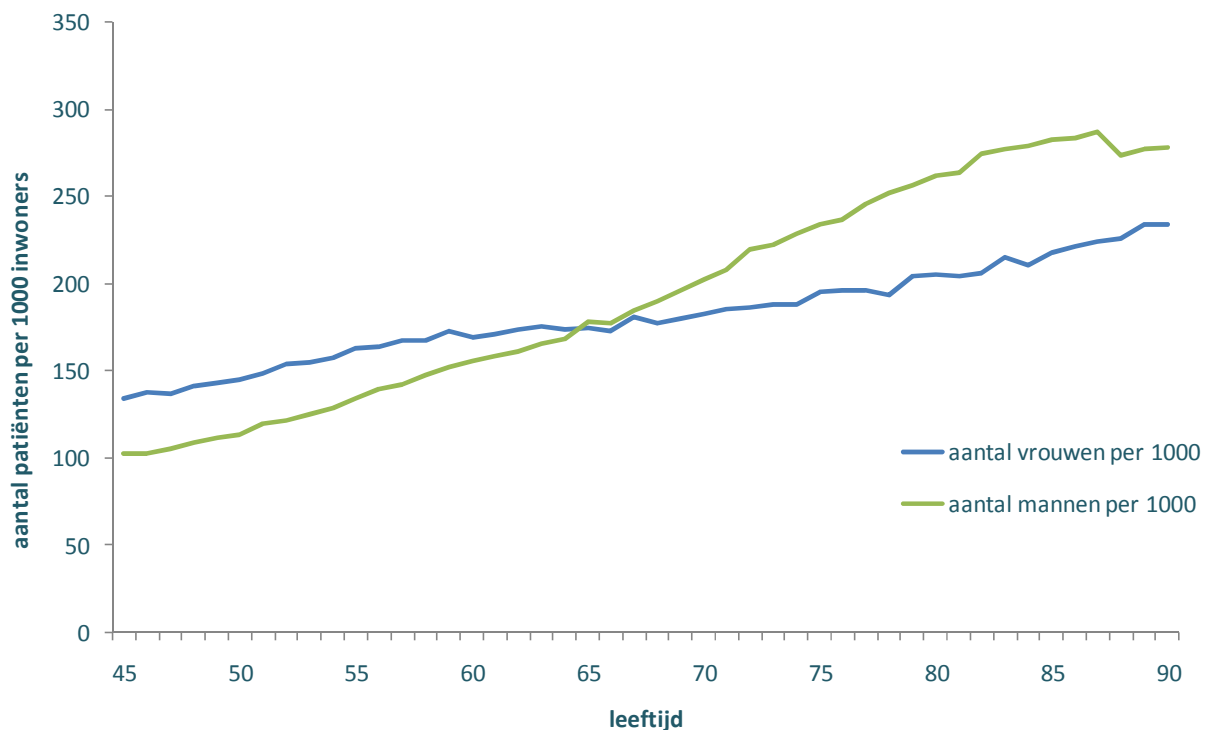
7.2. Gegevens over aantal patiënten van geneesmiddelen bij de aanpak van COPD

Uit de Farmanetgegevens blijkt dat bij de 45-plussers ruim 823.000 personen in de loop van het jaar 2010 minstens één verpakking van een geneesmiddel, dat gebruikt wordt bij COPD, afgeleverd kregen in een apotheek opengesteld voor het publiek. Dit aantal vertegenwoordigt 17% van de Belgische 45-plussers in 2010, waarbij de percentages voor vrouwen en mannen quasi samenvallen.

Onderstaande figuur 2 toont ons de verdeling van deze patiënten per geslacht en leeftijd.

In deze figuur zien we dat het aantal mannen en vrouwen per 1000 allebei bij benadering lineair stijgen maar toch enkele verschillen vertoont naargelang de leeftijd. Zo neemt het aantal mannen per 1000 sneller toe dan het aantal vrouwen per 1000. Bovendien ligt het aantal vrouwen per 1000 tot de leeftijd van 65 jaar hoger dan het aantal mannen per 1000.

Figuur 2: Aantal patiënten per 1.000 inwoners voor geneesmiddelen bij COPD in 2010



Als we gaan kijken naar het soort geneesmiddel dat wordt afgeleverd bij COPD, dan blijkt dat de sympathicomimetica (via inhalatie) door bijna 2/3 van de 45-plus-patiënten in 2010 genomen werd.

De glucocorticoïden (orale vorm) en overige middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen (via inhalatie) werden telkens door 1/3 van de patiënten ingenomen.

Tabel 4: Aantal patiënten per categorie van geneesmiddelen bij de aanpak van COPD bij 45-plussers in 2010 (Farmanetgegevens)

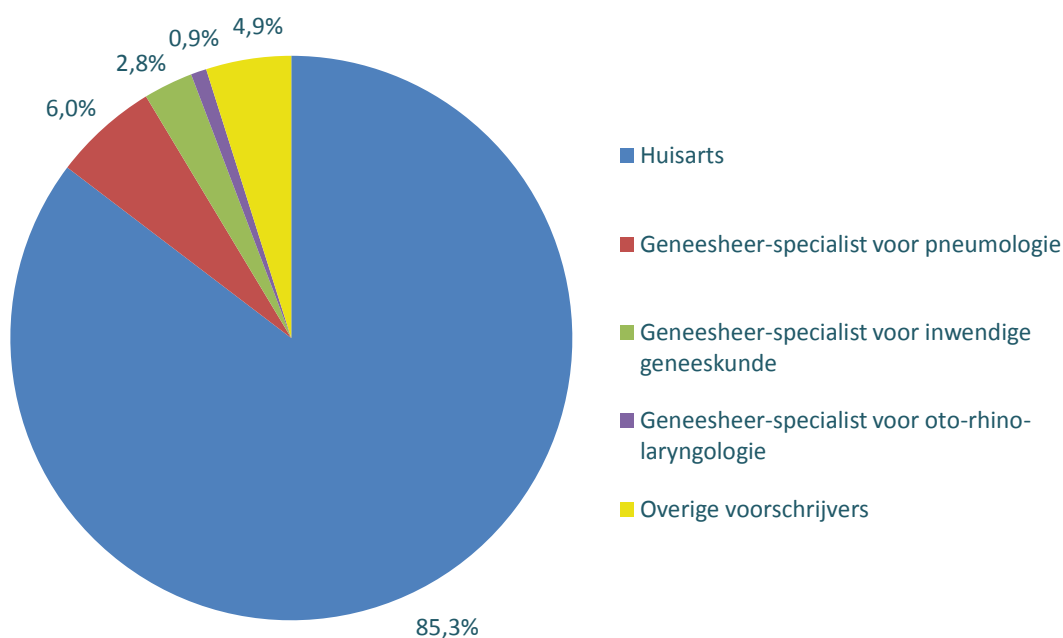
Geneesmiddelencategorie	Aantal patiënten	% patiënten
GLUCOCORTICOIDEN (ORALE VORM)	279.751	33,98%
SYMPATHICOMIMETICA VIA INHALATIE	533.952	64,86%
OVERIGE MIDD. VOOR OBSTRUCT. AANDOENINGEN V.D. LUCHTWEGEN, VIA INHALATIE	297.166	36,10%
SELECTIEVE BETA-2-SYMPATHICOMIMETICA	3.092	0,38%
XANTHINERIVATEN	31.421	3,82%
LEUKOTRIEENRECEPTORANTAGONISTEN	64.416	7,83%
OVERIGE SYSTEMISCHE MIDDELEN VOOR OBSTRUCT. AANDOENINGEN V.D. LUCHTWEGEN	125	0,02%
TOTAAL	823.183	100,00%

7.3. Toedienen van geneesmiddelen bij COPD volgens voorschrijver

Het voorschrijven van geneesmiddelen bij COPD aan 45-plussers gebeurt hoofdzakelijk door de huisarts: 85,3% van de afgeleverde dagdosissen in 2010 in de openbare apotheken opengesteld voor publiek werd afgeleverd op voorschrijven van de huisarts.

De overige DDD werden voorgeschreven door geneesheren-specialisten zoals de pneumologen (6,0%), de internisten (2,8%) en de neus-keel-oorspecialisten (0,9%).

Figuur 3: Voorschrijven van geneesmiddelen aan 45-plussers bij COPD (in DDD) in 2010 volgens voorschrijver



7.4. Gebruik van geneesmiddelen bij COPD in combinatie met zuurstof

Uit de gegevens van de permanente steekproef (EPS) blijkt dat in de jaren 2008 en 2009 er ongeveer 36.000 respectievelijk 31.000 COPD-patiënten waren die naast de klassieke medicatie bij de aanpak van COPD ook zuurstof toegediend kregen. Beide aantallen vertegenwoordigen 4,6% respectievelijk 3,9% van het aantal COPD-patiënten in 2008 en 2009.

Tabel 5: Aantal patiënten in de periode 2008 - 2009 voor het gebruik van vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van COPD (Farmanetgegevens) in combinatie met zuurstofgebruik bij 45-plussers, opgedeeld per type van zuurstofgebruik

Afleveringsjaar	Leeftijdscategorie	Aantal patiënten	
		Kortdurende zuurstoftherapie	Langdurende zuurstoftherapie
2008	45-64 jaar	5.011	2.205
	65 jaar of ouder	22.390	6.374
2009	45-64 jaar	4.326	1.762
	65 jaar of ouder	19.365	5.487

7.5. Gebruik van parasymphaticolytica als geneesmiddel bij COPD

De geneesmiddelenklasse der parasymphaticolytica steeg in de periode 2006-2010 zowel qua volume als uitgaven vrij sterk. Het verbruik nam gemiddeld jaarlijks toe met 8,1% van 18,1 miljoen DDD tot 24,8 miljoen DDD. Gedurende dezelfde periode stegen de RIZIV-uitgaven jaarlijks gemiddeld met 9,3% van 20,4 miljoen EUR tot 29,1 miljoen EUR.

De twee vergoedbare geneesmiddelen uit de groep der parasymphaticolytica zijn ipratropium (Atrovent ®) en tiotropium (Spiriva ®). Bij 2/3 van de 156.000 patiënten waaraan de arts een parasymphaticolyticum voorschreef in 2010 betrof het tiotropium. Deze patiënten verbruikten in 2010 gemiddeld ook meer dan het dubbele aantal DDD van patiënten die ipratropium voorgeschreven kregen. Zodoende ligt het volume tiotropium op 82% van het totale volume parasymphaticolytica (in DDD) in 2010 afgeleverd in de apotheken opengesteld voor het publiek.

De RIZIV-uitgaven van tiotropium bromide maakten 95% van de totale RIZIV-uitgaven van de parasymphaticolytica uit.

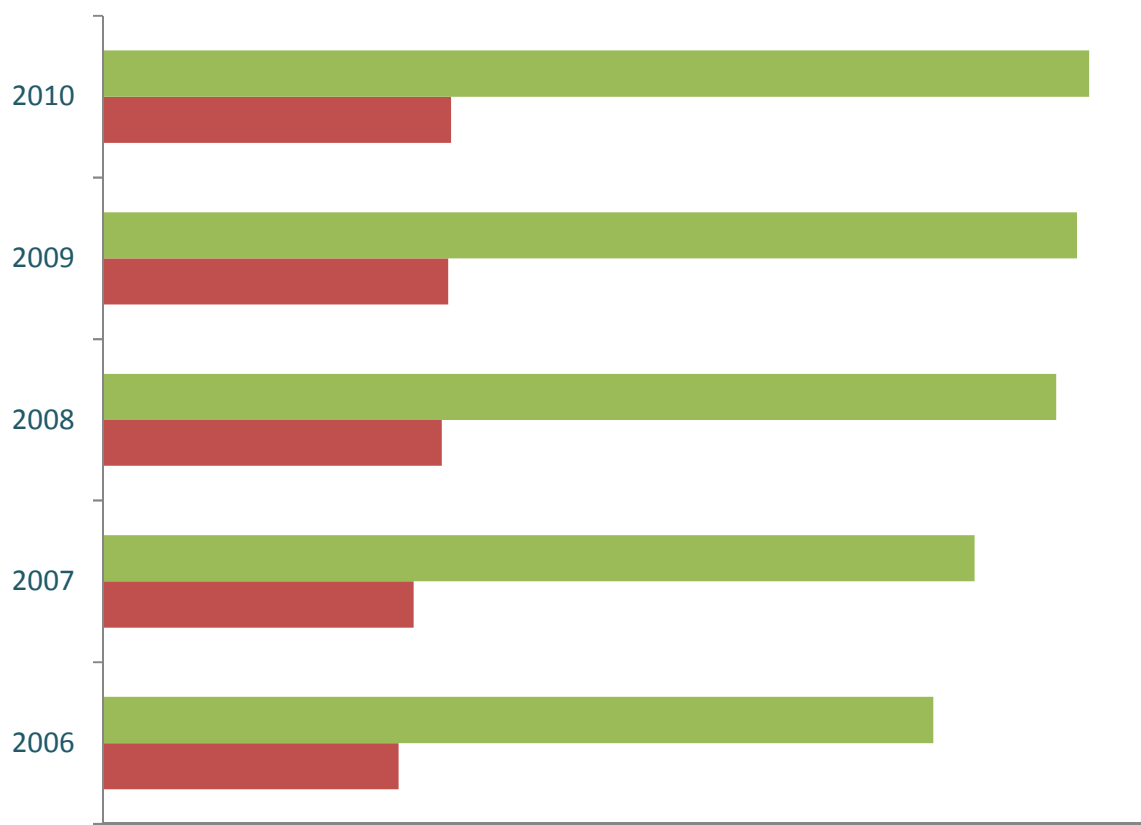
In 2010 waren 45,1% van het aantal patiënten vrouwen. De gemiddelde leeftijd van de patiënt bedroeg 69 jaar.

Figuur 4: Voorschrijven van parasympatholytica aan 45-plussers die in 2010 geneesmiddelen bij COPD kregen afgeleverd (Farmanetgegevens 2010)



7.6. Gebruik van glucocorticoïden (orale vorm) als geneesmiddel bij COPD

Figuur 5: Voorschrijven van glucocorticoïden (orale vorm) aan 45-plussers die in 2010 geneesmiddelen bij COPD kregen afgeleverd (Farmanetgegevens 2010)



In 2010 waren 54,1% van het aantal patiënten dat glucocorticoïden (orale vorm) voorgeschreven kregen, vrouwen. De gemiddelde leeftijd van de patiënt was 66 jaar.

Veelal wordt als geneesmiddel Medrol® 32 mg voorgeschreven (71% van het aantal afgeleverde dagdosissen van een glucocorticoïd (in orale vorm) of 23,4 miljoen DDD).

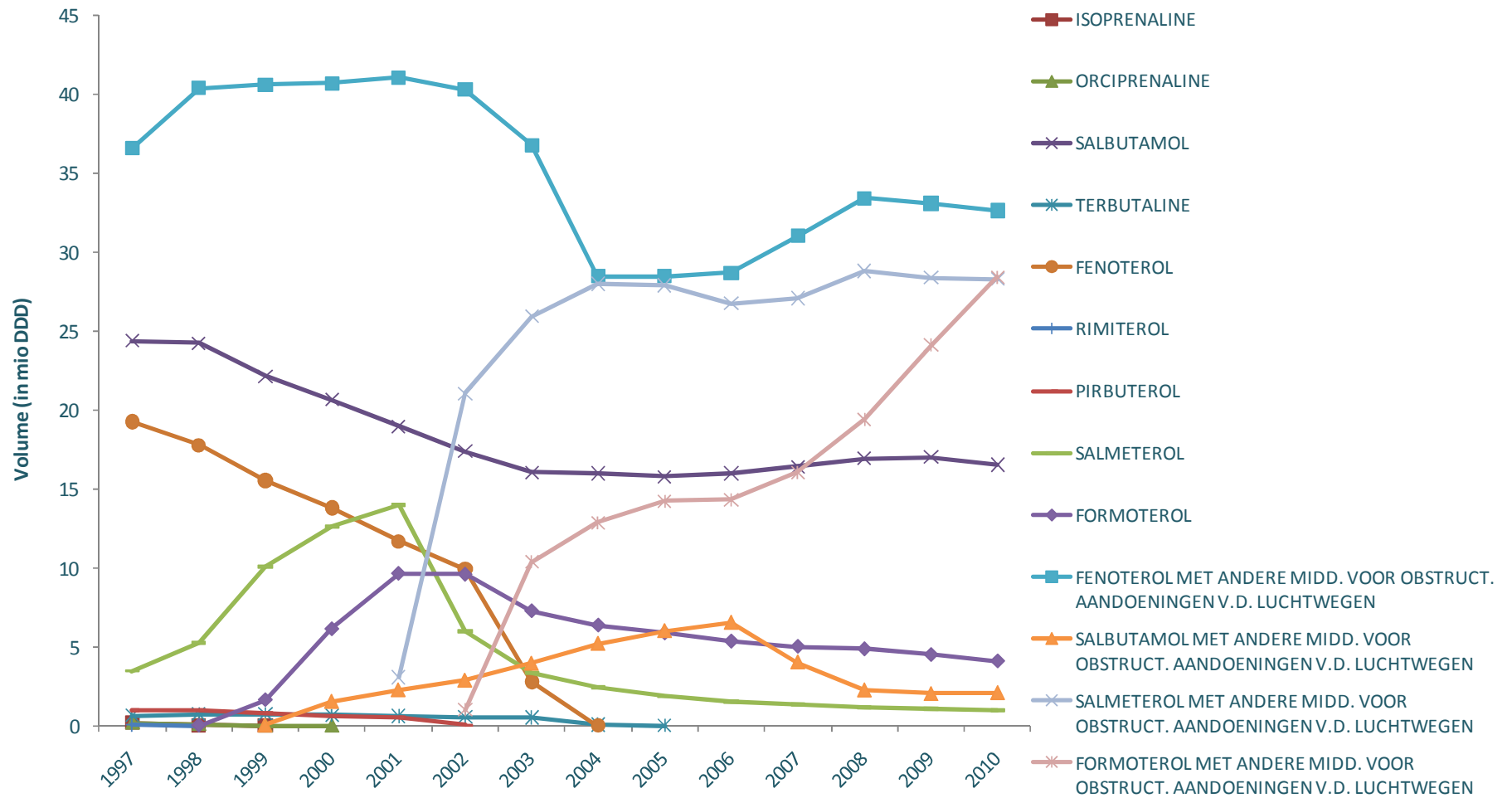
De kost per DDD bedraagt € 0,35/DDD, wat de totale uitgave voor dit geneesmiddel brengt op 8,1 miljoen euro (70% van de totale uitgaven voor glucocorticoïden in orale vorm in 2010).

Dit gebruik van Medrol® is "off-label"-gebruik. Het wordt voorgeschreven omdat het gratis is voor de rechthebbende.

7.7. Gebruik van adrenergica in combinatie met andere geneesmiddelen bij Obstructive Airway Disease (OAD)

Combinatiepreparaten van ontstekingsremmers met luchtwegverwijderaars zijn verreweg de meest voorgeschreven soort geneesmiddelen bij astma en COPD. In figuur 6 op volgende pagina wordt de evolutie in gebruik (voor alle leeftijden) weergegeven op ATC-5-niveau.

Figuur 6: Evolutie in afgeleverd volume (in miljoen DDD) van sympathicomimetica via inhalatie in 1997-2010 (Farmanetgegevens)



7.8. Gebruik van magistrale bereidingen

Uit de analyse van de Farmanetgegevens voor 2010 blijkt dat er in de apotheken opengesteld voor het publiek 139.000 magistrale bereidingen met daarin minstens één van de werkzame bestanddelen prednison, prednisolon, methylprednisolon, prednisolonnatriumfosfaat en prednisolonacetaat werden afgeleverd aan ruim 55.000 45-plussers.

De uitgaven voor de verzekering van de geneeskundige verzorging en uitkeringen voor deze bereidingen bedroegen 1,40 miljoen EUR, terwijl de totale uitgaven voor de patiënten ongeveer een derde van dit bedrag, zijnde 0,49 miljoen, bedroegen.

Het merendeel van de patiënten, meer dan 53%, kreeg prednisolon voorgeschreven als magistrale bereiding, gevolgd door methylprednisolon met 32,6% en prednison met 17,3%.

Tabel 6: Voorschrijven van magistrale bereidingen aan 45-plus-patiënten in 2010 (Farmanetgegevens 2010)

Werkzaam bestanddeel	Aantal patiënten	% patiënten	Aantal magistrale bereidingen	% magistrale bereidingen
Prednisolon	29.321	53,1%	87.317	62,6%
Methylprednisolon	18.030	32,6%	33.118	23,7%
Prednison	9.551	17,3%	19.016	13,6%
Prednisolonacetaat	50	0,1%	72	0,1%

7.9. Gebruik van rookstopmiddelen

Het enige middel dat terugbetaald wordt bij het stoppen met roken is Champix®. Voor het afleveringsjaar 2010 werden in de Farmanetdatabank 22.700 patiënten gevonden van 45 jaar of ouder die dit middel kregen voorgeschreven.

De totale kost voor de verzekering van de geneeskundige verzorging en uitkeringen bedroeg 3,97 miljoen EUR voor 1,39 miljoen afgeleverde dagdosissen (DDD).

8. Definitie, pathogenese, klinische presentatie, natuurlijk verloop en fenotypes (Gebaseerd op tekst van Prof. G. Brusselle (Brusselle 2011a))

COPD staat voor chronisch obstructief bronchiaallijden (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Deze tekst is gebaseerd op de 'Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease' (GOLD) richtlijn (Rabe 2007) (website: www.goldcopd.com).

8.1. Definitie

COPD is een ziekte die gekenmerkt wordt door een beperking van de luchtstroom, die niet volledig reversibel is, en die meestal progressief is. Deze beperking van de luchtstroom is geassocieerd met een abnormale inflammatoire reactie van de luchtwegen en de longen ten opzichte van schadelijke partikels en gassen (bijv. sigarettenrook).

In de recente GOLD-richtlijn wordt bovendien benadrukt dat COPD een aandoening is die kan voorkomen worden en die ook behandelbaar is. Bovendien treden bij sommige patiënten met COPD extrapulmonale effecten op die bijdragen tot de ernst van het COPD lijden.

8.2. Epidemiologie

De *prevalentie* van COPD wordt wereldwijd geschat op 210 miljoen personen (Bousquet 2010). COPD komt wereldwijd voor en is in Noord-Amerika en Europa voornamelijk het gevolg van het roken van sigaretten en/of sigaren; niet alleen actief roken, doch ook passief roken kan leiden tot COPD. In Azië (India, China) en Afrika is het koken en/of verwarmen met biomassa fuel (houtschoorsteen, bruinkool enz.) een belangrijke oorzaak van COPD.

De *incidentie* van COPD is afhankelijk van leeftijd en geslacht. Op basis van gegevens in de Rotterdam Studie wordt de incidentie van COPD geschat op 9,2/1000 persoonsjaren (PY), waarbij er een hogere incidentie is bij mannen (14/1000 PY) dan bij vrouwen (6/1000 PY) (van Durme 2009). COPD gaat niet alleen met een belangrijke morbiditeit, doch ook met mortaliteit gepaard. De mortaliteit ten gevolge van COPD is de voorbije 30 jaar sterk gestegen (meer dan 150%) en zal tegen 2020 de 3^{de} belangrijkste doodsoorzaak worden wereldwijd (Lopez 2006). Ischemisch hartlijden en cerebrovasculaire aandoeningen blijven respectievelijk de 1^{ste} en 2^{de} belangrijkste doodsoorzaken tegen 2020. In 1990 was COPD de 6^{de} belangrijkste doodsoorzaak; in 2020 zal COPD dus de 3^{de} belangrijkste doodsoorzaak worden. Ook de vergrijzing van de bevolking zal bijdragen tot de toenemende incidentie en mortaliteit van COPD.

8.3. Pathogenese

De luchtstroombeperking, kenmerkend voor COPD, is het gevolg van een combinatie van enerzijds een chronische aandoening van de kleine luchtwegen (small airways disease of *bronchiolitis*) en anderzijds destructie van het longenchym (*emfyseem*). De vernauwing van de kleine luchtwegen wordt veroorzaakt door een combinatie van chronische luchtweginflammatie en structurele wijzigingen (airway remodeling). Door destructie van het longparenchym treedt een verlies op van longblaasjes, inclusief de alveolaire attachments van de kleine luchtwegen, met een verlies aan elasticiteit, en daardoor een verhoogd optreden van collaps van de kleine luchtwegen tijdens expiratie (voornamelijk eind-expiratoir).

De belangrijkste *exogene* risicofactoren voor het ontstaan van COPD zijn sigarettenrook, blootstelling aan stof en chemicaliën in de beroepsomgeving, blootstelling aan omgevingsigarettenrook (environmental tobacco smoke: ETS), en ten slotte luchtpollutie (zowel binnenshuis, als buitenshuis). *Endogene* factoren die bijdragen tot het al dan niet optreden van COPD zijn enerzijds genetische risicofactoren en anderzijds nutritie, respiratoire infecties, socio-economische status en toenemende leeftijd.

De *pathologische* veranderingen karakteristiek voor COPD worden gevonden zowel in de proximale luchtwegen, de perifere luchtwegen, het longparenchym als de pulmonale vasculatuur (Hogg and Timens 2009). Deze veranderingen omvatten chronische inflammatie, en structurele wijzigingen die resulteren van herhaalde beschadiging (injury) en herstel (repair). Deze blijvende structurele wijzigingen worden remodeling genoemd. Inhalatie van sigarettenrook of andere toxische partikels veroorzaakt bij iedereen longinflammatie, maar bij patiënten die COPD ontwikkelen is dit antwoord duidelijk versterkt. De inflammatie ter hoogte van de longen bij patiënten met COPD wordt gekenmerkt door een toename van neutrofielen, voornamelijk in het lumen van de luchtwegen, een toename van macrophagen, en CD8+ lymfocyten (zowel in de luchtwegwand als in het longparenchym). De longinflammatie wordt verder versterkt door oxidatieve stress en door een overmaat aan proteases in de long.

Pathofysiologische veranderingen die karakteristiek zijn voor COPD omvatten mucus hypersecretie, beperking van de luchtstroom, en air trapping wat aanleiding geeft tot hyperinflatie, initieel enkel bij inspanning (dynamisch), doch later ook in rust (statisch). Andere fysiologische wijzigingen zijn abnormaliteiten van de gasuitwisseling en uiteindelijk cor pulmonale.

In de pathogenese van COPD speelt zowel de aangeboren als de verworven immuniteit een belangrijke rol (Brusselle 2011b). Er is een manifeste toename van cellen van het aangeboren immuunsysteem (neutrofielen en macrophagen) evenals een toename van cellen van de adaptieve immuniteit. Naarmate de ernst van COPD toeneemt, is er ook een toename van de peribronchiale lymphoïde follikels, die georganiseerde structuren zijn van voornamelijk B-cellen en CD4+ T-cellen. De aangeboren immuunrespons bij COPD-patiënten wordt uitgelokt door enerzijds Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), en anderzijds Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs). Sigarettenrook bevat immers hoge concentraties van vrije zuurstofradicalen die aanleiding geven tot celdood van het epitheel. Ten gevolge van deze celdood komen deze DAMPs, gevarensignalen, vrij, die neutrofielen en macrophagen en epitheelcellen zullen stimuleren tot productie van pro-inflammatoire cytokines. Ter hoogte van het longparenchym leiden proteolytische enzymen tot afbraak van het elastine netwerk en dus verlies van alveolaire septa, wat aanleiding geeft tot emfyseem. Ter hoogte van de luchtwegen is neutrofiel elastase een belangrijke stimulator van mucusproductie.

Hoewel rookstop een essentiële behandeling is voor alle patiënten met COPD, blijft de onderliggende inflammatie van de luchtwegen en de longen persisteren bij COPD ondanks rookstop. Bovendien is er bij patiënten met COPD een verminderde aangeboren en verworven immuniteit ten opzichte van micro-organismen, dat aanleiding geeft tot microbiële kolonisatie van de lagere luchtwegen (Hilty 2010). Door blootstelling aan deze microbiële PAMPs en DAMPs, treedt er verdere schade aan het luchtwegepitheel op, wat leidt tot de vicieuze cirkel van inflammatie en infectie in de pathogenese van COPD (Sethi and Murphy 2008).

8.4. Klinische presentatie

Patiënten met COPD presenteren zich met symptomen van hoesten, slijmproductie, en/of dyspnee, initieel bij zware inspanningen, doch progressief ook optredend bij geringe inspanningen en uiteindelijk vertoont de patiënt dyspnee in rust. Deze symptomen zijn chronisch, interfereren duidelijk met de dagdagelijkse activiteiten van de patiënten en verminderen de levenskwaliteit significant.

Sommige patiënten met COPD vertonen ook systeemkenmerken van de ziekte, waaronder cachexie, verlies van skeletspieren, verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, anemie, osteoporose en depressie. Exacerbaties van COPD ten slotte gaan gepaard met een toename van respiratoire klachten, zoals hoesten en/of sputumproductie en/of dyspnee, en worden veroorzaakt door een amplificatie van de inflammatoire respons in de luchtwegen, frequent uitgelokt door infecties met bacteriën of virussen, doch soms ook door omgevingspollutie.

8.5. Diagnose van COPD

Bij personen die zich presenteren met symptomen van hoest, slijm en/of dyspnee, in aanwezigheid van één of meerdere exogene risicofactoren (roker of ex-roker, beroepsmatige blootstelling aan dampen en gassen, of blootstelling aan luchtpollutie binnenshuis of buitenshuis), wordt de diagnose van COPD bevestigd aan de hand van *spirometrie*. De GOLD-richtlijn vereist een Tiffeneau index (verhouding van

FEV₁ tot vitale capaciteit) < 70%, na bronchodilatatie. De ernst van het COPD lijden wordt bepaald aan de hand van de Eén Seconde Waarde (ESW of FEV₁ (Forced Expiratory Volume in One Second)): mild COPD bij FEV₁ ≥ 80%, matig COPD bij FEV₁ tussen 50% en 80%, ernstig COPD bij FEV₁ tussen 30 en 50%, en ten slotte zeer ernstig COPD bij FEV₁ < 30% of bij aanwezigheid van respiratoir falen en een FEV₁ < 50%.

COPD gaat gepaard met verschillende comorbiditeiten (Fabbri 2008). Deze comorbiditeiten kunnen deels het gevolg zijn van een gemeenschappelijke pathofysiologie, voornamelijk roken, en dus zowel ischemisch hartlijden als longkanker behoren tot deze groep van comorbiditeiten bij COPD. Andere comorbiditeiten kunnen beschouwd worden als complicaties van COPD, zoals respiratoire insufficiëntie, pulmonale hypertensie en rechterhartfalen. Patiënten met COPD hebben ook een verhoogd risico voor osteoporose, depressie, diabetes, en respiratoire infecties. Tenslotte kunnen patiënten met COPD significante extrapulmonale systeemeffecten vertonen, waaronder vermagering (respiratoire cachexie) en dysfunctie van de skeletspieren (o.a. spierzwakte en spieratrofie). De stadiëring van COPD op basis van de FEV₁ volgens de GOLD-richtlijn reflecteert dus slechts ten dele de ernst van het COPD-lijden, gezien de comorbiditeiten en systeemeffecten van COPD ook bijdragen tot de prognose van het COPD-lijden en de uiteindelijke levenskwaliteit. De globale impact van het COPD-lijden op het leven van de patiënt wordt beter gereflecteerd in maatstaven van de gezondheidstoestand, zoals gemeten aan de hand van de St. Georges Respiratoire Questionnaire (SGRQ) of de CAT (COPD Assessment Test) (Jones 2001, Jones 2009).

8.6. Differentieeldiagnose

De differentieeldiagnose van COPD is ruim en omvat astma, congestief hartfalen, bronchiëctasieën, tuberculose en diverse bronchiolitiden (o.a. obliteratieve bronchiolitis en diffuse panbronchiolitis). De belangrijkste differentieeldiagnose is het onderscheid tussen COPD en astma. Gezien beide chronische obstructieve luchtwegaandoeningen frequent voorkomen, is er een subgroep van patiënten die aan beide aandoeningen tegelijk lijdt (het *overlapsyndroom tussen astma en COPD*). Men schat dat ongeveer 10% van de patiënten met COPD behoort tot deze subgroep van overlapsyndroom tussen COPD en astma (soms chronische astmatiforme bronchitis genaamd).

Voor de *differentieeldiagnose tussen astma en COPD* is een uitgebreide anamnese en longfunctie onderzoek noodzakelijk. Terwijl astma vaak op jonge leeftijd (kinderleeftijd) begint, ontstaat COPD qua klachten pas op latere leeftijd (vanaf 40 jaar). De symptomen bij astma zijn zeer variabel, van dag tot dag, terwijl de symptomen bij COPD traag progressief verergeren. Nachtelijke symptomen, in betekenis dat patiënt om 3 à 4 uur 's nachts wakker wordt ten gevolge van hoesten en/of dyspnee, zijn sterk suggestief voor astma, en treden slechts zelden op bij patiënten met COPD. Een medische voorgeschiedenis van atopisch eczeem en allergische rhinitis (o.a. hooikoorts) past in het kader van astma, terwijl COPD voornamelijk optreedt bij rokers en/of ex-rokers. Zowel astma als COPD komen in bepaalde families duidelijk frequenter voor, zodat een familiale anamnese belangrijk is.

Het tijdstip van de dyspnee ten opzichte van het verrichten van de inspanning kan ook behulpzaam zijn in de differentieeldiagnose tussen astma en COPD. Patiënten met astma worden vaak pas kortademig na het verrichten van de inspanning, terwijl een patiënt met COPD al tijdens de inspanning (soms van bij het begin van de inspanning) kortademig is. Klachten van bronchiale hyperreactiviteit staan sterk op de voorgrond bij patiënten met astma, zeker indien zij nog niet behandeld worden met onderhoudstherapie (inhalatie corticosteroiden). Klachten van bronchiale hyperreactiviteit zijn minder uitgesproken bij patiënten met COPD. Longfunctieonderzoek is cruciaal ter bevestiging van de diagnose van COPD, gezien de spirometrie een beperking van de luchtstroom moet aantonen. Bovendien is deze beperking van de luchtstroom bij patiënten met COPD niet volledig reversibel, in tegenstelling tot de beperking van de luchtstroom bij patiënten met astma. De meerderheid van de patiënten met astma hebben een normale spirometrie, ofwel omdat het astma intermitterend of mild is (ernst), ofwel omdat het matig tot ernstig astma goed onder controle is (controle). Bijkomende diagnostische onderzoeken die behulpzaam zijn in het bevestigen van diagnose van astma zijn piekstrommetingen, bepaling van de fractionele excretie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), en het bepalen van bronchiale hyperreactiviteit ten opzichte van methacholine of histamine. Ten slotte is de etiologie ook verschillend: allergie speelt een belangrijke rol bij astma (zeker bij astma dat vanaf kinderleeftijd ontstaat), terwijl roken de belangrijkste etiologie is bij COPD.

8.7. Natuurlijk verloop van COPD

Fletcher & Peto publiceerden in 1977 hun cruciale studie over het verloop van longfunctie in de tijd bij verouderen (Fletcher and Peto 1977). Zij tonen aan dat rokers die een verhoogde gevoeligheid vertonen ten opzichte van de schadelijke effecten van sigarettenrook een versneld verlies van FEV₁ vertonen in verloop van de tijd. Dankzij genetisch epidemiologisch onderzoek is de voorbije jaren een tweede ontstaansmechanisme van COPD duidelijk geworden. Een verminderde longgroei tijdens het foetale leven, kinderleeftijd of adolescentie kan immers aanleiding geven tot een verlaagde FEV₁ op jong volwassen leeftijd (Brusselle 2009). Deze personen lopen dan ook een groter risico om op oudere leeftijd COPD te ontwikkelen, zelfs indien zij een relatief normaal verlies aan longfunctie op volwassen leeftijd vertonen (\pm 20 mL FEV₁/jaar). Vanzelfsprekend kunnen beide pathofysiologische mechanismen bij dezelfde persoon optreden: een verminderde longgroei tijdens kinderleeftijd EN een versneld verlies van longfunctie op volwassen leeftijd. De recente gegevens van de observationele cohort studie ECLIPSE bevestigen dit nieuwe dogma: het gemiddelde verlies van FEV₁/jaar bedroeg in deze studie 20 à 40 mL/jaar (Vestbo 2011). Slechts 38% van de patiënten met COPD vertoonden een versneld verlies van longfunctie (> 40 mL/jaar).

8.8. Fenotypes van COPD

Hoewel er op wetenschappelijke gronden talloze fenotypes kunnen gedefinieerd worden, zijn er mijn inziens voor klinici drie belangrijke COPD-fenotypes:

- Het klassieke onderscheid tussen de blue bloater (*airway-predominant COPD*) en de pink puffer (*emphysema-predominant COPD*). De blue bloater is een obese COPD-patiënt, met klachten van chronische bronchitis (chronische productieve hoest). Hij vertoont vaak ook een obstructief slaapapneu syndroom (OSAS), met een verhoogd risico op cor pulmonale ten gevolge van het overlapsyndroom tussen COPD en slaapapneu syndroom. De pink puffer is een magere COPD-patiënt, waarbij emfyseem als longaantasting op de voorgrond staat, en waarbij frequent osteoporose en/of spierzwakte als comorbiditeiten worden aangetroffen. Bij de beschrijving van deze COPD-fenotypes (blue bloater en pink puffer) blijkt duidelijk dat COPD niet alleen de luchtwegen en de longen aantast, doch een systeemaandoening is met soms belangrijke repercussies op hart en bloedvaten, evenals bot en spieren. Dit verklaart dan ook het therapeutisch succes van respiratoire revalidatie, gezien dankzij deze multidisciplinaire interventie niet alleen op de longfunctie wordt ingewerkt, doch voornamelijk ook op spierkracht, inspanningscapaciteit, ideale voedingsstatus en levenskwaliteit.
- Een tweede belangrijk fenotype bij patiënten met COPD is het fenotype van de frequente exacerbator (*COPD patiënten met frequente exacerbaties*, ≥ 2 exacerbaties/jaar). De ECLIPSE cohort studie heeft aangetoond dat frequente exacerbatoren niet alleen voorkomen in GOLD stadium 3 en 4 (ernstig en zeer ernstig COPD), doch ook bij patiënten in GOLD stadium 2 (zogenaamd matig COPD, gezien de luchtwegobstructie matig is) (Hurst 2010). De prevalentie van frequente COPD exacerbatoren bedraagt 22% in GOLD stadium 2, 33% in GOLD stadium 3 en 47% in GOLD stadium 4. Bij ernstige COPD exacerbaties is hospitalisatie noodzakelijk, waarbij ook deze hospitalisaties ten gevolge van COPD exacerbaties weliswaar toenemen volgens de ernst van het COPD lijden, doch niet beperkt blijven tot de GOLD stadia 3 en 4. Respectievelijk 7%, 18% en 33% van de patiënten met COPD GOLD stadium 2, 3 en 4 werd in het eerste jaar van de ECLIPSE studie gehospitaliseerd wegens een ernstige COPD exacerbatie.
- Een derde COPD-fenotype met therapeutische implicaties is het *overlapsyndroom van astma en COPD (chronische astmatiforme bronchitis)*. Sommige astmapatiënten roken (in Vlaanderen ongeveer 20 tot 25%) en zullen op termijn ook kenmerken van COPD ontwikkelen. Anderzijds zijn er patiënten met COPD die anamnestic en/of longfunctioneel duidelijke kenmerken van astma vertonen, zoals bronchiale hyperreactiviteit en uitgesproken reversibiliteit van de luchtwegobstructie bij spirometrie. Het herkennen van het overlapsyndroom tussen astma en COPD is belangrijk, gezien een monotherapie met langwerkende bronchodilatoren bij patiënten met astma uit den boze is. Een grootschalige gerandomiseerde gecontroleerde studie in de Verenigde Staten heeft immers aangetoond dat patiënten met astma een verhoogd risico vertonen op astmamortaliteit indien ze enkel behandeld werden met monotherapie langwerkende β_2 -mimetica (LABA) (Nelson 2006). Bij patiënten met astma mogen dus langwerkende bronchodilatoren (langwerkende β_2 -mimetica en/of langwerkende anticholinergica) nooit als monotherapie toegediend worden. Dus ook bij patiënten met het

overlapsyndroom van astma en COPD is het belangrijk om inhalatiecorticosteroïden in de onderhoudsbehandeling op te nemen.

8.9. Genetische risicofactoren voor COPD

Gezien slechts ongeveer 20% van de rokers COPD ontwikkelen, zijn er zeker genetische factoren die een rol spelen in de ontwikkeling van COPD.

9. Diagnose (spirometrie)

(Gebaseerd op tekst van Prof. J. Vandevorde (Vandevorde 2011))

9.1. Diagnose van COPD

9.1.1. Belang van spirometrie

De diagnose van COPD moet overwogen worden bij elke patiënt ouder dan 40 jaar die klaagt over dyspnee, chronisch hoesten of chronische sputumproductie, en een voorgeschiedenis heeft van blootstelling aan risicofactoren, meestal roken. Klinische parameters zijn echter niet voldoende voor de diagnose van COPD, maar verhogen de kans op aanwezigheid van COPD. Dit moet bevestigd worden door spirometrie. Spirometrie is essentieel voor de diagnose van COPD en geeft daarenboven informatie over de ernst van COPD. (GOLD 2010, Smeele 2007)

COPD wordt gekenmerkt door een niet volledig reversibele luchtwegobstructie, en momenteel wordt in alle richtlijnen aangenomen dat de diagnose van COPD wordt gesteld indien $FEV_1/FVC < 0,70$, na bronchodilatatie. In de meeste richtlijnen is ook de aanwezigheid van symptomen vereist voor de diagnose van COPD, maar dit is niet het geval in de ATS/ERS-richtlijn en in de GOLD-richtlijn. (GOLD 2010, Smeele 2007, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010, NICE 2010, Celli 2004, Van den Bruel 2007, Qaseem 2011)

Bij een significante reversibiliteit na toedienen van bronchusverwijders ($> 12\%$ en 200 mL t.o.v. de uitgangswaarde van FEV_1 in liters) is er sprake van astma. Indien hierbij de longfunctiewaarden niet stijgen tot in het normale gebied, wordt de dubbeldiagnose astma én COPD gesteld, waarbij dan de richtlijnen voor het beleid bij astma moeten gevolgd worden. (Smeele 2007, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010, NICE 2010, Celli 2004, Van den Bruel 2007, Qaseem 2011, Pellegrino 2005)

Belangrijk hierbij is het correct uitvoeren en interpreteren van spirometrie. De American Thoracic Society (ATS) en de European Respiratory Society (ERS) hebben hiervoor gezamenlijke richtlijnen gepubliceerd. (Pellegrino 2005, Miller 2005) Een samenvatting van de procedure en interpretatie van spirometrie, zoals vermeld in de NHG-standaard COPD, wordt weergegeven in Tabel 7. (Smeele 2007)

Piekstroommeting is onvoldoende betrouwbaar voor de diagnose van COPD, omdat hiermee de ernst van luchtwegobstructie kan onderschat worden. (GOLD 2010)

Tabel 7: Spirometrie: procedure en interpretatie (Smeele 2007)

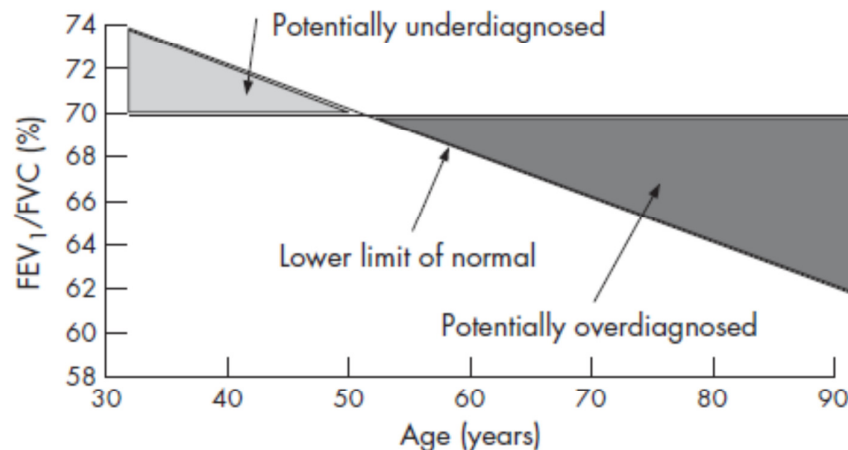
Procedure	<ul style="list-style-type: none">- Instrueer de patiënt 8 uur voorafgaand aan de test geen kortwerkende bronchusverwijders te gebruiken en gedurende 12 uur geen langwerkende bronchusverwijders- Bepaal de FEV_1, de FVC en een flow-volumecurve- Dien bij een FEV_1/FVC-ratio $< 0,7$ een bronchusverwijder toe via een dosisaerosol en inhalatiekamer in vier afzonderlijke puffs (salbutamol 100 microg of > 60 jaar ipratropium 20 microg) met een interval van 30 seconden- Herhaal de meting 10 tot 15 minuten na inhalatie van salbutamol of 30 minuten na ipratropium- Herhaal het spirometrisch onderzoek na drie tot zes weken bij licht verlaagde postbronchodilatatoire waarden van de FEV_1/FVC-ratio of van de FEV_1 en bij twijfel tussen astma en COPD
Interpretatie	<ul style="list-style-type: none">- Een FEV_1/FVC-ratio $< 0,7$ na bronchusverwijding wijst op COPD*- De diagnose COPD mag alleen worden gesteld als er ook anamnestiche aanwijzingen zijn voor COPD- Een toename van de FEV_1 ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding met $\geq 12\%$ (of bij een kleiner longvolume met ≥ 200 mL) – 'reversibiliteit na bronchusverwijding' – wijst op astma (zie NHG-Standaard Astma bij volwassenen)
* De FEV_1/FVC -ratio daalt met de leeftijd; bij personen > 60 jaar kan een FEV_1/FVC -ratio $< 0,7$ fysiologisch zijn. Stel daarom de diagnose licht COPD bij personen > 60 jaar alleen na herhaalde spirometrie en in aanwezigheid van luchtwegklachten én een relevante rookhistorie of een andere risicofactor.	

9.1.2. Grenswaarden

Meer en meer wordt de grenswaarde van $FEV_1/FVC < 0,70$ in vraag gesteld. (Quanjer 2010) De reden hiervoor is de mogelijke onderdiagnose van luchtwegobstructie bij jongere personen en de mogelijke overdiagnose bij gezonde personen ouder dan 60 jaar (Figuur 7). (Mannino 2007)

Omdat de normale waarden sterk afhankelijk zijn van leeftijd, geslacht, lengte en ras, wordt er steeds meer aangeraden om gebruik te maken van een statistisch afgeleide ondergrens, de zgn. "lower limit of normal" (LLN). Deze LLN worden bepaald in populaties van gezonde, niet-rokende mensen, en worden berekend aan de hand van regressievergelijkingen, waarmee men dan een onderste limiet van normaliteit kan berekenen voor elke specifieke persoon. Hierbij worden waarden onder het 5^{de} percentiel van de gezonde bevolking als abnormaal beschouwd. In principe kunnen deze berekeningen door de software van elke programmeerbare spirometer worden uitgevoerd. Ook in de GOLD-richtlijn wordt dit probleem erkend, maar wordt aangeraden te wachten op betrouwbare referentiewaarden. Deze zouden in de loop van 2012 beschikbaar zijn, en kunnen dan geïmplementeerd worden in de software van de spirometers. (<http://www.lungfunction.org/implementingequations.html> 2011) Momenteel wordt aangeraden om niet af te wijken van de bestaande richtlijnen, maar het is mogelijk dat we binnen afzienbare tijd de diagnose-regels voor COPD moeten herzien.

Figuur 7: Afname van de LLN (lower limit of normal) van FEV_1/FVC in functie van de leeftijd (Mannino 2007)



Het donker gekleurde gebied toont de mogelijke overdiagnose bij ouderen, het lichter gekleurd gebied toont de mogelijke onderdiagnose bij jongeren.

9.1.3. Bijkomende onderzoeken

Verder aanvullend onderzoek is voor het bevestigen van COPD niet nodig. Dit kan wel nuttig zijn voor het uitsluiten of aantonen van differentiaal diagnoses of comorbiditeiten.

Bij patiënten met klachten passend bij COPD moet differentiaaldiagnostisch rekening gehouden worden met andere aandoeningen, zoals astma, hartfalen, longembolen, maligne aandoeningen, anemie, pneumonie, pneumothorax, restrictieve longaandoeningen en interstitiële longaandoeningen.

Bij mensen met COPD komt co-morbiditeit vaak voor en in toenemende mate naargelang de ernst van de COPD. Literatuurgegevens tonen een sterke variatie in de prevalentiecijfers. Volgende comorbiditeiten werden beschreven: hartaandoeningen, diabetes, hypertensie, maligniteiten, osteoporose, spierzwakte en psychische klachten. Sommige kunnen ook samen voorkomen met COPD omdat ze een gemeenschappelijke oorzaak vinden in het roken of veroorzaakt worden door de medicamenteuze behandeling. Deze comorbiditeiten dragen ook bij tot de beperkingen van COPD-patiënten. De aanwezigheid van co-morbiditeit is geassocieerd aan frequentere en langere ziekenhuisopnames en een hogere mortaliteit. (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010, Chatila 2008) Daarom wordt aangera-

den om comorbiditeiten op te sporen en waar mogelijk te behandelen bij patiënten met (zeer) ernstig COPD. (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010)

Een thorax-radiografie wordt door de NICE- en ATS/ERS-richtlijnen aangeraden bij het initiële diagnostisch nazicht voor alle patiënten met nieuw ontdekte COPD. De NICE-richtlijn adviseert hierbij ook een bloedonderzoek. (NICE 2010, Celli 2004) Een thorax-radiografie kan tekens van hyperinflatie of emfyseem tonen, maar is zelden diagnostisch voor COPD. Het kan wel gebruikt worden om het onderscheid te maken met andere aandoeningen, zoals bijv. hartfalen, pneumonie, pneumothorax of maligniteiten.

Spirometrie is geschikt om restrictieve aandoeningen uit te sluiten, maar niet om ze aan te tonen. Hiervoor is doorverwijzing naar een longfunctie-laboratorium noodzakelijk.

Naargelang de omstandigheden kan voor differentiaal diagnose ander aanvullend onderzoek nuttig zijn. Dit valt buiten het bestek van deze tekst. Hiervoor wordt verwezen naar de bestaande richtlijnen. (Geijer 2007, Hoes 2010, RIZIV Consensusvergadering "hartfalen" 2008)

9.1.4. Follow-up

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor de frequentie waarmee spirometrie moet herhaald worden. Op basis van "expert opinion" wordt door de NHG-standaard COPD aangeraden om, bij een stabiele situatie, de patiënt 1 tot 2 keer per jaar terug te zien voor evaluatie van de klachten, ondersteuning anti-rookbeleid, aanpassing medicamenteus beleid en opsporen van comorbiditeiten. Bij matig en ernstig COPD wordt een jaarlijkse spirometrie aangeraden, bij licht COPD om de 3 jaar. (Smeele 2007)

9.2. Stadia van COPD

Voor een beschrijving van de stadia verwijzen we naar hoofdstuk 2.1. van de besluiten (pag. 55).

9.3. Spirometrie in de eerstelijns geneeskunde

Het is essentieel dat elke arts die betrokken is bij de zorg van COPD-patiënten toegang heeft tot spirometrie. Net zoals we arteriële hypertensie niet behandelen zonder meting van de bloeddruk, is het niet aangewezen om bronchusverwijdende en anti-inflammatoire medicatie voor te schrijven zonder of longfunctie-gegevens van de patiënt te beschikken. Deze spirometrieën kunnen in de huisartsenpraktijk zelf worden uitgevoerd, of er kan hiervoor verwezen worden naar de pneumoloog of een "open" longfunctie laboratorium, indien voorhanden. De huisarts is in staat om de meeste patiënten met mild en matig COPD zelf op te volgen en te behandelen, indien hij beschikt over spirometrie. Patiënten dienen doorverwezen te worden naar de pneumoloog bij diagnostische twijfel, aanwezigheid van ernstig COPD ($FEV_1 < 50\%$ pred), of bij minder ernstig COPD indien de behandelingsdoelen niet bereikt worden. (Smeele 2007)

Spirometrieën kunnen in de huisartspraktijk worden uitgevoerd als er aan een aantal kwaliteitseisen wordt voldaan. Voldoende training en ervaring in het uitvoeren en interpreteren van spirometrie zijn een vereiste. Dit vergt een degelijke (continue) opleiding. In België zijn kwaliteitsvolle opleidingen voorhanden, georganiseerd door de verschillende universiteiten en wetenschappelijke verenigingen. Deze worden aangeboden aan huisartsen en huisartsen in opleiding. Een geaccrediteerde opleiding van minstens 10 u, bestaande uit een theoretisch en een praktisch deel, is voor huisartsen een vereiste om het nomenclatuurnummer voor spirometrie te mogen attesteren.

9.4. Screening of case-finding voor COPD

De GOLD-richtlijn stelt dat COPD zo vroeg mogelijk in zijn verloop moet gediagnosticeerd worden, en zeker voor de patiënt terechtkomt in stadia van COPD die gepaard gaan met substantiële beperkingen. (GOLD 2010) Heel wat studies hebben aangetoond dat door middel van screening en case-finding in risicogroepen heel wat personen met voorheen niet-gekende luchtwegobstructie kunnen worden opge-

spoord. Zij bevestigen hierbij de substantiële onderdiagnose van COPD bij rokers en ex-rokers. (Soriano 2009) Het is echter nog onduidelijk of screening voor COPD zinvol is, zowel in de algemene populatie als in risicogroepen, zoals rokers. (GOLD 2010) In de Nederlandse richtlijnen voor COPD wordt systematische screening voor COPD of case-finding in de huisartspraktijk bij asymptomatische rokers van 40 jaar of ouder niet aanbevolen, omdat niet voldoende is aangetoond dat de confrontatie met de uitslag van spirometrie resulteert in een grotere kans op stoppen met roken. (Smeele 2007, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010) De CBO-richtlijn raadt aan om actief COPD door middel van spirometrie op te sporen bij (ex-) rokende mensen (> 40 jaar) met chronische hoest en/of ≥ 2 infecties van de lagere luchtwegen per jaar. (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010) De NICE-richtlijn raadt aan spirometrie uit te voeren bij (ex-) rokers ouder dan 35 jaar met chronische hoest. (NICE 2010) Het KCE-rapport raadt aan om ook respiratoire symptomen te bevragen bij patiënten die consulteren om een andere reden, en in deze groep actief COPD op te sporen. (Van den Bruel 2007) De recente ACP-richtlijn stelt dat er onvoldoende evidentie is om door middel van spirometrie luchtwegobstructie op te sporen bij asymptomatische personen (met of zonder risicofactoren), omdat behandeling van deze asymptomatische personen met spirometrische tekens van luchtwegobstructie geen verschil opleverde in de jaarlijkse afname van FEV₁ of in de preventie van het ontwikkelen van symptomen. Alleen symptomatische personen hebben baat bij vroegtijdige opsporing en behandeling. (Qaseem 2011)

Nochtans is aangetoond dat veel COPD-patiënten pas gediagnosticeerd worden als de ziekte zich al in een gevorderd stadium bevindt. Het is dus belangrijk om aandacht te hebben voor vroegtijdige symptomen die kunnen wijzen op COPD en bij deze personen een spirometrie uit te voeren. Vooral een verminderde inspanningstolerantie wordt door patiënten vaak niet spontaan gemeld en aanzien als een normaal leeftijdsgebonden verschijnsel. Deze patiënten hebben baat bij een vroegtijdige opsporing, omdat behandeling resulteert in een verhoogde levenskwaliteit en een vermindering van het aantal exacerbaties. (Rabe 2011, Soriano 2009)

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 24 november 2011 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Acute opstoot van COPD

1.1. Aanpak van lichte tot matige opstoten

1.1.1. Wat zijn de criteria om te besluiten dat het een lichte tot matige opstoot betreft?

1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Een opstoot van COPD wordt gedefinieerd als een episode in het natuurlijke verloop van de ziekte die gekenmerkt wordt door een verandering in dyspnee, hoest en/of sputum die anders is dan gewone dagelijkse variaties in de symptomen. De opstoot is acuut in aanvang en kan een aanpassing van de dagelijkse medicatie vereisen (GOLD).

Volgens BAPCOC wordt een lichte tot matige acute opstoot van COPD (differentieel ten opzichte van een ernstige of zeer ernstige acute opstoot) gekenmerkt door toegenomen dyspnee bij inspanning, sputumverandering, meer en intenser hoesten, koorts < 38,5°C gedurende minder dan 3 dagen, afwezigheid van persisterende symptomen na initiële therapie en afwezigheid van risicofactoren voor infectie met *P. aeruginosa*.

Tabel 8: Gradaties in toename of verandering van de symptomen t.o.v. de stabiele fase (BAPCOC)

Niet-ernstige exacerbatie	Ernstige exacerbatie	Zeer ernstige exacerbatie / alarmsymptomen
Afwezigheid van symptomen van een (zeer) ernstige acute exacerbatie <ul style="list-style-type: none">dyspneu ↑ bij inspanningsputumverandering +hoesten ↑koorts <38,5°C en <3 dagenafwezigheid van persisterende symptomen na initiële therapiegeen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*	Afwezigheid van alarmsymptomen <ul style="list-style-type: none">(toename) dyspneu in rustsputumverandering +++hoest ↑↑koorts >38,5°Cademhaling > 25/min.hartslag >110/min.(toename) gebruik hulpademhalingspijpen in rust (toename van de dyspneu in rust)moeite met uitspreken van volledige zin, niet plat kunnen liggen(toename van de) cyanoseerg zieke patiëntennieuw optreden van purse lip breathingnieuw optreden van perifeer oedeemopvallende afname van ADLgeen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*	<ul style="list-style-type: none">dyspneu leidt tot uitputtingacute ernstige dyspneu en geen effect van bronchodilatatatie binnen de 30 minutenduizeligheid en verwardheid ++ (kan wijzen op hypercapnie)ademhalingsfrequentie ↓bewustzijn ↓toename van hypoxaemieabnormaal lage systolische bloeddruk (kan wijzen op longembolus) zeker als er geen reactie is op zuurstoftherapie (GOLD 2007)risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*

* Risicofactoren voor infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (GOLD 2007)

- recente hospitalisatie
- frequent gebruik van antibiotica (vier kuren per jaar)
- zeer ernstige COPD: stadium IV (GOLD 2007) in stabiele fase
- *P. aeruginosa* geïsoleerd bij vorige exacerbatie of kolonisatie tijdens de stabiele fase.

1.1.1.2. Wat zeggen de deskundigen?

1.1.1.2.1. Commentaar van Dr. Guy Hollaert

Criteria waarmee kan worden beslist of een exacerbatie licht tot matig is

Er bestaat geen consensus in de literatuur voor het definiëren van een lichte of matige exacerbatie. Als huisarts is het belangrijk om de criteria te kennen waarmee kan worden bepaald of een acute exacerbatie van COPD thuis kan worden behandeld en wanneer een patiënt naar het ziekenhuis moet worden verwezen.

Definitie van een COPD-exacerbatie

Een COPD-exacerbatie wordt gedefinieerd als een episode in het natuurlijke verloop van de ziekte die gekenmerkt wordt door een verandering in de basisparameters, namelijk dyspnee, hoest en/of sputumproductie die anders is dan de gewone dagelijkse variaties in de symptomen. Deze veranderingen treden plots op en kunnen een aanpassing van de gebruikelijke medicatie vereisen (GOLD 2010).

Exacerbatie wordt gedefinieerd als een toename van de respiratoire symptomen met meer dan de dagelijkse variaties (in de praktijk, met een duur van ≥ 48 uur of die een aanpassing van de behandeling rechtvaardigt).

Lichte exacerbatie

Op basis van de criteria van Anthonisen:

- toename van de dyspnee
- verandering van het sputumvolume
- verandering van het uitzicht van het sputum dat purulent wordt

kan men 3 graden van ernst bepalen.

Tabel 9: Criteria van Anthonisen

Ernst van de exacerbatie (aantal symptomen)	Kenmerken
Licht (1 op 3 aanwezig)	De symptomen kunnen onder controle worden gehouden door een versterking van de basisbehandeling
Matig (2 op 3 symptomen)	De symptomen noodzaken het gebruik van corticoïden en/of antibiotica
Ernstig (3 op 3 symptomen)	De symptomen noodzaken een evaluatie in het ziekenhuis/spoedgevallendienst/intensive care

Hoewel er geen precieze definitie bestaat van een lichte exacerbatie kan deze worden gedefinieerd als een situatie waarin een maximale versterking van de chronische behandeling en een controle van inhalatietechnieken volstaan om de situatie onder controle te krijgen.

1.1.1.2.2. Commentaar van Dr. Bjorn Dieriks

De bovenvermelde definitie volgens GOLD houdt geen rekening met objectieve parameters en laat een zekere vrijheid van interpretatie, net als de definitie van Anthonisen die van een infectieuze exacerbatie spreekt bij een toename van dyspnee samen met toename van sputumhoeveelheid en/of purulentie (Anthonisen 1987).

1.1.1.3. Wat besluit de jury?

Om te besluiten dat het om een lichte tot matige opstoot gaat, kunnen we ons baseren op de GOLD-definitie waarin gesteld wordt dat het gaat om een episode in het natuurlijke verloop van de ziekte die gekenmerkt wordt door een verandering in dyspnee, hoest en/of sputum die anders is dan gewone dagelijkse variaties in de symptomen en acuut is, met toevoeging van de elementen uit de BAPCOC-richtlijn, namelijk: koorts $< 38,5^\circ$ en < 3 dagen, afwezigheid van persisterende symptomen na initiële

therapie (m.a.w. reageert goed op de initiële therapie) en geen risicofactoren voor *P. aeruginosa*. Risicofactoren voor *P. aeruginosa* zijn recente hospitalisatie, frequent gebruik van antibiotica (vier kuren per jaar), zeer ernstige COPD: stadium IV (GOLD 2007) in stabiele fase, bronchiëctasieën, *P. aeruginosa* geïsoleerd bij vorige exacerbatie of kolonisatie tijdens de stabiele fase.

Gebruik van spirometrie om de ernst van een opstoot te bepalen wordt afgeraden omdat deze in het acuut stadium niet goed uitvoerbaar is. Men kan de spirometrie beter uitvoeren 6 weken na de opstoot.

1.1.2. Wat is de plaats van de medicamenteuze behandelingen? (bronchodilatoren, inhalatiecorticoiden, aerosols met vaste combinaties, mucolytica, orale corticoiden, hoestremmers)

• (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling • veiligheid

1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.2.1.1. Correcte toepassing van inhalatietechniek en instructie

Zowel ATS/ERS als BAPCOC (aanbevelingsgraad D)⁴ vermelden dat het nagaan van de inhalatietechniek en het eventueel bijsturen ervan de eerste stap is in de aanpak van een acute opstoot van COPD.

Het is zinloos de medicatie te wijzigen of de dosis te verhogen als de ingestelde therapie niet correct wordt toegepast (BAPCOC).

1.1.2.1.2. Gebruik van bronchusverwijders

1.1.2.1.2.1. (Her)starten van bronchusverwijders

Zowel ATS/ERS als BAPCOC (aanbevelingsgraad D), NICE, GOLD en BÄK/AWMF/KBV bevelen aan om bij een acute opstoot kortwerkende bronchusverwijders te (her)starten. Hoewel uit de literatuur blijkt dat anticholinergica en β_2 -mimetica hierbij een vergelijkbaar effect hebben (OMS, niveau 1, bewijskracht A1), gaat de voorkeur van GOLD (evidence A) en BÄK/AWMF/KBV (evidentiëgraad A) naar het starten van een β_2 -mimeticum. Er is verder geen bewijs dat een combinatie van β_2 -mimetica en ipratropium een beter effect heeft bij een opstoot van COPD dan een van beide middelen alleen (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

OMS verwijst naar het gebrek aan literatuurgegevens om een aanbeveling te doen over de plaats van langwerkende bronchusverwijders in de aanpak van een acute opstoot. ATS/ERS adviseert bij een acute opstoot te overwegen of een langwerkende bronchusverwijder aan de onderhoudsbehandeling van de patiënt kan toegevoegd worden.

1.1.2.1.2.2. Verhogen van de dosis en/of toedieningsfrequentie van bronchusverwijders

Het verhogen van de dosis en/of toedieningsfrequentie van bestaande kortwerkende bronchusverwijderende therapie wordt aanbevolen door BAPCOC, GOLD en NICE.

In de richtlijn van BAPCOC worden volgende doseringsschema's voorgesteld:

Kortwerkende β_2 -mimetica:

- Salbutamol 100 μg : 2 inhalaties (puff) 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 2 tot 3 inhalaties) of
- Terbutaline 500 μg : 1 inhalatie 4 x per dag

⁴ De hier vermelde aanbevelingsgraden verwijzen naar de aanbevelingsgraden in de oorspronkelijke richtlijnen.

Kortwerkende anticholinergica:

- Ipratropiumbromide 20 µg: 2 tot 4 inhalaties 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 4 inhalaties)

Vaste associaties van kortwerkende β_2 -mimetica en anticholinergica:

- Ipratropiumbromide 20 µg + salbutamol 120 µg: 2 inhalaties (puff) 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 3 tot 4 inhalaties)
- Ipratropiumbromide 20 µg + fenoterol 50 µg: 1 tot 2 inhalaties (puff) 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 3 inhalaties)

1.1.2.1.2.3 Aanpassen van de toedieningsvorm

ATS/ERS, BAPCOC, GOLD en NICE (aanbevelingsgraad A) adviseren het gebruik van een doseer-aerosol met voorzetskamer of een vernevelaar voor het toedienen van bronchusverwijders bij een acute opstoot. Beide toedieningsvormen blijken te resulteren in een vergelijkbare klinische respons (OMS, niveau 2, bewijskracht A1 en B). Bij de keuze van het systeem wordt best rekening gehouden met de benodigde dosis van het geneesmiddel, het vermogen van de patiënt om het apparaat te bedienen en de beschikbare mogelijkheden om de correcte toediening van de therapie op te volgen (NICE, aanbevelingsgraad D).

Bij het gebruik van een poederinhalator moet men nagaan of de patiënt nog voldoende inspiratoire stroom kan ontwikkelen om een adequate dosis van het geneesmiddel te inhaleren (BAPCOC).

1.1.2.1.3. Gebruik van mucolytica

Het nut van mucolytica in de aanpak van een acute opstoot van COPD is onduidelijk. Deze middelen worden bijgevolg niet aanbevolen (BAPCOC, aanbevelingsgraad A). Mucolytica hebben bovendien ongewenste effecten, o.a. op gastro-intestinaal vlak.

In een recente meta-analyse (Cazzola 2010) werd de doeltreffendheid van erdosteïne in de behandeling van (acute opstoten van) COPD nagegaan. Erdosteïne had een positieve impact op de frequentie van het hoesten, op de intensiteit van het hoesten en op de viscositeit van het sputum maar niet op de purulentie van het sputum.

1.1.2.1.4. Gebruik van orale corticosteroiden**1.1.2.1.4.1. Starten van orale corticosteroiden**

Zowel ATS/ERS, BAPCOC (aanbevelingsgraad D), OMS, GOLD als BÄK/AWMF/KBV raden aan bij patiënten met een acute opstoot, die onvoldoende reageren op een behandeling met bronchusverwijders, orale corticosteroiden op te starten. Dit wordt zeker aangeraden bij patiënten met een FEV₁ < 50% (BAPCOC, GOLD, BÄK/AWMF/KBV). NICE gebruikt als criterium voor het opstarten van orale corticosteroiden toegenomen dyspnee die interfereert met het uitvoeren van dagelijkse activiteiten (aanbevelingsgraad B).

Literatuurgegevens tonen aan dat behandeling met systemische corticosteroiden, in vergelijking met placebo, resulteert in een significante vermindering van therapiefalen binnen 30 dagen (OMS, niveau 1, bewijskracht A1; GOLD), en leidt tot een verbetering van de FEV₁ (OMS, niveau 1, bewijskracht A1; GOLD, evidence A), dyspnee score (OMS, niveau 1, bewijskracht A1) en bloedgasparameters (OMS, niveau 1, bewijskracht A1; GOLD, evidence A). Volgens GOLD (evidence A) en BÄK/AWMF/KBV (evidentiegraad A) verkorten ze bovendien de hersteltijd en reduceren ze het risico op vroeg herhal.

In een recente Cochrane review (Walters 2009) werden de positieve effecten van systemische corticosteroiden op de primaire uitkomst, met name therapiefalen, bevestigd en versterkt. De gunstige effecten op secundaire uitkomsten zoals dyspnee, bloedgasen en longfunctie, die eerder alleen significant bleken in een vroeg stadium van de behandeling, werden volgens de review ook voldoende aangetoond bij het einde van de kuur.

1.1.2.1.4.2. Productkeuze, dosis en behandelingsduur

De voorkeur gaat naar prednisolon, dat werkzaam is dan dexamethason (OMS, niveau 2, bewijskracht A2). Prednisolon wordt aanbevolen in een dosis van 20 tot 40 mg (BÄK/AWMF/KBV, evidentiegraad C), 30 mg (OMS; NICE, graad D) of 30 tot 40 mg per dag (BAPCOC; GOLD), gedurende 7 tot 10 (GOLD) of 14 dagen (BAPCOC, aanbevelingsgraad D; OMS; NICE, aanbevelingsgraad D; BÄK/AWMF/KBV, aanbevelingskracht B). Een prednisolonkuur van 10 dagen is werkzaam gebleken dan een kuur van 3 dagen (OMS, niveau 3, bewijskracht B); een kuur langer dan 14 dagen is niet zinvol (BAPCOC, aanbevelingsgraad A; NICE; OMS, niveau 3, bewijskracht B; BÄK/AWMF/KBV, aanbevelingskracht B).

Hoewel langzaam afbouwen van een prednisolonkuur niet noodzakelijk is (OMS, niveau 4, bewijskracht D), wordt in de NICE-richtlijn verwezen naar het British National Formulary voor afbouwschema's (aanbevelingsgraad D).

1.1.2.1.4.3. Nevenwerkingen

Behandeling met systemische corticosteroiden gaat gepaard met meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Er is vooral een aanzienlijke kans op hyperglycemie (BAPCOC; OMS, niveau 1, bewijskracht A1). OMS beveelt daarom aan om patiënten met diabetes mellitus gedurende een prednisolonkuur extra te controleren (nuchtere glycemie).

NICE beveelt aan om een behandeling ter preventie van osteoporose op te starten bij patiënten die regelmatig een behandeling met corticosteroiden moeten ondergaan (aanbevelingsgraad D).

1.1.2.1.4.4. Patiënteneducatie

Patiënten moeten duidelijk ingelicht worden over de duur van de behandeling, de manier van afbouwen en de ongewenste effecten die het gevolg kunnen zijn van een langdurige kuur (BAPCOC, aanbevelingsgraad D; NICE, graad D). NICE raadt verder aan patiënten die nood hebben aan orale corticosteroiden aan te moedigen om zich vroeg aan te melden, zodat ze maximaal voordeel halen uit de behandeling (aanbevelingsgraad D).

1.1.2.1.5. Gebruik van inhalatiecorticosteroiden

Budesonide alleen of in combinatie met formoterol kan een alternatief zijn voor orale glucocorticosteroiden in de behandeling van exacerbaties (OMS, niveau 2, bewijskracht A2; GOLD). Nochtans geniet volgens OMS orale prednis(ol)on voornamelijk de voorkeur boven geïnhaleerde budesonide eventueel in combinatie met formoterol.

1.1.2.1.6. Gebruik van theofylline

Er is geen bewijs dat het gebruik van theofylline een significant effect heeft bij de behandeling van lichte tot matige acute opstoten van COPD (BAPCOC; OMS, niveau 1, bewijskracht A1). Volgens BÄK/AWMF/KBV mag theofylline pas toegediend worden na anticholinergica, β_2 -mimetica en systemische corticoïden (aanbevelingskracht B).

Methylxanthines veroorzaken dosisgebonden klachten van misselijkheid en braken; ook tremoren, palpitaties en aritmieën treden frequenter op bij behandeling met methylxanthines in vergelijking met placebo (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

1.1.2.2. Wat zeggen de deskundigen?

1.1.2.2.1. Commentaar van Dr. Guy Hollaert

1.1.2.2.1.1. Versterking van de behandeling met bronchodilatoren

- a) In het geval van een acute niet-ernstige exacerbatie moet men in de eerste plaats de inhalatietechniek controleren in functie van de verschillende inhalatie-apparaten.

Tabel 10: Inhalatietechnieken

Doseeraerosol	De inhalator schudden voor gebruik, uitademen, goed rechtop zitten op de stoel, langzaam inademen terwijl men op de inhalator drukt, de adem gedurende minstens 5 seconden inhouden
Doseeraerosol met voorzetskamer	De inhalator schudden voor gebruik, een puffje of meer per keer afhankelijk van de grootte van de voorzetskamer, onmiddellijk 5 keer inademen na de verneveling om afzetting van het medicament op de wanden van de kamer te beperken; de kunststof voorzetskamer een keer per week uitwassen en aan de lucht laten drogen of droogblazen met een haardroger. Droogmaken met een doek kan statische elektriciteit veroorzaken waardoor het medicament op de wand wordt afgezet. Het mechanisme van de klep controleren.
Poederinhalator	Uitademen (niet in de inhalator) voorleer te inhaleren, <u>krachtig en diep inhaleren</u> , de adem gedurende 5 seconden inhouden.

- b) (Her)starten met bronchodilatoren: kortwerkende β_2 -mimetica of indien nodig, gecombineerd met anticholinergica.
- c) Verhoging van de dosissen en de frequentie van de aerosolen.
- d) Verbetering van de toedieningsvorm: overwegen om een voorzetskamer te gebruiken met de doseeraerosol.

1.1.2.2.1.2. Mucolytica

Het nut van mucolytica in het kader van een acute COPD-exacerbatie is onzeker en ze worden daarom niet aanbevolen (BAPCOC).

Volgens NICE echter kunnen mucolytica worden overwogen bij patiënten met een productieve hoest, indien de mucolytica de symptomen verbeteren (vermindering van hoestfrequentie en sputumproductie).

Mucolytica mogen niet routinematig worden gebruikt om een exacerbatie te voorkomen bij patiënten met stabiele COPD.

1.1.2.2.1.3. Systemische corticotherapie

Als na een optimale klassieke behandeling van 48 uur er geen verbetering optreedt en als er geen contra-indicatie is voor een behandeling met orale corticosteroiden, kan gestart worden met orale corticotherapie, bijvoorbeeld 30 tot 40 mg prednisolon elke ochtend gedurende 7 tot 14 dagen (GOLD, NICE), vooral als de FEV₁ lager is dan 50 % van de voorspelde waarde. Bij diabetes is het nodig om de glycemie te controleren en als frequent acute COPD-exacerbaties optreden is preventie van osteoporose aangewezen (NICE).

1.1.2.2.1.4. Theofylline

Theofylline wordt slechts aangeraden als geen bevredigend resultaat wordt verkregen met kortwerkende β_2 -mimetica gecombineerd met anticholinergica, verneveld aan een maximale dosis. Er moet rekening worden gehouden met mogelijke interacties van geneesmiddelen met theofylline. Tijdens de 24 uur na het starten met de behandeling moet de theofyllinemie strikt worden gecontroleerd. (BAPCOC)

1.1.2.2.2. Commentaar van Dr. Bjorn Dieriks

Het is aangewezen om een COPD-exacerbatie zoveel mogelijk thuis te behandelen. In paragraaf 1.1.6.3 wordt een flowchart (naar Rodriguez-Roisin 2006) voorgesteld, die een hulp kan zijn, doch elke situatie moet steeds individueel bekeken worden.

1.1.2.3. Wat besluit de jury?

Het is aangewezen om een acute exacerbatie van COPD zoveel mogelijk thuis te behandelen.

Voor de medicamenteuze behandeling van lichte tot matige acute opstoten van COPD kan een stappenplan worden voorgesteld:

1. Controle van de inhalatietechniek

Eerst moet nagegaan worden of de ingestelde therapie correct wordt toegepast. Indien dit niet het geval is, is het zinloos de medicatie te wijzigen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

2. (Her)starten van bronchodilatoren (GRADE A, sterke aanbeveling)

Als tweede stap wordt aanbevolen om kortwerkende bronchodilatoren te (her)starten. De voorkeur van GOLD en BÄK/AWMF/KBV gaat uit naar kortwerkende β_2 -mimetica. Mogelijke alternatieven zijn kortwerkende anticholinergica of een associatie van kortwerkend β_2 -mimeticum en een kortwerkend anticholinergicum.

of

Verhogen van de dosis en/of de toedieningsfrequentie van bestaande kortwerkende bronchodilatoren. Het doseringsschema voorgesteld door BAPCOC (zie punt 1.1.2.1.2.2.) kan hierbij gehanteerd worden.

3. Aanpassen van de toedieningsvorm

Er kan worden overwogen om hierbij een “metered dose inhaler” (MDI) + voorzetkamer of vernevelaar te gebruiken. (GRADE A, sterke aanbeveling) Bij de keuze van het systeem moet men rekening houden met de benodigde dosis van het geneesmiddel en het vermogen van de patiënt om het apparaat te bedienen. (GRADE C, sterke aanbeveling) De jury merkt op dat bij het gebruik van een vernevelaar de nodige voorzorgsmaatregelen in acht moeten worden genomen teneinde contaminaties (in het bijzonder met *P. aeruginosa*) te vermijden.

4. Opstart van orale corticosteroïden overwegen (GRADE A, sterke aanbeveling)

Indien geen verbetering, moet men de opstart van orale corticosteroïden overwegen. De voorkeur gaat uit naar prednisolon in een dosis van 20 tot 40 mg per dag gedurende 7 tot maximum 14 dagen. Langer behandelen dan 14 dagen is niet zinvol.

De jury is van mening dat het in de praktijk gebruikte methylprednisolon een volwaardig alternatief kan vormen voor prednisolon. De dosis moet hierbij omgerekend worden aan de hand van prednisolon-equivalenten (20 mg à 40 mg prednisolon = 16 mg à 32 mg methylprednisolon).

Men moet rekening houden met nevenwerkingen. Er bestaat vooral een kans op hyperglycemie bij diabetespatiënten. De glycemie (nuchtere glycemie) moet dus goed gecontroleerd worden tijdens een behandeling met corticosteroïden.

Voor patiënten die regelmatig behandeld worden met corticosteroïden, kan men een behandeling ter preventie van osteoporose overwegen.

Als mogelijk alternatief kan men inhalatiecorticosteroïden (budesonide alleen of in combinatie met formoterol) opstarten (GRADE C, zwakke aanbeveling).

5. Theofylline of hospitalisatie?

Theofyllines veroorzaken dosisgebonden potentieel gevaarlijke nevenwerkingen. Bovendien is er geen bewijs dat het gebruik van theofylline een significant effect heeft bij de behandeling van acute opstoten. De jury is van oordeel dat theofylline geen plaats heeft in de aanpak van een acute exacer-

batie en dat bij onvoldoende effect van kortwerkende bronchodilatoren en corticosteroïden de patiënt beter meteen gehospitaliseerd wordt.

6. Mucolytica

Mucolytica worden niet aanbevolen voor de behandeling van een acute opstoot van COPD (GRADE A, sterke aanbeveling). Hun nut is niet duidelijk en er kunnen gastro-intestinale nevenwerkingen optreden. Enkel indien een patiënt aangeeft hierdoor verbetering van de symptomen te ondervinden (vermindering van de hoestfrequentie en van de sputumproductie) kunnen ze gebruikt worden. Wanneer ze worden toegediend via aerosol kunnen mucolytica bronchoconstrictie veroorzaken bij COPD-patiënten. Erdosteïne heeft mogelijk een gunstig effect op de hoest en viscositeit van het sputum. De precieze plaats van dit product bij de behandeling van een acute opstoot is op dit ogenblik onduidelijk.

1.1.3. Wat zijn de criteria voor het gebruik van antibiotica? Welke? Hoe lang?

1.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.3.1.1. Opstarten van antibiotica

Volgens BÄK/AWMF/KBV mogen antibiotica enkel opgestart worden bij vermoeden van een bacteriële infectie, wat waarschijnlijker is bij toegenomen sputumvolume en sputumpurulentie (aanbevelingskracht B).

ATS/ERS en NICE (aanbevelingsgraad A) gebruiken eveneens dit laatste criterium (opstarten bij patiënten met een acute opstoot van COPD waarbij het sputum meer purulent is dan daarvoor).

Patiënten zonder toename van purulent sputum hebben volgens NICE geen nood aan antibiotica, tenzij er op basis van radiografie van de borstkast of klinische tekens sprake is van pneumonie.

Op basis van de beschikbare evidentie beveelt GOLD aan antibiotica op te starten in aanwezigheid van de volgende drie klachten, nl.

- 1) toename van dyspnee,
- 2) toename van sputumvolume en
- 3) toename van sputumpurulentie (GOLD, evidence B).

Antibiotica kunnen daarnaast ook opgestart worden bij twee van de drie klachten, waaronder toegenomen purulentie (GOLD, evidence C), en bij een ernstige exacerbatie waarbij mechanische ventilatie nodig is (GOLD, evidence B).

Volgens BAPCOC is het opstarten van antibiotica enkel zinvol indien deterioratie van de klachten optreedt ondanks het maximaal toepassen van bronchusverwijders en orale corticoïden (aanbevelingsgraad D), en voor patiënten bij wie na 4 dagen correct toepassen van bronchusverwijders en orale corticoïden geen verbetering optreedt (aanbevelingsgraad D).

Antibiotica zijn volgens BAPCOC eveneens aangewezen bij patiënten die erg ziek zijn (aanbevelingsgraad D). Door OMS wordt dit criterium gedefinieerd als klinische infectieverschijnselen (temperatuur > 38,5°C of algemeen ziekzijn) of een zeer slechte longfunctie ($FEV_1 < 30\%$).

Volgens OMS moeten antibiotica ook opgestart worden bij patiënten met risicofactoren voor een ernstig beloop van een acute opstoot (leeftijd ≥ 65 jaar, ademhalingsfrequentie ≥ 30 /minuut, systolische bloeddruk < 90 mmHg, desoriëntatie in tijd, plaats of persoon, nierfunctiestoornis en/of het risico op Legionella-infectie).

Antibiotica blijken een gunstig effect te hebben op de longfunctie en de symptomen bij patiënten met een ernstige acute opstoot (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

Het systematisch gebruik van antibiotica bij iedere lichte tot matige acute opstoot van COPD is niet gerechtvaardigd (BAPCOC, aanbevelingsgraad A).

1.1.3.1.2. Keuze van het antibioticum en behandelingsduur

Voor België beveelt BAPCOC volgend behandelplan aan:

Eerste keuze:

- 3 x per dag 1 gram amoxicilline, gedurende 8 dagen

Indien onvoldoende verbetering bij herevaluatie na 48 uur:

- 3 x per dag [500 mg amoxicilline + 500/125 mg amoxicilline-clavulaanzuur] gedurende 8 dagen of
- 3 x per dag 875/125 mg amoxicilline-clavulaanzuur gedurende 8 dagen (aanbevelingsgraad D)⁵

Bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline:

- 3 x per dag 500 mg cefuroxim axetil gedurende 8 dagen (aanbevelingsgraad D)

Bij echte IgE gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica (type I):

- 1 x per dag 400 mg moxifloxacin gedurende 8 dagen (aanbevelingsgraad D)

Dit is in overeenstemming met o.a. de NICE-richtlijn, die vermeldt dat bij initiële empirische therapie best wordt geopteerd voor een aminopenicilline, macrolide of tetracycline (NICE). Hierbij moet rekening worden gehouden met het lokaal resistentiepatroon (ATS/ERS) en de aanbevelingen en richtlijnen van lokale microbiologen (NICE, aanbevelingsgraad D). De keuze van het antibioticum moet opnieuw geëvalueerd worden wanneer de gegevens van het antibiogram beschikbaar zijn (NICE, aanbevelingsgraad D).

In de BAPCOC-richtlijn wordt een behandelduur van 8 dagen vooropgesteld, onafhankelijk van de keuze van het antibioticum. Volgens BÄK/AWMF/KBV duurt de antibioticatherapie bij acute bacteriële opstoot in de regel 5-10 dagen. In een meta-analyse van studies bij patiënten met lichte tot matige opstoten van COPD werd nochtans geen verschil gevonden in klinische genezing tussen kortdurende (≤ 5 dagen) en langer durende (> 5 dagen) behandelingen (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

Bij meermaals recidiverende exacerbaties moet men bij patiënten met ernstgraad III en IV (GOLD) rekening houden met probleemkiemen (pseudomonas en gramnegatieve enterobacteriën) (BÄK/AWMF/KBV).

1.1.3.2. Wat zegt de deskundige?

1.1.3.2.1. De plaats van antibiotica bij acute COPD-exacerbaties

1.1.3.2.1.1. Indicatie antibioticatherapie

Geen enkele studie rechtvaardigt het systematisch voorschrijven van antibiotica in het geval van lichte acute COPD-exacerbaties in de ambulante praktijk.

Nochtans kan men volgens GOLD de indicatie van een antibioticabehandeling als volgt samenvatten:

- Patiënten met een acute COPD-exacerbatie die de drie criteria van Anthonisen vertoont:
 - Toename van dyspnee*
 - Toename sputumvolume*
 - Toename sputumpurulentie*
- Patiënten met een acute COPD-exacerbatie die twee van de criteria van Anthonisen vertoont op voorwaarde dat een van de twee criteria de toename van de sputumpurulentie is.

Behandeling met antibiotica wordt eveneens aangeraden (Elinck 2009):

- bij ernstig zieke patiënten,
- bij patiënten die een slechte longfunctie hebben in stabiele toestand: $FEV_1 < 50\%$ van de voorafgevoerde waarde,
- bij een achteruitgang van de klinische toestand ondanks het optimaal respecteren van de verschillende behandelingen,

⁵ amoxicilline 1 gr + clavulaanzuur 62,5 mg (vertraagde vrijstelling) 2 x 2 per dag gedurende minimaal 5 dagen is een volwaardig alternatief ("Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling", nieuwe editie. Verschijnt in 2012)

- bij een gebrek aan verbetering na 4 dagen ondanks een maximale bronchodilatatie en orale corticosteroïden.

1.1.3.2.1.2. Infectietypes

De meest voorkomende oorzaken van acute COPD-exacerbaties zijn infecties van de luchtwegen (viraal en bacterieel) en luchtvervuiling; in een derde van de gevallen kan men de oorzaak van de acute COPD-exacerbatie niet identificeren.

De bacteriën die gewoonlijk verantwoordelijk zijn, zijn meestal *H. influenzae*, *S. pneumoniae* en *M. catarrhalis*. Tevens kan men atypische kiemen aantreffen zoals *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*.

Pseudomonas aeruginosa vindt men vooral bij patiënten met een sterk gewijzigde respiratoire functie met bepaalde risicocriteria:

- een recente hospitalisatie
- frequente toedieningen van antibiotica (> 4 / jaar)
- een ernstige acute COPD-exacerbatie
- isolatie van *P. aeruginosa* tijdens een vorige exacerbatie

Tabel 11: Classificatie van patiënten met een acute COPD-exacerbatie volgens de risico's en de types van micro-organismen volgens GOLD

Groep	Definitie (*)	Micro-organismes
Groep A	Lichte exacerbatie zonder risicofactoren	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Virus
Groep B	Matige exacerbatie met risicofactoren	Groep A + Aanwezigheid van resistente organismen (producten van β -lactamase. <i>S. pneumoniae</i>) Enterobacteriën (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i>)
Groep C	Ernstige exacerbatie met risico van aanwezigheid van <i>P. aeruginosa</i>	Groep B+ <i>P. aeruginosa</i>

(*) Risicofactoren voor een slechte evolutie van de acute COPD-exacerbatie: aanwezigheid van comorbiditeiten, ernstige COPD, frequente exacerbaties en gebruik van antibiotica gedurende de laatste drie maanden.

1.1.3.2.1.3. Keuze van antibiotica

Volgens BAPCOC is bij indicatie van een antibioticatherapie de eerste keuze amoxicilline 3 x 1 g gedurende 8 dagen.

Als binnen de 48 uur onvoldoende verbetering optreedt, schakelt men over op een combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur aan een dosis van 875/125 mg 3 keer per dag per oraal gedurende 8 dagen.

In geval van niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt gekozen voor cefuroxim 3 x 500 mg gedurende 8 dagen, in geval van IgE-gemedieerde allergie aan β -lactams gaat de voorkeur uit naar moxifloxacin 1 x 400 mg oraal gedurende 8 dagen.

Wanneer men zich baseert op de classificatie van GOLD in drie risicogroepen, volgt hierna de keuze van de voorgestelde antibiotica:

Tabel 12: classificatie van antibioticabehandelingen in functie van de patiëntgroepen en het type micro-organisme dat mogelijk verantwoordelijk is

	Orale behandeling (geen volgorde van voorkeur)	Alternatief voor orale behandeling (geen volgorde van voor- keur)	Parenterale behandeling hospitalisatie (geen volgorde van voor- keur)
Groep A	Als een criterium van Anthoni- sen geen AB Amoxicilline Tetracycline Trimethoprim/sulfamethoxazol	Co-amoxiclav Macroliden Cefuroxim Ketoliden	
Groep B	Co-amoxiclav	Fluoroquinolonen	Co-amoxiclav/sulbactan cefuroxime fluoroquinolonen
Groep C	Als risico van <i>P. aeruginosa</i> fluoroquinolonen		Fluoroquinolonen aan hoge dosissen β -lactam met werking tegen <i>P. aeruginosa</i>

1.1.3.3. Wat besluit de jury?

Alle richtlijnen zijn het eens over het feit dat bij een milde tot matige exacerbatie geen antibiotica geïndiceerd zijn.

Bij meer ernstige exacerbaties verschillen de richtlijnen onderling:

- GOLD baseert zich op de criteria van Anthonisen
- Ook NICE, ATS/ERS hechten veel belang aan de toename van purulent sputum
- BAPCOC en OMS beoordelen het globale klinische beeld

De RCT's en meta-analyses zijn onduidelijk wat betreft de effectiviteit van antibiotica bij matig ernstige COPD exacerbaties (OMS 2010).

Op basis hiervan is een restrictief antibioticabeleid te verkiezen.

1. Milde of matige exacerbatie

Criteria voor de diagnose van een niet ernstige exacerbatie

- Afwezigheid van symptomen die wijzen op een ernstige exacerbatie (zie verder)
- Toename van dyspnee bij inspanning, matige verandering van sputum (+) en matige toename van hoest.
- Koorts minder dan 38,5° en gedurende minder dan 3 dagen.
- Er zijn geen risicofactoren voor *P.aeruginosa* (met name recente hospitalisatie, frequent gebruik van antibiotica (vier kuren per jaar), zeer ernstige COPD: stadium IV (GOLD 2007) in stabiele fase, *P.aeruginosa* geïsoleerd bij vorige exacerbatie of kolonisatie tijdens de stabiele fase, bronchiectasieën).

Wanneer antibiotica? (GRADE B, sterke aanbeveling)

Enkel indien:

- a. Deterioratie ondanks maximale therapie met bronchodilatatie en corticoïden
- b. Uitblijven van verbetering na 4 dagen maximale niet-antibiotische behandeling

2. Ernstige exacerbatie

Criteria voor de diagnose van een ernstige exacerbatie

- Afwezigheid van alarmsymptomen (zie verder)
- (Toename van) dyspnee in rust
- Sputumveranderingen +++
- Sterke toename hoest
- Koorts >38,5° C
- Ademhaling >25/minuut
- Hartslag > 110/minuut
- (Toename) gebruik hulpademhalingspiers in rust
- Moeite om volledige zin uit te spreken, niet plat kunnen liggen
- (Toename van) cyanose
- Erg zieke patiënt
- Nieuw optreden van purse lip breathing
- Nieuw optreden van perifeer oedeem
- Opvallende afname van "algemene dagelijkse levensverrichtingen" (ADL (activities of daily living))
- Geen risico op *P. aeruginosa*

Wanneer antibiotica? (GRADE A, sterke aanbeveling)

Indien:

- a. Zeer zieke patiënt
- b. Aanwezigheid van sterk purulent sputum
- c. Bekende slechte longfunctie (<30% voorspeld)
- d. Deterioratie ondanks maximale niet-antibiotische behandeling
- e. Uitblijven van verbetering na 3 dagen maximale niet-antibiotisch behandeling

Opmerking

Patiënten met een **zeer ernstige exacerbatie** worden niet ambulante behandeld.

Criteria zeer ernstige exacerbatie: dyspnee leidt tot uitputting, acute ernstige dyspnee en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 minuten, duizeligheid en verwardheid ++ (kan wijzen op hypercapnie), ademhalingsfrequentie daalt, bewustzijn is gedaald, toename van hypoxemie, abnormaal lage systolische bloeddruk (RR), risicofactoren voor infectie met *P. aeruginosa*

Keuze van antibioticum (GRADE C, sterke aanbeveling)

Eerste keuze:

- 3 x per dag 1 gr amoxicilline, gedurende minimaal 5 dagen

Indien onvoldoende verbetering bij herevaluatie na 48 u:

- Overschakelen naar: amoxicilline 1 gr + clavulaanzuur 62,5 mg 2x2 per dag gedurende minimaal 5 dagen

Bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline:

- 3 x per dag 500 mg cefuroxim axetil gedurende minimaal 5 dagen

Bij echte IgE gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica (type I):

- 1 x per dag 400 mg moxifloxacin gedurende minimaal 5 dagen

1.1.4. Wat is de plaats van zuurstoftherapie?

1.1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Zuurstoftherapie in de acute fase van een exacerbatie werd niet besproken in het overzicht van de literatuuranalyse. Slechts drie studies werden opgemerkt die betrekking hadden op de kosten-effectiviteit van niet-invasieve beademing thuis of in het ziekenhuis.

1.1.4.2. Wat zegt de deskundige (Dr. Van Meerhaeghe)?

Er is geen unieke definitie van een COPD-exacerbatie. Er zijn drie belangrijke symptomen: toename van dyspnee en van hoest, een toename van het sputumvolume en een verandering in de kleur ervan. Ook kan de noodzaak tot aanpassing van de behandeling en van hospitalisatie in aanmerking worden genomen (Weitzenblum 1985, Soriano 2001, Medical Research Council Working Party 1981, Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980, Garcia-Talavera 2011).

Een definitie die zich niet beperkt tot de symptomen en die een medische interventie inhoudt (wijziging van de behandeling of hospitalisatie) karakteriseert veel minder patiënten aangezien blijkbaar 50% van de gevallen van exacerbaties aan een medisch consultatie lijkt te ontsnappen (Miravittles 2004)

De algemene consensus is dat een adequate zuurstoftoevoer moet worden verzekerd.

Bij acute hypoxemie moet dus zuurstoftherapie worden toegepast om de zuurstofsaturatie op 90 % te houden ($S_aO_2 \geq 90\%$).

Bij een acute COPD-opstoot moet de patiënt zo snel mogelijk (vanaf de behandeling in de ziekenwagen of op de dienst spoedgevallen) worden behandeld met een Venturi-masker op 28% of met nasale canules (zuurstofbril) op 1-2 liter/minuut.

Wanneer een beroep moet worden gedaan op hogere zuurstoffracties moet worden gedacht aan een comorbiditeit (pneumonia, pneumothorax, longembolie, longoedeem...).

De patiënt moet, van zodra hij opgenomen wordt in het ziekenhuis, een arteriële bloedgasanalyse ondergaan: het is gepast om ervoor te zorgen dat een eventuele hypercapnie wordt gecontroleerd en gevolgd, en om de intensiteit van een eventuele respiratoire acidose te controleren.

De zuurstoftherapie moet worden aangepast opdat de S_aO_2 niet hoger wordt dan 93% en om het optreden/de verergering van de hypercapnie te voorkomen (Weitzenblum 1985, Garcia-Talavera 2011).

1.1.4.3. Wat besluit de jury?

Het gebruik van kortdurende zuurstoftherapie tijdens ernstige COPD-opstoten is onbetwistbaar.

De indicatie van zuurstoftherapie tijdens een opstoot is vaak tijdelijk. De verzadiging met zuurstof van hemoglobine moet worden gecontroleerd en de zuurstoftherapie moet worden stopgezet zodra ze niet langer geïndiceerd lijkt te zijn.

Aanbevelingen:

1. In het geval van acute COPD-exacerbatie moet zo snel mogelijk een zuurstofsaturatie van 90% worden bereikt, vanaf het starten van de behandeling van de patiënt. De zuurstofsaturatie moet worden gecontroleerd en de zuurstoftherapie opnieuw geëvalueerd. Idealiter moet de patiënt geëvalueerd worden door middel van een arteriële bloedgasanalyse om het optreden en een verergering van hypercapnie te voorkomen. (GRADE A, Sterke aanbeveling)
2. Langdurige zuurstoftherapie kan niet worden ingesteld bij een instabiele patiënt tijdens een exacerbatie. Een herevaluatie na 3 maanden wordt aanbevolen. (GRADE B, Sterke aanbeveling)

1.1.5. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze behandelingen? (kinesithérapie, behandeling van expectoratie, spierversterking)

1.1.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.5.1.1. Kinesithérapie

Drainagetechnieken door middel van positieve expiratoire druk (P.E.P.-techniek) moeten worden overwogen voor sommige patiënten tijdens de COPD-exacerbaties om het afvoeren van sputum te bevorderen (NICE).

1.1.5.1.2. Pulmonaire rehabilitatie

Pulmonaire rehabilitatie werd door de ATS en ERS recent gedefinieerd als volgt: "Een op evidentie gebaseerde multidisciplinaire en uitgebreide interventie voor patiënten met een chronische luchtwegaandoening die symptomatisch zijn en vaak verminderde dagelijkse activiteit vertonen. Geïntegreerd in de individuele behandeling van de patiënt, is pulmonaire rehabilitatie erop gericht om de symptomen te verminderen, de functionele status te optimaliseren, de medewerking te verbeteren en de kosten voor gezondheidszorg te reduceren door het stabiliseren of omkeren van systemische manifestaties van de aandoening." (BTS guideline, p. i 12).

1.1.5.1.2.1 Tijdens een acute opstoot

Het is aangewezen om een vorm van rehabilitatie op te starten tijdens een acute opstoot van COPD om de mobiliteit en functionaliteit van patiënten te behouden (BTS/ACPRC, aanbevelingsgraad D).

1.1.5.1.2.2 Na een acute opstoot

Volgens de BTS/ACPRC is het aan te raden om zo snel mogelijk na een acute opstoot met een long-revalidatieprogramma te starten (graad van aanbeveling B).

De SPLF beveelt eveneens aan om een programma van pulmonaire rehabilitatie op te starten na een acute opstoot van COPD, zeker indien deze geleid heeft tot hospitalisatie (aanbevelingsgraad G1+). (p. S37)

Een Cochrane Systematic Review (Puhan 2011), heeft het effect van pulmonaire rehabilitatie, opgestart binnen de drie weken na een behandeling voor een acute exacerbatie, geëvalueerd. Daaruit volgt dat pulmonaire rehabilitatie leidt tot een significante reductie in de kans op hospitalisatie (OR 0,22; 95% BI 0,08 tot 0,58), tot een vermindering van het risico op overlijden (OR 0,28; 95% BI 0,10 tot 0,84) en tot een verbetering van de levenskwaliteit, zeker voor wat betreft de domeinen 'vermoeidheid' en 'dyspnee'.

1.1.5.2. Wat zeggen de deskundigen?

1.1.5.2.1. Commentaar van Dr. Guy Hollaert

Het mobiliseren van de inactieve patiënt (zo snel mogelijk wandelen, aerobics) om het wegsmelten (atrofiëren) van de spieren en de deconditionering te vertragen, moet het eerste doel zijn tijdens een acute COPD-exacerbatie.

Wat de expectoraties betreft, vermeldt GOLD onder de titel "andere behandelingen voor COPD" dat "manuele of mechanische technieken, borstpercussie, en houdingsdrainage gunstig kunnen zijn voor patiënten die > 25 mL sputum per dag produceren of met lobaire atelectase".

1.1.5.2.2. Commentaar van Dr. Bjorn Dieriks

Verder kan de revalidatie, opgestart tijdens de hospitalisatie, de patiënt motiveren om deze oefeningen verder te zetten na ontslag, wat dan weer een gunstige invloed heeft op de algemene toestand (BTS Guidelines).

1.1.5.2.3. Commentaar van Prof. Eric Marchand

Het is belangrijk om zo snel mogelijk na een exacerbatie met een revalidatieprogramma te starten.

1.1.5.3. Wat besluit de jury?

1. Kinesithérapie voor het vrijmaken van de luchtwegen (drainage)

Drainagetechnieken kunnen worden voorgesteld aan patiënten die veel sputum (> 25 mL/dag) produceren om het afvoeren van het sputum te bevorderen, ook al zijn er weinig gegevens over de effectiviteit bij acute exacerbaties. De keuze van de meest geschikte techniek is belangrijk en technieken met positieve expiratoire druk (PEP) moeten worden overwogen (Bott 2009) (zwakke aanbeveling).

2. Longrevalidatie

Tijdens een exacerbatie moet worden gestart met een vorm van revalidatie die beweging en wandelen inhoudt om functieverlies zoveel mogelijk te beperken, vooral in geval van hospitalisatie. De strijd tegen het atrofieren van de spieren en het verlies van lichamelijke conditie van de patiënt moet het hoofddoel zijn bij een exacerbatie. Na een exacerbatie moet zo snel mogelijk met longrevalidatie worden gestart. (sterke aanbeveling)

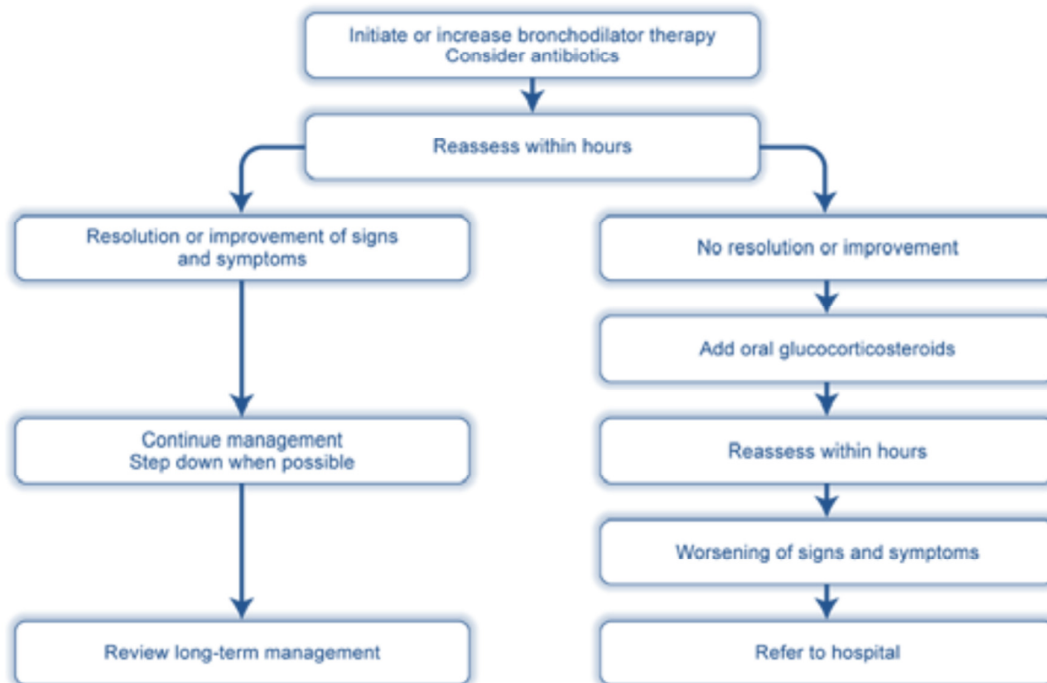
1.1.6. Op welke wijze moet je de behandeling monitoren?

1.1.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In de richtlijnen van ATS/ERS, BAPCOC en GOLD wordt telkens een duidelijk stappenplan aangegeven voor de aanpak van acute opstoten van COPD.

Algoritme van GOLD

The exact criteria for home vs. hospital treatment remain uncertain and will vary by health care setting. If it is determined that care can be initiated at home, this algorithm provides a stepwise therapeutic approach.



Algoritme van ATS/ERS

Patient education

- Check inhalation technique
- Consider use of spacer devices

Bronchodilators

- Short-acting β_2 -agonist[#] and/or ipratropium MDI with spacer or hand-held nebuliser as needed [24–26]
- Consider adding long-acting bronchodilator if patient is not using it

Corticosteroids (the actual dose may vary)

- Prednisone 30–40 mg *per os q* day for 10 days [27–29]
- Consider using an inhaled corticosteroid [30]

Antibiotics [7, 11, 18, 31–34]

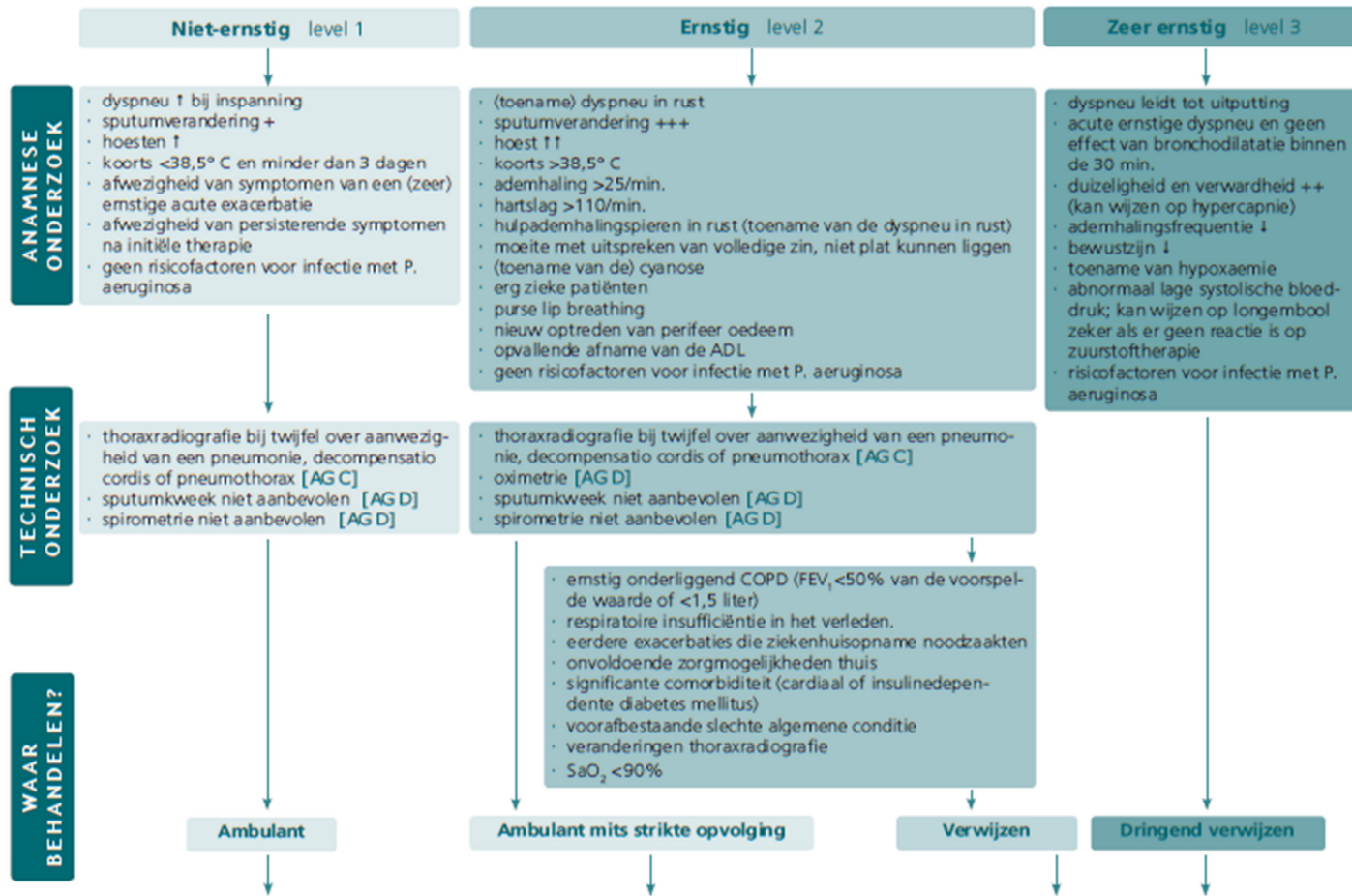
- May be initiated in patients with altered sputum characteristics
- Choice should be based on local bacteria resistance patterns
- Amoxicillin/ampicillin[†], cephalosporins^{##}
- Doxycycline
- Macrolides[‡] [35–37]
- If the patient has failed prior antibiotic therapy consider: Amoxicillin/clavulanate [36]
- Respiratory fluoroquinolones[‡] [18, 38, 39]
- Cefdinir, Cefprozil, Cefuroxime

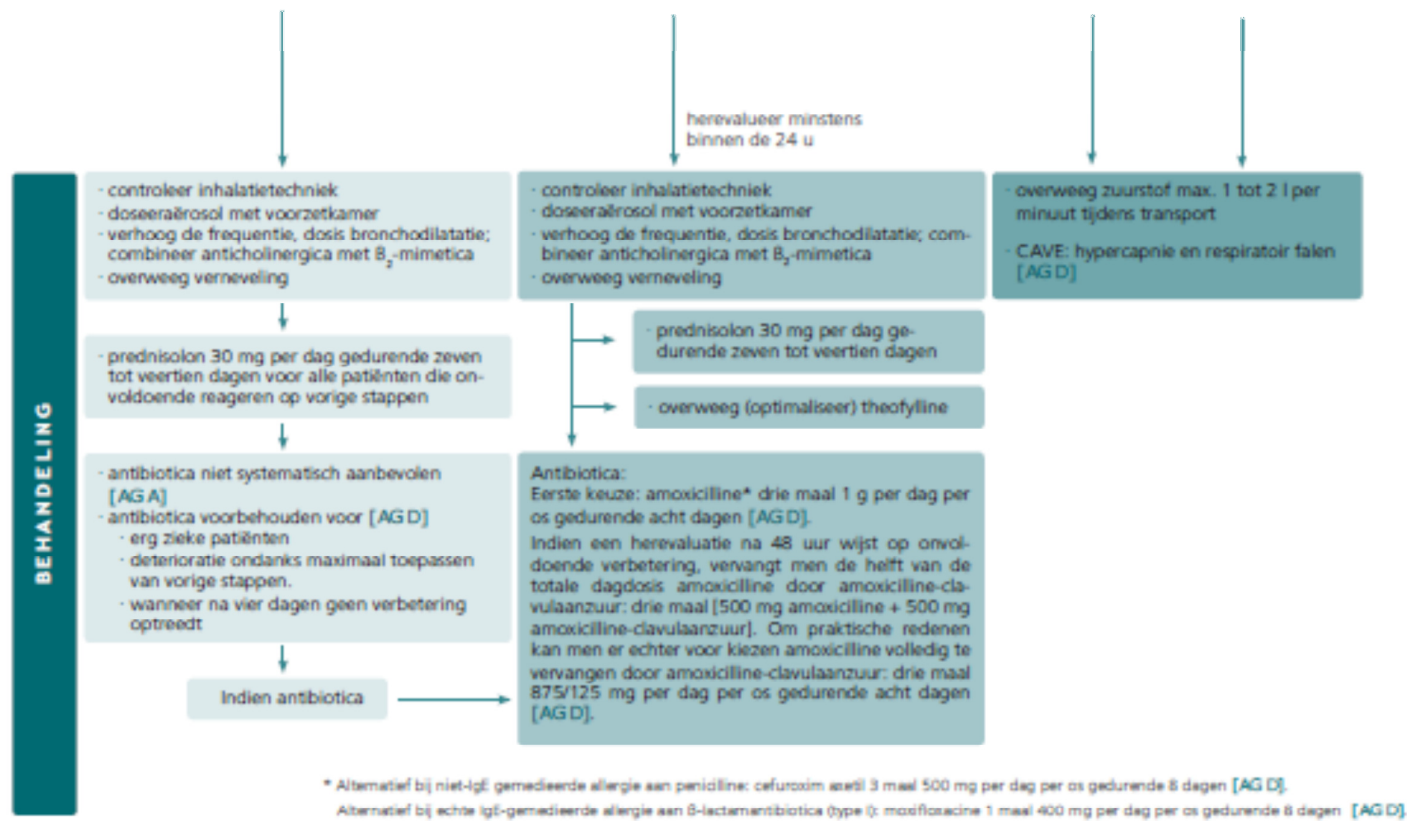
MDI: metered-dose inhaler. [#]: albuterol, salbutamol, terbutaline; [†]: purulence and/or volume; [‡]: depending on local prevalence of bacterial β -lactamases; [§]: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin; [‡]: gatifloxacin, levofloxacin and moxifloxacin; ^{##}: cefpodoxime, cefprozil, cefuroxime, Cefdinir.

Algoritme van BAPCOC

Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk

Exacerbaties kunnen geassocieerd zijn met toename van dyspneu, sputum volume, sputum purulentie en hoest.
Schat de ernst in en beslis waar de patiënt moet behandeld worden.





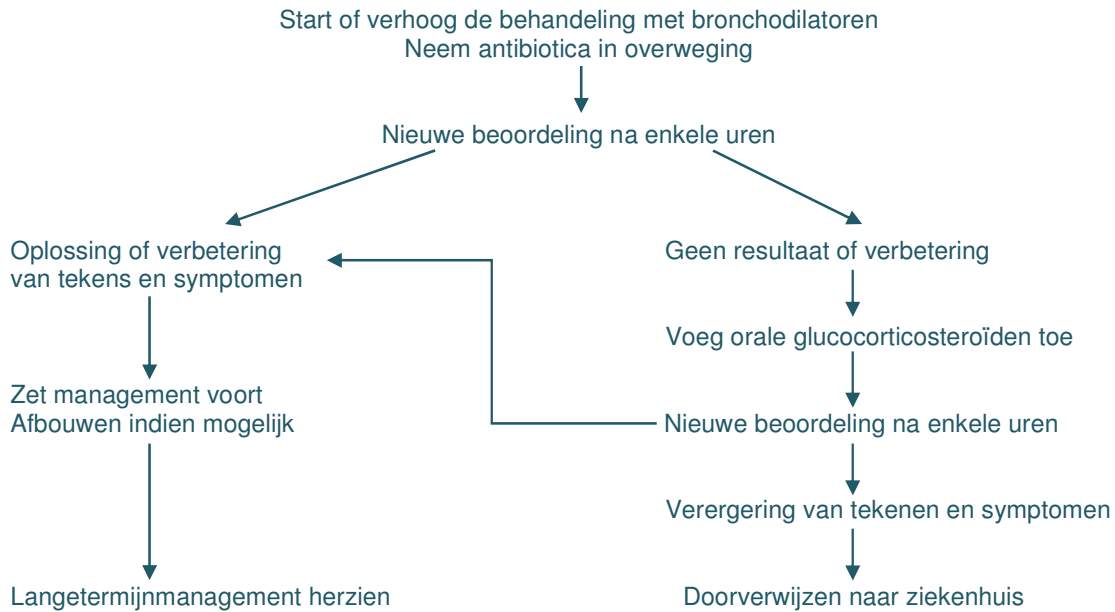
- VERDER BELEID**
- organiseer adequate opvolging en geef duidelijke instructies over afbouw prednisolon
 - motiveer tot rookstop
 - optimaliseer kortwerkende bronchodilatatie; geef de voorkeur aan kortwerkende anticholinergica [AGA]
 - overweeg langwerkende bronchodilatatie bij twee of meer exacerbaties per jaar [AGD]
 - optimaliseer vaccinatie tegen influenza [AGA]
 - overweeg tiotropium [AGA]
 - overweeg inhalatiesteroiden bij twee of meer exacerbaties per jaar met nood aan antibiotica of systemische glucocorticoiden [AGB].

1.1.6.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige maakt gebruik van de flow chart in overeenstemming met de GOLD-richtlijn.

1.1.6.3. Wat besluit de jury?

De jury kiest voor de flow chart van GOLD (zie hoger):



1. Bij een acute opstoot van COPD wordt nagegaan of de patiënt ambulant kan worden behandeld (zie tabel 8 (punt 1.1.1.): zeer ernstige opstoot/alarmsymptomen)
2. Vervolgens wordt eerst de therapie met bronchodilatoren verhoogd (zie medicamenteuze aanpak 1.1.2.). Eventueel worden antibiotica gestart (zie criteria voor het gebruik van antibiotica 1.1.3.).
3. Na enkele uren (afhankelijk van de mate van dyspnee) wordt de patiënt opnieuw geëvalueerd.
 - a. Indien goede respons wordt de behandeling aangehouden. Wanneer de klinische toestand het toelaat wordt de behandeling weer afgebouwd. Indien nodig wordt de chronische behandeling aangepast.
 - b. Indien geen of onvoldoende respons, of verdere achteruitgang worden oraal corticoïden toegediend (zie 1.1.2.). De toestand wordt opnieuw bekeken na enkele uren.
 - i. Indien goede respons: zie a
 - ii. Indien uitblijven van respons of verdere achteruitgang van de toestand: opname

1.2. Aanpak van ernstige opstoten: Wat zijn de criteria om te besluiten dat het een ernstige opstoot betreft en de patiënt dus moet worden doorverwezen naar het ziekenhuis?

1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd geen systematisch literatuuroverzicht verricht naar de definitie van « ernstige exacerbatie ».

Een definitie van een ernstige opstoot kan men terugvinden in de tekst van de BAPCOC.

Tabel 13: Evaluatie van de ernst [AG D] (BAPCOC)

Sommige exacerbaties zijn niet ernstig en meestal zelflimiterend. Andere zijn ernstig, kunnen leiden tot hospitalisatie en gaan gepaard met een verhoogde mortaliteit. In de ambulante praktijk bestaat er geen gevalideerd klinisch instrument om een ernstige exacerbatie te onderscheiden van een niet-ernstige.

Gradaties in toename of verandering van de symptomen t.o.v. de stabiele fase

Niet-ernstige exacerbatie	Ernstige exacerbatie	Zeer ernstige exacerbatie / alarmsymptomen
<p>Afwezigheid van symptomen van een (zeer) ernstige acute exacerbatie</p> <ul style="list-style-type: none"> dyspneu ↑ bij inspanning sputumverandering + hoesten ↑ koorts <38,5° C en <3 dagen afwezigheid van persistente symptomen na initiële therapie geen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>* 	<p>Afwezigheid van alarmsymptomen</p> <ul style="list-style-type: none"> (toename) dyspneu in rust sputumverandering +++ hoest ↑↑ koorts >38,5° C ademhaling > 25/min. hartslag >110/min. (toename) gebruik hulpademhalingspijpen in rust (toename van de dyspneu in rust) moeite met uitspreken van volledige zin, niet plat kunnen liggen (toename van de) cyanose erg zieke patiënten nieuw optreden van purse lip breathing nieuw optreden van perifeer oedeem opvallende afname van ADL geen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>* 	<ul style="list-style-type: none"> dyspneu leidt tot uitputting acute ernstige dyspneu en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 minuten duizeligheid en verwardheid ++ (kan wijzen op hypercapnie) ademhalingsfrequentie ↓ bewustzijn ↓ toename van hypoxaemie abnormaal lage systolische bloeddruk (kan wijzen op longembool) zeker als er geen reactie is op zuurstoftherapie (GOLD 2007) risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*

* Risicofactoren voor infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (GOLD 2007)

- recente hospitalisatie
- frequent gebruik van antibiotica (vier kuren per jaar)
- zeer ernstige COPD: stadium IV (GOLD 2007) in stabiele fase
- *P. aeruginosa* geïsoleerd bij vorige exacerbatie of kolonisatie tijdens de stabiele fase.

Deze definitie houdt geen rekening met objectieve parameters en laat een zekere vrijheid van interpretatie toe.

Gemiddeld heeft een COPD-patiënt tussen één en twee opstoten per jaar waarbij in 12 tot 26% van de gevallen de ambulante behandeling faalt (ERS 2010).

Bij hospitalisatie is het risico van overlijden 10 tot 14% (ERS 2010).

1.2.2. Wat zeggen de deskundigen?

1.2.2.1. Commentaar van Prof. Marc Decramer

Een ernstige exacerbatie wordt beschreven als een periode met een toename van hoesten, dyspnee en sputumproductie die purulent kan worden, die minstens 48 uur duurt en waarbij hospitalisatie noodzakelijk is.

1.2.2.2. Commentaar van Dr. Guy Hollaert

Men kan 3 graden van ernst onderscheiden op basis van de criteria van Anthonisen (Anthonisen 1987):

- Toename van de dyspnee
- Verandering in het sputumvolume
- Verandering in het uitzicht van het sputum dat purulent kan worden

Tabel 14: criteria van Anthonisen

Graad van exacerbatie (aantal symptomen)	Kenmerken
Licht (1 op 3 aanwezig)	De symptomen kunnen onder controle worden gehouden door een versterking van de basisbehandeling
Matig (2 op 3 symptomen)	De symptomen noodzaken het gebruik van corticoïden en /of antibiotica
Ernstig (3 op 3 symptomen)	De symptomen noodzaken een evaluatie in het ziekenhuis/de dienst spoedgevallen/intensive care

Om te kunnen beslissen of een thuisbehandeling mogelijk is, of dat hospitalisatie noodzakelijk is, moeten bepaalde factoren in overweging worden genomen (NICE 2010).

Tabel 15: Bepalende factoren voor hospitalisatie of thuisbehandeling

Factoren	Thuisbehandeling	Hospitalisatie
Mogelijkheid tot thuisverzorging	Ja	Neen
Dyspnee	Licht	Ernstig
Algemene toestand	Goed	Slecht/achteruitgegaan
Activiteitsniveau	Goed	Slecht/bedlegerig
Cyanose	Neen	Ja
Verergering van perifeer oedeem	Neen	Ja
Bewustzijnstoestand	Normaal	Gewijzigd
Krijgt reeds doorlopend zuurstof	Neen	Ja
Sociale omgeving	Goed	Woont alleen/weinig hulp
Acute verwarring	Neen	Ja
Plots optreden van symptomen	Neen	Ja
Belangrijke comorbiditeiten (hart, type I-diabetes)	Neen	Ja
S _a O ₂ < 90%	Neen	Ja
Veranderingen thoraxradiografie	Neen	Aanwezig
Arteriële Ph	≥ 7,25	< 7,25
P _a O ₂	≥ 60 mmHg	< 60 mmHg

In het geval van patiënten in de terminale fase en met continue thuiszorg zal niet worden overgegaan tot hospitalisatie.

1.2.2.3. Commentaar van Dr. Björn Dieriks

Het is aangewezen om een COPD-exacerbatie zoveel mogelijk thuis te behandelen. In afwezigheid van alarmsymptomen kan voor de beslissing tot opname te werk gegaan volgens de flow chart van GOLD, zoals vermeld in 1.1.6.2. en 1.1.6.3.

Voornaamste risicofactoren voor het falen van de ambulante therapie bij een exacerbatie zijn (ERS 2010):

- Begeleidende cardiovasculaire ziekte
- Toegenomen bezoeken aan de huisarts voor respiratoire symptomen (>3/jaar)
- Toegenomen aantal exacerbaties (>3/jaar)
- Toegenomen baseline dyspnee
- Ernst van de FEV₁-daling (FEV₁ <35% voorspeld)
- Gebruik van zuurstof thuis
- Inadequate antibioticatherapie

Er zijn parameters voor het inschatten van de ernst van COPD-exacerbaties (GOLD criteria).

Tabel 16: parameters voor het inschatten van de ernst van COPD-exacerbaties

Medische voorgeschiedenis	Tekens van ernst
<ul style="list-style-type: none">• Daling van de FEV₁• De duur, verergering van of nieuwe symptomen• Aantal vroegere episodes (exacerbaties/hospitalisaties)• Co-morbiditeit• Actuele therapie	<ul style="list-style-type: none">• Gebruik accessoire ademhalingsspieren• Paradoxale thoraxwand bewegingen• Verergering of nieuw optredende centrale cyanose• Ontwikkeling van perifeer oedeem• Hemodynamische instabiliteit• Tekens van rechter hart falen• Verminderd bewustzijn• P_aO₂<60mmHg en/of S_aO₂ <90% (hypercapnie?)

Andere redenen voor doorverwijzing zijn verder: nieuw gediagnosticeerde aritmie, onzekere diagnose, oudere patiënt, onvoldoende thuishulp/omkadering, gekende hypercapnie, chronische zuurstoftherapie en slechte/achteruitgang algemene activiteit.

1.2.3. Wat besluit de jury?

Rekening houdend met het risico van overlijden dat gepaard gaat met ernstige exacerbaties, is het belangrijk om op de hoogte te zijn van de factoren die in overweging moeten worden genomen om te beslissen wanneer men thuis kan behandelen of wanneer hospitalisatie noodzakelijk is.

De verschillende richtlijnen (GOLD, NICE, BAPCOC) vermelden gelijkaardige criteria en risicofactoren voor hospitalisatie. De jury kiest voor de criteria zoals vermeld in de richtlijn van BAPCOC omwille van de volledigheid en duidelijkheid:

Indicaties tot hospitalisatie bij een acute exacerbatie van COPD:

- wanneer uitputting leidt tot afname van de ademprequentie, verminderd bewustzijn, acute verwardheid of 'rustiger' worden van de patiënt
- bij acute ernstige dyspneu en geen effect van maximale bronchodilatatie (zie tabel 13 op p. 51) binnen een half uur
- bij een ernstige exacerbatie en één van de volgende situaties
 - ernstige onderliggende COPD (FEV₁< 50% van de voorspelde waarde of <1,5 liter)
 - respiratoire insufficiëntie in het verleden
 - eerdere exacerbaties die ziekenhuisopname vereisten
 - onvoldoende zorgmogelijkheden thuis
 - voorafbestaande slechte algemene conditie

- belangrijke co-morbiditeit (cardiaal lijden en insulinedependente diabetes mellitus)
- veranderingen thoraxradiografie
- ongewoon lage systolische bloeddruk (kan wijzen op longembool (GOLD 2007)
- $S_aO_2 < 90\%$ (NICE 2004).

Als belangrijkste risicofactoren weerhouden we het aantal exacerbaties en de ernst van de COPD.

2. Chronische behandeling

2.1. Wat zijn de verschillende stadia van COPD (GOLD)? Hoe diagnose van COPD stellen? Belang van spirometrie?

2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De diagnose van COPD kan niet gesteld worden zonder een spirometrie van goede kwaliteit (Evidence A1). Bij een Tiffeneau index van $< 70\%$ na de toediening van β_2 -mimetica via inhalatie dient men de diagnose COPD zeer sterk te overwegen. Echter bij de totale afwezigheid van klinische symptomen en/of in het geval van oudere patiënten met een $FEV_1 > 80\%$ van de voorspelde waarde (GOLD I) dient men alert te zijn voor een vals positieve diagnose. Volgens de vroegere GOLD-richtlijn wordt COPD verdeeld in vier stadia gebaseerd op de graad van luchtwegobstructie. Het is belangrijk te beseffen dat de GOLD criteria slecht correleren met functionele impact en kwaliteit van leven (Evidence A1).

Intentioneel screenen blijft nog steeds controversieel. Enerzijds beschikt men, naast rookstop, momenteel niet over een therapie die het natuurlijke verloop van COPD beïnvloedt. Anderzijds moet iedere roker, ongeacht of hij nu COPD heeft of niet, stoppen met roken. Over de impact van de confrontatie van de roker of de COPD patiënt met het resultaat van zijn spirometrie bestaat geen consensus.

Wat betreft de frequentie waarmee spirometrie zou moeten gebeuren, zijn er tegenstrijdige gegevens (NHG standaard, GOLD richtlijn).

Tabel 17: Spirometrische classificatie van ernst van COPD op basis van FEV_1 na bronchodilatatie (GOLD 2010)

Stadium I	Mild	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ predicted
Stadium II	Matig	$FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted
Stadium III	Ernstig	$FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted
Stadium IV	Zeer ernstig	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ predicted of $FEV_1 < 50\%$ predicted met chronische respiratoire insufficiëntie

2.1.2. Wat zegt de deskundige?

Er bestaat een zekere consensus rond 'case-finding' in hoog risicogroepen met klachten (bijv. hoesten en/of dyspnee bij een roker of risicoberoep > 40 jaar) (Expert opinie).

Mits gedegen opleiding kan spirometrie sinds 2007 ook in de eerste lijn. Er blijft echter een belangrijk ondergebruik.

Wat betreft de plaats van spirometrie in de opvolging van COPD-patiënten blijkt spirometrie om de drie jaar, zoals de Nederlandse NHG-standaard stelt en waarnaar gerefereerd wordt door de huisarts-expert, volgens de pneumoloog manifest te weinig, des te meer omdat het grootste verval in longfunctie zich in de vroege stadia manifesteert.

2.1.3. Wat besluit de jury?

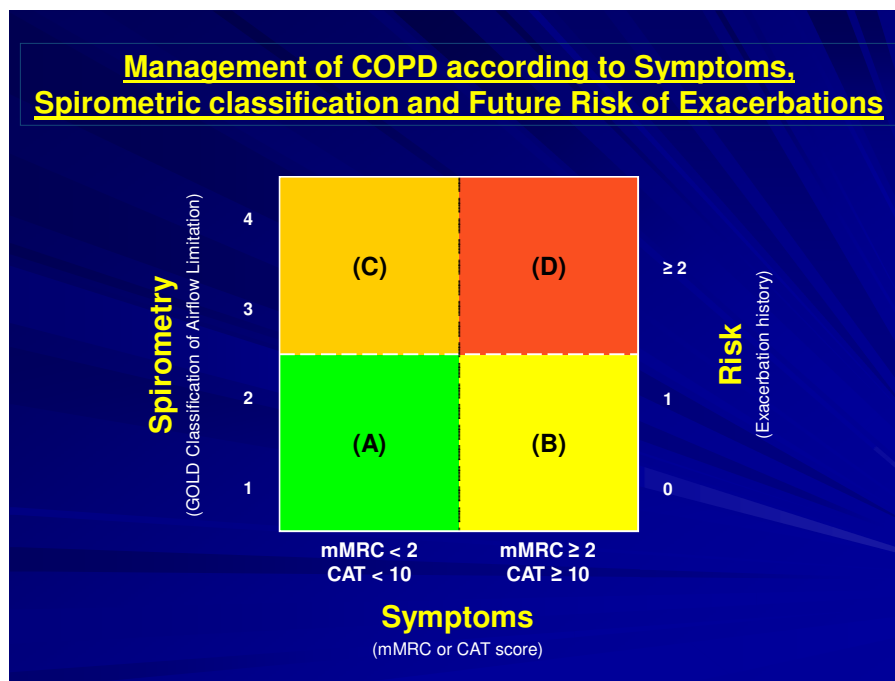
De jury bekrachtigt dat spirometrie in combinatie met klinische gegevens de enige manier is om de diagnose COPD te stellen. Piekflow biedt geen alternatief.

Onderdiagnose van COPD blijft een probleem bij risicogroepen met symptomen. Ondanks het feit dat er voor de huisartsen in 2007 een nomenclatuurnummer kwam voor spirometrie en dat kwaliteitsvolle spirometrie in de eerste lijn mogelijk is, blijft het gebruik ervan beperkt. De drempels hierbij zijn onvoldoende uitgeklaard. De blijvende mogelijkheid om laagdrempelig te verwijzen naar de pneumoloog of een open longfunctielaboratorium is essentieel.

Wat betreft de plaats van spirometrie in de opvolging van COPD-patiënten, zijn er geen wetenschappelijke gegevens voorhanden. Het expertpanel adviseert momenteel jaarlijkse spirometrie met eventueel een tussentijdse evaluatie zes maanden na de eerste diagnose*. Daarnaast adviseert men tussentijds evaluatie op geleide van symptomen. De jury adviseert om deze adviezen blijvend in het licht te houden van de bestaande wetenschappelijke evidentie en de veranderende GOLD-criteria (zie figuur 8).

*Deze eerste evaluatie kan ook belangrijk zijn om de diagnose te bevestigen: een sterke verandering in FEV₁ zal alsnog doen denken aan astma, terwijl een longfunctie die stabiel is over 6 maand de diagnose van COPD bevestigt.

Figuur 8: GOLD 2011



mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
CAT: COPD Assessment Test

Uitleg bij figuur 8: Deze aanpak heeft, in vergelijking met de oude, zuivere hantering van de FEV₁ als graadmeter voor de ernst van COPD, meer aandacht voor de impact op het niveau van de patiënt. De nieuwe criteria integreren zowel de symptomen als de longfunctiewaarden en/of het exacerbatierisico. Men beoordeelt eerst de graad van de symptomen waarbij patiënten met een mMRC ≥ 2 of een CAT ≥ + 10 tot groep B of D (high symptoms) gecategoriseerd worden. Vervolgens doet men een risico-inschatting op basis van de FEV₁ of het aantal exacerbaties gedurende het laatste jaar waarbij het exacerbatierisico voortgaat op de spirometrische index aangezien het aangetoond is dat een hogere

exacerbatiefrequentie geassocieerd is met een versnelde achteruitgang van de longfunctie en snellere verslechtering van de gezondheidstoestand.

De nieuwe GOLD-criteria definiëren aldus 4 COPD-groepen:

Groep A. LOW RISK LESS SYMPTOMS. Typisch GOLD I of II en/of 0-1 exacerbatie per jaar gepaard gaand met een mMRC < 2 of CAT <10.

Groep B. LOW RISK MORE SYMPTOMS. Typisch GOLD I of II en/of 0-1 exacerbatie per jaar gepaard gaand met een mMRC ≥ 2 of CAT ≥ 10.

Groep C. HIGH RISK LESS SYMPTOMS. Typisch GOLD III of IV en/of ≥ 2 exacerbaties per jaar gepaard gaand met een mMRC < 2 of CAT <10.

Groep D. HIGH RISK HIGH SYMPTOMS. Typisch GOLD III of IV en/of ≥ 2 exacerbaties per jaar gepaard gaand met een mMRC ≥ 2 of CAT ≥ 10.

Figuur 9: CAT of COPD assessment test (Jones 2009)

Ik hoest nooit	0 1 2 3 4 5	Ik hoest de hele tijd	
Ik heb helemaal geen fluïmen in mijn longen	0 1 2 3 4 5	Ik heb heel veel fluïmen in mijn longen	
Ik heb helemaal geen beklemmend gevoel op mijn borst	0 1 2 3 4 5	Ik heb een zeer beklemmend gevoel op mijn borst	
Als ik een helling of een trap oploop, kom ik niet in ademnood	0 1 2 3 4 5	Als ik een helling of een trap oploop, kom ik in erge ademnood	
Ik ben helemaal niet beperkt in de activiteiten die ik thuis uitvoer	0 1 2 3 4 5	Ik ben sterk beperkt in de activiteiten die ik thuis uitvoer	
Ondanks mijn longaandoening voel ik mij zelfverzekerd wanneer ik mij buitenshuis begeef	0 1 2 3 4 5	Door mijn longaandoening voel ik mij helemaal niet zelfverzekerd wanneer ik mij buitenshuis begeef	
Ik slaap vast	0 1 2 3 4 5	Ik slaap niet vast wegens mijn longaandoening	
Ik zit boordevol energie	0 1 2 3 4 5	Ik heb helemaal geen energie	
TOTALE SCORE			

2.2. Wat is de plaats van de geneesmiddelen bij chronische behandeling (β_2 -mimetica (korte, lange en ultralangwerkende), inhalatiecorticoïden, aerosols met vaste combinaties, anticholinergica, xanthinederivaten, combinaties, mucolytica, antileukotriënen, orale corticoïden, antibiotica)?
• (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling • veiligheid

2.2.1. Inleiding

2.2.1.1. Wat zegt de literatuur?

De meest aanvaarde en gebruikte richtlijn is de GOLD-richtlijn. De doelstelling van behandeling bij COPD is tweeledig: symptoomreductie (dyspnee, inspanningstolerantie en algemene gezondheidstoestand) en risicoreductie (achteruitgang van de longfunctie, aantal exacerbaties en mortaliteit). De behandeling is *cumulatief* in functie van ernst van de ziekte. Een regelmatige behandeling moet voor *lange tijd* op hetzelfde niveau gehouden worden. Nauwgezette *monitoring* is vereist om te verzekeren dat het specifieke doel van een therapie gehaald wordt zonder onaantoonbare nevenwerkingen. De therapeutische benadering vraagt om inzet van farmacologische en niet farmacologische middelen (GOLD). Rookstop en jaarlijkse influenzavaccinatie zijn ontegensprekelijk cruciaal. Bronchodilatoren fungeren als kernbehandeling voor COPD, en dit in onderhoudsbehandeling vanaf GOLD stadium II. Bij herhaalde exacerbaties worden inhalatiesteroïden geadviseerd. Longrevalidatie heeft een gunstig effect in alle GOLD stadia, in het bijzonder bij mensen met functionele beperkingen.

Tabel 18: therapeutische doelstellingen bij COPD

Doelstellingen therapie	Gehanteerde uitkomstmaten
Symptomen verlichten	Dyspnee, vermoeidheid, mMRC, CAT, QOL*, SGRQ**, CRDQ***
Verslechteren van de ziektevoorkomen	Longfunctieparameters, CAT, SGRQ
Tolerantieniveau verhogen	Loopafstand, inspanningstolerantie, mMRC, CAT
Gezondheidstoestand verbeteren	CAT, SGRQ
Complicaties voorkomen en behandelen	Bijwerkingen, morbiditeit
Exacerbaties voorkomen en behandelen	exacerbatiefrequentie
Mortaliteit reduceren	Mortaliteit

*Quality Of Life, **Saint George Respiratory Questionnaire, ***Chronic Respiratory Disease Questionnaire

De meeste studies hebben aangetoond dat de bestaande medicatie voor COPD de voor de ziekte typerende lange termijn achteruitgang in longfunctie niet wijzigt. (Anthonisen 1994, Burge 2000, Pauwels 1999, Vestbo 1999, Monninkhof 2003, Gallefoss 2004) (Niveau van bewijskracht A). Daarom is behandeling gericht op verminderen van de symptomen en/of complicaties.

Er is zeer beperkte evidentie dat regelmatige behandeling met langwerkende bronchodilatoren, inhalatiecorticoïden en combinaties hiervan de snelheid van achteruitgang van de longfunctie kunnen verminderen (Celli 2008) (Niveau van bewijskracht B).

Tabel 19: overzicht farmacologische behandelingsstrategieën van COPD (GOLD)

Farmacologische therapie voor stabiele COPD* (GOLD 2011)			
	Eerste keuze	Tweede keuze	Alternatieve keuze**
A	SA anticholinergicum prn <i>of</i> SA β_2 -mimeticum prn	LA anticholinergicum <i>of</i> LA β_2 -mimeticum <i>of</i> SA anticholinergicum en SA β_2 -mimeticum	theofylline
B	LA anticholinergicum <i>of</i> LA β_2 -mimeticum	LA anticholinergicum en LA β_2 -mimeticum	SA anticholinergicum <i>en/of</i> SA β_2 -mimeticum
C	ICS en LA anticholinergicum <i>of</i> LA β_2 -mimeticum	LA anticholinergicum en LA β_2 -mimeticum	PDE-4 inhibitor SA anticholinergicum <i>en/of</i> SA β_2 -mimeticum theofylline
D	ICS en LA anticholinergicum <i>of</i> LA β_2 -mimeticum	ICS en LA anticholinergicum <i>of</i> ICS en LA anticholinergicum en LA β_2 -mimeticum <i>of</i> ICS en LA β_2 -mimeticum en PDE-4 inhibitor <i>of</i> LA anticholinergicum en LA β_2 -mimeticum <i>of</i> LA anticholinergicum en PDE-4 inhibitor	Carbocysteïne SA anticholinergicum <i>en/ of</i> SA β_2 -mimeticum theofylline

*de medicatie in elk vak wordt in alfabetische volgorde vermeld en dus niet noodzakelijk in volgorde van voorkeur

**medicatie in deze kolom kan alleen worden gebruikt, of in combinatie met een andere optie in de kolom Eerste en Tweede Keuze

Glossarium:

SA: kortwerkend

LA: langwerkend

ICS: inhalaticorticosteroïden

PDE-4: Fosfodiësterase 4

Prn: indien nodig

2.2.1.2. Wat zegt de deskundige?

Volgens de deskundige zijn er toenemende argumenten om aan te nemen dat de farmacotherapeutische behandeling van COPD toch effecten heeft op het verloop van de ziekte, met name een verminderde achteruitgang van de longfunctie.

2.2.1.3. Wat besluit de jury?

De huidige GOLD-richtlijn vormt de basis voor de behandeling van COPD. De impact van de herwerking van de GOLD-richtlijn die gepubliceerd werd eind 2011 moet opgevolgd worden.

2.2.2. Bespreking van de verschillende medicamenteuze klassen

2.2.2.1. Bronchodilatoren

2.2.2.1.1. Wat zegt de literatuur?

2.2.2.1.1.1. Doeltreffendheid

Bronchodilaterende medicatie neemt een centrale plaats in bij het behandelen van COPD (Higgins 1991, Chrystyn 1988, Gross 1989, Vathenen 1988) (Evidentie A). Bronchodilatoren bevorderen de toename van de één secondewaarde (FEV_1), de afname van de hyperinflatie in rust en tijdens inspanning (O'Donnell 2006, O'Donnell 2004) en verbeteren de inspanningstolerantie (Hay 1992, Berger 1988). Ze worden symptomatisch of in onderhoudstherapie toegepast. Alle categorieën bronchodilatoren verhogen de inspanningstolerantie slechts marginaal in COPD, zonder duidelijke correlatie met de wijziging in FEV_1 (O'Donnell 2004, Man 2004, Ikeda 1995, Guyatt 1987) (Evidentie A) (GOLD). De bijdrage tot de toename van de FEV_1 wordt des te belangrijker naarmate de COPD vordert. (ATS/ERS: preklinisch, geen maat van evidentie). Geregeld gebruik van een langwerkende β_2 -mimeticum (Mahler 1999) of van een kort- of langwerkend anticholinergicum verbetert de gezondheidstoestand (gemeten aan de hand van de SGRQ) (Mahler 1999, Dahl 2001, Vincken 2002, Oostenbrink 2004) (GOLD). Er zijn op vlak van doeltreffendheid geen criteria om één bepaalde bronchodilator te verkiezen boven de andere.

Kortwerkende β_2 -mimetica blijven aangewezen als redmedicatie (COPDd: aanbeveling A). Hun therapeutische werking houdt niet langer dan 4 uur aan (In chronic obstructive pulmonary disease 1994). Kortwerkende anticholinergica (ipratropium) hebben eveneens een plaats als redmedicatie bij chronische behandeling van COPD ((COPDd: aanbeveling A). Bij bepaalde categorieën van patiënten verbetert ipratropium de longfunctie (OMS, A1 Liesker 2002; A2 Rennard 2001; A2 Mahler 1999; A2 Dahl 2001).

Langwerkende β_2 -mimetica worden aanbevolen als onderhoudstherapie (formoterol, salmeterol) (COPDd: aanbeveling A). Formoterol en salmeterol werken gedurende ongeveer 12 uur (Ulrik 1995, Dahl 2001, Calverley 2007, Boyd 1997, Cazzola 1995, Rossi 2002, Celli 2008). Ze werken trager dan kortwerkende waarbij formoterol sneller werkt dan salmeterol (Celik 1999) (ATS/ERS). Langwerkende β_2 -mimetica kunnen volgens sommigen de algemene gezondheidstoestand (Jones 1997) en symptomen (Dahl 2001, Jones 1997) verbeteren, het gebruik van redmedicatie verminderen en de periode tussen exacerbaties verlengen (Peach 1981) (ATS/ERS) (OMS: niveau 1; A1) (Wilt 2007, Appleton 2006).

Tot op heden is er niet vastgesteld dat de mortaliteit significant vermindert bij het gebruik van β_2 -mimetica (OMS Niveau 1; A1) (Wilt 2007).

Ultralangwerkende β_2 -mimetica type indacaterol hebben een bewezen werkzaamheid bij patiënten met matige tot ernstige COPD (Dahl 2010, Donohue 2010, Laforce 2011, Jones 2011). De werkzaamheid van indacaterol richt zich vooral op respiratoire parameters (Buhl 2011, Feldman 2010, Magnusson 2010, Kornmann 2011, Korn 2011, Balint 2010). In vergelijking met de langwerkende β_2 -mimetica treedt de werking sneller in en is de werkingsduur langer (24 u i.p.v. 12 u wat gepaard gaat met 1 in plaats van 2 toedieningen per dag op niveau van de patiënt). In vergelijking met tiotropium werkt het sneller. Volgens de bestaande klinische studies is indacaterol vergelijkbaar met placebo qua nevenwerkingen (Hosoe 2011, Bauwens 2009).

Het langwerkend anticholinergicum tiotropium wordt aanbevolen voor onderhoudstherapie (COPD: aanbeveling A; NICE Grade D). Behandeling met een langwerkend anticholinergicum verbetert de gezondheidstoestand (Vincken 2002), vermindert de frequentie van exacerbaties en hospitalisaties (Niewoehner 2005) en verhoogt de doeltreffendheid van rehabilitatie therapie (Casaburi 2005, Casaburi 2002) (GOLD; SPLF: matige graad van evidentie). Tiotropium is minstens equivalent aan lang-

werkende β_2 -mimetica in zijn effect. In één clinical trial bleek het effect van tiotropium superieur ten opzichte van salmeterol (Donohue 2002) (ATS/ERS). In deze studie is het superieur effect van tiotropium echter klinisch beperkt en kan mogelijks te wijten zijn aan het verschil in gebruikt device.

2.2.2.1.1.2. Doelmatigheid

Gezien het feit dat enkel langwerkende bronchodilatoren worden aanbevolen als onderhoudsbehandeling richten we de bespreking van de doelmatigheid op de langwerkende bronchodilatoren.

Langwerkende β_2 -mimetica: Verschillende economische evaluaties tonen aan dat salmeterol kosten-effectief is in vergelijking met placebo voor patiënten met milde tot matige COPD (Nowak 2005, Starke 2008, D'Souza 2006; Earnshaw 2009). De kosten-effectiviteit is het gevolg van de daling in opstoten en in hospitalisatiedagen, de verbetering in levensverwachting en in kwaliteit van leven met salmeterol in vergelijking met placebo. Voor formoterol en indacaterol zijn er minder gegevens.

Langwerkende anticholinergica: Internationale studies geven aan dat tiotropium meer effectief is dan andere monotherapieën en gepaard gaat met minder kosten van hospitalisatie en lagere andere gezondheidszorgkosten. Ook op vlak van geneesmiddelenkosten is tiotropium ofwel meer effectief en goedkoper dan alternatieve behandelingen ofwel kosten-effectief voor patiënten met matige tot ernstige COPD (Mauskopf 2010, Zaniolo 2010, Gani 2010, Lee 2006). De gunstige kosten-effectiviteit heeft voornamelijk betrekking op tiotropium in vergelijking met ipratropium (D'Souza 2006). Er bestaat meer onzekerheid over de kosten-effectiviteit van tiotropium in vergelijking met salmeterol omwille van het geringe verschil in de kosten en in het aantal QALYs (Quality-Adjusted Life Year) tussen deze behandelingen (Neyt 2010). De kosteneffectiviteit van tiotropium in vergelijking met salmeterol zou afhangen van de therapietrouw van patiënten met matige COPD (Naik 2010). Bovendien wordt de kosten-effectiviteit van tiotropium hoofdzakelijk beïnvloed door de samenstelling van de patiëntenpopulatie in termen van de ernst van COPD, door de frequentie van opstoten en door de kosten van opstootgerelateerde hospitalisaties (Rice 2007). Omdat deze factoren verschillen van land tot land, is er nood aan een Belgische economische evaluatie van tiotropium.

Deze recente Belgische economische evaluatie van tiotropium (Neyt 2010) concludeert dat op niveau van klinisch relevante uitkomsten tiotropium niet superieur is aan salmeterol. Gezien zijn huidige meerkost heeft deze molecule dus geen voordeel ten opzichte van LABA (langwerkende β_2 -mimetica) https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027320_0_0.pdf.

2.2.2.1.2. Wat zegt de deskundige?

In GOLD stadium I zijn kortwerkende β_2 -mimetica of kortwerkende anticholinergica aangewezen als noodmedicatie.

Vanaf GOLD stadium II zijn langwerkende β_2 -mimetica of langwerkende anticholinergica aangewezen.

Richtlijnen beschouwen tiotropium en langwerkende β_2 -mimetica als gelijkwaardig qua doeltreffendheid. De expert geeft hierbij de volgende kanttekeningen:

Volgens de expert kunnen β_2 -mimetica de inspanningstolerantie wel degelijk verhogen zonder rechtstreeks verband met de FEV₁. Er zijn bovendien argumenten om, in tegenstelling tot wat in de literatuurstudie (opgesteld ter voorbereiding van de consensusvergadering) wordt beweerd, aan te nemen dat bronchodilatoren de achteruitgang van de longfunctie kunnen afremmen. In de TORCH-studie (Calverley 2007) werd geen reductie van de mortaliteit aangetoond bij een behandeling met de combinatie van salmeterol en fluticason vergeleken met placebo of met beide producten in monotherapie, maar voor de combinatie werd wel een trend tot een positief effect op de mortaliteit waargenomen in vergelijking met de placebo-groep.

Wat betreft indacaterol tonen de huidige (korte termijn) resultaten een vergelijkbare doeltreffendheid met LABA.

Salmeterol en tiotropium hebben vergelijkbare therapeutische doeltreffendheid (symptomen en gebruik van "rescue medicatie"). Kwaliteit van leven, inspanningstolerantie en aantal exacerbaties evolueren gelijkaardig met tiotropium en LABA. Recentere literatuur geeft een zekere superioriteit aan tiotropium ten opzichte van LABA qua: 1) exacerbatiereductie; 2) inspanningstolerantie; 3) jaarlijks ver-

lies aan longfunctie. Er worden iets minder ziekenhuisopnames gezien met anticholinergica dan met LABA.

Urineweginfecties en droge mond treden vaker op met tiotropium dan met salmeterol of ipratropium. De huidige toedieningsvorm van tiotropium leidt niet tot een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit bij een populatie met laag risico.

De deskundige erkent de bevinding uit het literatuuronderzoek dat studies waarin combinatietherapie wordt vergeleken met bronchodilatoren in monotherapie zeer laag tot matig scoren qua graad van evidentie. Hij benadrukt echter dat LABA + LAMA (Long Acting Muscarine Antagonist) een groter effect heeft op de longfunctie dan monotherapie.

Er is over het algemeen nood aan grootschalige studies met klinisch relevante eindpunten op termijn.

2.2.2.1.3. Wat besluit de jury?

Noch de richtlijnen, noch studies tonen op vlak van doeltreffendheid een duidelijk voordeel aan voor één specifieke bronchodilatator. Een Belgische studie toonde qua doelmatigheid een voordeel voor LABA aan ten opzichte van het duurdere tiotropium.

Gezien Spiriva® manifest duurder uitvalt dan de LABA's, heeft de overheid recent besloten de vergoeding van dit product te onderwerpen aan voorafgaandelijke goedkeuring door de adviserend geneesheer.

Het is belangrijk op te merken dat de evidentie voor indacaterol beperkter is dan voor langbestaande behandelingen cfr. salmeterol en andere producten. Bij indacaterol is - net zoals bij de andere LABA en ook SABA - grote voorzichtigheid vereist indien de patiënt onderliggend astma heeft.

Er is over het algemeen nood aan langdurige studies gericht op harde klinische uitkomsten (bijvoorbeeld incidentie van exacerbatie, hospitalisatie), gemeten op een voldoende grote populatie, representatief voor de dagelijkse praktijk.

2.2.2.2. Inhalatiesteroïden

2.2.2.2.1. Wat zegt de literatuur?

Het effect van corticoïden is beperkter bij COPD dan bij astma. Inhalatiecorticoïden verminderen de mortaliteit bij COPD niet (OMS: A1; SPLF: sterke graad van evidentie) (Wilt 2007, Yang 2007, Sin 2005, Calverley 2007). Gegevens uit klinische studies wijzen op een bescheiden toename van de FEV₁ en een lichte vermindering van bronchiale hyperreactiviteit bij stabiele COPD (Burge 2000, Pauwels 1999, Lung Health Study Research Group 2000) (ATS/ERS). Op lange termijn vermindert de achteruitgang van de FEV₁ niet door het gebruik van inhalatiesteroïden, dit onafhankelijk van het stadium van COPD (Burge 2000, Pauwels 1999, Vestbo 1999, Lung Health Study Research Group 2000, Senderovitz 1999, Rice 2000) (ATS/ERS; COPDd; OMS: A1; GOLD: graad van evidentie A; SPLF: zwakke graad van evidentie) (Burge 2000, Yang 2007, Highland 2003, Soriano 2007, Celli 2008, Sutherland 2003). Het grootse nut van de inhalatiecorticoïden ligt in het verminderen van het aantal exacerbaties voor patiënten met GOLD II, III, IV met twee of meer exacerbaties per jaar. (ATS/ERS; COPDd: graad van evidentie B; GOLD: graad van evidentie A) (Burge 2000, Celli 2008, Jones 1997, Szafranski 2003, Mahler 2002, Calverley 2003a). Volgens OMS is de NNT 12 (Alsaeedi 2002, Gartlehner 2006, Yang 2007) (A1). SPLF neemt een gematigder standpunt in (zwakke graad van evidentie) (Aaron 2008, Suissa 2008, Vogelmeier 2010, Sobieraj 2008).

Wat betreft de veiligheid van inhalatiesteroïden moet rekening gehouden worden met een mogelijks frequenter optreden van pneumonie, echter zonder het verhogen van de mortaliteit (Calverley 2007, Drummond 2008, Singh 2009) (GOLD) (NICE aanbeveling graad A) (OMS: A1) (Yang 2007, Highland 2003) (SPLF: hoge graad van evidentie) (Calverley 2007, Ernst 2007, Wedzicha 2008). (Sin 2009, Singh 2010). De verhoogde frequentie van pneumonieën bij COPD-patiënten is mogelijks geassocieerd met langdurige symptomatische exacerbaties (Calverley 2011). Het verhoogde risico op pneumonie is tot op heden niet vastgesteld voor budesonide (Sin 2009). Bij inhalatiecorticoïden is er geen

bewijs voor het optreden van nevenwerkingen zoals osteoporose, perifeer spierlijden en cataract (ATS/ERS; COPDd; GOLD; SPFL). Lokale effecten manifesteren zich als orale candidiase en irritatie van de stembanden, leidend tot heesheid (SPLF: sterke graad van evidentie).

Doelmatigheid

Inhalatiecorticosteroiden verminderen bij patiënten met matige tot ernstige COPD in vergelijking met placebo het risico op opstoten en zijn waarschijnlijk kosten-effectief (Amerikaanse economische evaluatie) (Akazawa 2008a, Akazawa 2008b). Voor fluticason zijn er het meeste gegevens voorhanden (Nowak 2005, Starkie 2008, D'Souza 2006, Highland 2004, van der Palen 2006). De kosten-effectiviteit vloeit voort uit de daling in de frequentie en ernst van opstoten, wat resulteert in kostenbesparingen door het vermijden van hospitalisaties (Highland 2004). De kosten-effectiviteit van fluticason verbetert naargelang de ernst van COPD toeneemt (Starkie 200, D'Souza 2006).

2.2.2.2.2. Wat zegt de deskundige?

Vanaf GOLD stadium III moeten inhalatiesteroïden geassocieerd worden indien de patiënt frequent exacerbaties doet. Combinatietherapie van één bronchodilator met een inhalatiecorticoïd verbetert de longfunctie. Het effect op exacerbaties hangt af van de respiratoire toestand: hoe slechter die is, hoe meer verschil. LABA of LAMA geassocieerd aan inhalatiesteroïden hebben een gunstiger effect op exacerbaties en hospitalisaties dan monotherapie.

2.2.2.2.3. Wat besluit de jury?

In de nieuwe GOLD-richtlijn worden inhalatiecorticoïden in combinatie met lang werkende bronchodilatoren als eerste keuze aanbevolen bij patiënten uit groep C en D (zie figuur 8 (p.56) en tabel 19 (p. 59)). Ook benadrukt de jury dat, indien bij een patiënt nog niet met zekerheid vaststaat of het om COPD gaat dan wel astma, monotherapie met β_2 -mimetica ten allen prijze moet worden vermeden. In geval van astma kan monotherapie met β_2 -mimetica immers een verhoogde morbiditeit en mortaliteit veroorzaken (GRADE B, sterke aanbeveling).

2.2.2.3. Orale corticoïden

2.2.2.3.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Orale corticoïden zijn niet geïndiceerd bij stabiele COPD omwille van de vele nevenwerkingen en vooral myopathie van de skeletspieren. Orale corticoïden hebben enkel een plaats bij ernstige exacerbaties (ATS/ERS; COPDd: graad van aanbeveling A) (Senderovitz 1999, Rice 2000, Decramer 1994). (Rice 2000, Renkema 1996) (SPLF).

2.2.2.3.2. Wat zegt de deskundige?

Gezien het algemeen erkend is dat orale corticoïden enkel een plaats hebben bij acute exacerbaties, werden deze middelen niet vermeld door de deskundige.

2.2.2.3.3. Wat besluit de jury?

Er is geen plaats voor orale corticoïden in de onderhoudsbehandeling van COPD (GRADE A, sterke aanbeveling).

(De jury merkt ook op dat een gunstig effect van orale corticoïden geen predictieve waarde heeft voor respons op inhalatiesteroïden. Dit kwam echter niet aan bod in de consensusvergadering.)

2.2.2.4. Xanthinederivaten

2.2.2.4.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Wat xanthinederivaten betreft, bestaat er vooral therapeutische ervaring met theofylline. Naast bronchusverwijding werd bij patiënten met COPD ook een toename van de ademspierkracht (Murciano 1984) en de inspiratoire spierfunctie (Aubier 1988) alsook een toename van de ejectiefractie van het rechterventrikel waargenomen maar de klinische betekenis hiervan voor langdurige behandeling is nog niet duidelijk (COPDd; GOLD: graad van evidentie B). Theofylline werkt zwakker bronchodilerend dan β_2 -mimetica en anticholinergica.

Theofylline wordt pas ingezet na falen van bronchodilerende β_2 -mimetica en anticholinergica (McKay 1993, Murciano 1989) (OMS; COPDd: graad van aanbeveling A = sterke aanbeveling; SPLF) of bij patiënten die geen inhalatietherapie kunnen gebruiken (NICE: graad van aanbeveling D). In vergelijking met formoterol (12 μg 2 dosissen per dag) heeft theofylline een minder gunstig effect op klachten en FEV₁. Daarnaast is het aantal lichte exacerbaties hoger en ervaren patiënten meer bijwerkingen van theofylline. (A2) (Rossi 2002) (OMS).

Xanthinederivaten zijn bovendien moeilijk te hanteren door hun nauwe therapeutische index. Bronchodilerende eigenschappen manifesteren zich bij hoge doses, met een grotere kans op toxiciteit. (McKay 1993, Murciano 1989) (ATS/ERS; GOLD: graad van evidentie A; SPLF: hoge graad van evidentie). Plasmamonitoring is noodzakelijk in het begin van de behandeling. Neveneffecten situeren zich ter hoogte van het hart (ritmestoornissen) en het centraal zenuwstelsel (convulsies). Andere nevenwerkingen zijn hoofdpijn, nausea, braken, diarree, slapeloosheid en maagirritatie (ATS/ERS; GOLD; SPLF; OMS: A1) (Rossi 2002, Ram 2002). Er moet rekening gehouden worden met klinisch relevante medicamenteuze interacties. Roken, anticonvulsiva en rifampicine verlagen de plasmaspiegels. Plasmaspiegels kunnen verhogen bij respiratoire acidose, hartfalen, levercirrose en andere geneesmiddelen zoals macroliden, ciprofloxacine, cimetidine en allopurinol (ATS/ERS; COPD). Oudere patiënten met comorbiditeit en comediatie gebruiken daarom beter geen theofylline. Zij kunnen bovendien een afwijkende farmacokinetiek vertonen (NICE: graad van aanbeveling: D; SPFL) (Gupta 2008).

Eén economische evaluatie geeft aan dat theofylline minder effectief is (minder behandelingsmaanden zonder complicaties) en duurder is dan ipratropium (Ruchlin 2001, Starkie 2008, D'Souza 2006).

Xanthinederivaten zijn geschikt voor onderhoudsbehandeling maar dienen met omzichtigheid gebruikt te worden. Patiënten moeten de laagste effectieve dosis gebruiken. Therapeutische plasmaspiegels situeren zich tussen 8–14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ATS/ERS). Bij de hoogste doseringen van theofylline (10–15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) verbeteren de symptomen en de inspanningstolerantie (Murciano 1984, Mulloy 1993, Evans 1984, Cooper 1987) (COPDd).

Doorgaans worden deze geneesmiddelen tweemaal daags ingenomen als retardpreparaten ('s morgens en 's avonds). Er zijn preparaten beschikbaar voor dagelijkse éénmalige toediening (ATS/ERS). Vertraagde vrijstelling is te verkiezen bij chronische therapie (COPDd; NICE: aanbeveling graad D).

2.2.2.4.2. Wat zeggen de studies?

Er werden geen aanvullende publicaties gevonden.

2.2.2.4.3. Wat zegt de deskundige?

Er werd geen melding gemaakt van de xanthinederivaten in de onderhoudsbehandeling van COPD.

2.2.2.4.4. Wat besluit de jury?

Omwille van de nauwe toxisch therapeutische marge en de beperkte doeltreffendheid bij COPD is er weinig plaats voor xanthinederivaten bij COPD tenzij bij patiënten die onmogelijk inhalatiemedicatie kunnen gebruiken (GRADE A, sterke aanbeveling).

2.2.2.5. Mucolytica

2.2.2.5.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Op basis van tegenstrijdige studieresultaten bevelen de richtlijnen momenteel niet aan om mucolytica te gebruiken in de onderhoudsbehandeling van COPD.

2.2.2.5.2. Wat zeggen bijkomende studies?

Er is een zeer beperkte evidentie voor het nieuwere erdosteïne in de reductie van het aantal exacerbaties bij COPD.

2.2.2.5.3. Wat zegt de deskundige?

Er is geen plaats voor het chronisch gebruik van N-acetylcysteïne en ambroxol in de onderhoudsbehandeling van COPD. Erdosteïne werd niet expliciet vermeld.

2.2.2.5.4. Wat besluit de jury?

Er is geen plaats voor N-acetylcysteïne en ambroxol. Voor erdosteïne is er momenteel nog onvoldoende evidentie om dit product aan te bevelen als onderhoudsbehandeling voor COPD. (GRADE B, sterke aanbeveling)

2.2.2.6. Antitussiva

2.2.2.6.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Antitussiva hebben geen vaste plaats in de chronische behandeling van COPD. Bij niet-productieve nachtelijke hoest kan de toediening van antitussiva tijdelijk (beperkt) geïndiceerd zijn. (COPDd: aanbevelingsgraad B). De toediening ervan moet beperkt blijven tot maximaal 2 à 3 weken (COPDd: Evidentiegraad D).

2.2.2.6.2. Wat zeggen bijkomende studies?

Er zijn geen bijkomende studies vermeld

2.2.2.6.3. Wat zegt de deskundige?

Antitussiva werden niet expliciet vermeld.

2.2.2.6.4. Wat besluit de jury?

Er is geen plaats voor antitussiva in de chronische behandeling van COPD (GRADE C, zwakke aanbeveling).

2.2.2.7. Antibiotica

2.2.2.7.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Antibiotica hebben enkel een plaats bij exacerbaties van infectieuze aard in COPD-patiënten. (GOLD: graad van evidentie A). Er zijn geen data om aan te tonen dat chronisch toegediende antibiotica doeltreffend zijn in het wijzigen van symptomen, exacerbaties of achteruitgang van de longfunctie (Medical Research Council 1966, Francis 1961, Francis 1960) (GOLD; AST/ERS; NICE 2004: graad van evi-

dentie D). Er is dan ook momenteel geen indicatie om antibiotica profylactisch voor te schrijven (SPLF: graad van aanbeveling G2-)

2.2.2.7.2. Wat zeggen de studies?

Inzetten van antibiotica heeft als bedoeling het aantal exacerbaties te verminderen. Dat schijnt ook te lukken in de gepubliceerde studies (erythromycine en azithromycine) (He 2010, Albert 2011). Tal van vragen blijven echter bestaan bij het gebruik van antibiotica. Vooreerst over de criteria om dergelijke therapieën op te starten. Er is nog onvoldoende kennis over mogelijke effecten op lange termijn (resistentie, invloed op de bacteriële flora) (Berim 2011).

2.2.2.7.3. Wat zegt de deskundige?

Er lijkt een plaats te bestaan voor macroliden (met het meeste ervaring en minder medicamenteuze interacties voor azitromycine) in de onderhoudsbehandeling van COPD-patiënten onder triple-therapie (LABA + LAMA + ICS) die desondanks frequente exacerbaties doen.

2.2.2.7.4. Wat besluit de jury?

Bijkomende gegevens zijn noodzakelijk vooraleer azitromycine in onderhoudsbehandeling aan te bevelen. Hierbij is er specifieke aandacht nodig voor het ontwikkelen van resistentie (GRADE C, zwakke aanbeveling).

2.2.2.8. Antileukotriënen

Er is consensus dat antileukotriënen geen plaats hebben in de onderhoudsbehandeling van COPD (GRADE C, sterke aanbeveling).

2.2.2.9. Fosfodiësterase-4-inhibitoren

2.2.2.9.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Er bestaat slechts matige evidentie voor gebruik van roflumilast bij COPD. De adviezen in de richtlijnen zijn gebaseerd op een beperkt aantal studies (Fabbri 2009, Calverley 2009). Algemeen vertonen fosfodiësterase-4-inhibitoren meer nevenwerkingen dan inhalatietherapie (GOLD) (Fabbri 2009, Calverley 2009). Gebruik door patiënten met ondergewicht moet vermeden worden. Roflumilast moet met terughoudendheid worden gebruikt bij patiënten met depressie. Roflumilast mag niet gecombineerd worden met theofylline (cfr. gemeenschappelijk werkingsmechanisme).

2.2.2.9.2. Wat zeggen de studies?

Recente literatuur (Chong 2011, Rennard 2011) behandelt cilomilast en roflumilast. Beide geneesmiddelen worden vergeleken met placebo. Verbetering van de longfunctie met deze geneesmiddelen zegt nog niets over mogelijke evolutie van de longfunctie. Bij subpopulaties van COPD-patiënten zou roflumilast het aantal exacerbaties verminderen. Er treedt gewichtsverlies op als bijwerking.

2.2.2.9.3. Wat zegt de deskundige?

Er zijn gegevens dat cilomilast en roflumilast de longfunctie verbeteren al zegt dit nog niets over de effecten op evolutie van longfunctie. Er is geen effect op de levenskwaliteit. Bij subpopulaties van COPD met klachten van hoest en sputa, vermindert roflumilast het aantal exacerbaties. Nevenwerkingen o.m. gewichtsverlies zijn een belangrijk aandachtspunt.

2.2.2.9.4. Wat besluit de jury?

Er is te weinig ervaring met dit product om het aan te bevelen in de onderhoudsbehandeling voor COPD. Bovendien is het momenteel niet verkrijgbaar in België. Het zal vermoedelijk louter een plaats hebben bij patiënten met frequente exacerbaties. Gewichtsverlies is hierbij een belangrijk aandachtspunt. (GRADE C, sterke aanbeveling)

2.2.2.10. Anti-oxidantia

2.2.2.10.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Alfa-tocoferol (vitamine E) of β -caroteen worden niet aanbevolen (NICE: graad van aanbeveling A).

2.2.2.10.2. Wat zeggen de studies = wat zegt de deskundige?

De BRONCUS-studie toonde geen effect op de frequentie van exacerbaties, uitgezonderd bij een subpopulatie van patiënten niet behandeld met inhalatiecorticoïden (Decramer 2005) (GOLD).

2.2.2.10.3. Wat besluit de jury?

Er zijn onvoldoende argumenten om het gebruik van anti-oxidantia aan te bevelen in de chronische behandeling van COPD (GRADE C, sterke aanbeveling).

2.2.2.11. Vasodilatoren

2.2.2.11.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Geïnhaleerde stikstof oxide (NO) en orale calciumantagonisten resulteerden in een verslechtering van de ventilatie / perfusie verhouding en een vermindering in P_aO_2 . (Jones 1997, Barbera 1996) Nevenwerkingen (bijv. perifere oedemen bij calciumantagonisten) wegen zwaarder door dan de bescheiden voordelen van deze geneesmiddelen (ATS/ERS). NO is gecontraïndiceerd bij stabiele COPD (GOLD).

2.2.2.11.2. Wat besluit de jury?

De nadelen van vasodilatoren zijn groter dan de voordelen. Vasodilatoren zijn gecontraïndiceerd bij stabiele COPD. (GRADE A, sterke aanbeveling)

2.2.2.12. Respiratoire stimulantia

2.2.2.12.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Doxapram en almitrine mogen niet toegediend worden bij COPD (Vestbo 2005). (ATS/ERS; COPD graad van evidentie B) (Bardsley 1991, Watanabe 1989, Winkelmann 1994)

2.2.2.12.2. Wat besluit de jury?

Er is geen plaats voor de respiratoire stimulantia. Almitrine is omwille van onaanvaardbare bijwerkingen van de markt genomen. (GRADE B, sterke aanbeveling)

2.2.2.13. Narcotica

2.2.2.13.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De toepassing van narcotica heeft enkel een plaats in palliatieve setting. Toediening van morfine kan in dat geval bij zware dyspnee tot verlichting bijdragen. (GOLD; COPDd: Evidentiegraad C) (Rice 1987, Eiser 1991, Young 1989, Poole 1998, Woodcock 1981) Ook GOLD geeft opioïden (oraal en parenteraal) een plaats in de behandeling van dyspnee bij patiënten in een ver gevorderd stadium (van Enckevort 1998). Het is niet duidelijk of vernevelde vormen actief zijn.

2.2.2.13.2. Wat zegt de deskundige?

Niet expliciet vermeld.

2.2.2.13.3. Wat besluit de jury?

Narcotica kunnen een plaats hebben bij terminale COPD patiënten. (GRADE C, zwakke aanbeveling) De aanpak van een COPD-patiënt in palliatieve setting gaat vanzelfsprekend verder dan de toediening van narcotica en valt buiten de scope van deze consensusvergadering.

2.2.2.14. Combinatiepreparaten

2.2.2.14.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Algemeen zijn de richtlijnen het eens dat de combinatie van bronchodilaterende medicatie voordelen heeft ten opzichte van monotherapie met bronchodilatoren. Het voordeel van toegevoegde inhalatiecorticoïden staat echter niet eenduidig vast.

2.2.2.14.1.1. Kortwerkende β_2 -mimetica + kortwerkende anticholinergica

De combinatie van kortwerkende β_2 -mimetica en anticholinergica geeft in vergelijking met monotherapie een grotere verandering in spirometrie over 3 maanden (ATS/ERS) (Gross 1998), een bijkomend bronchusverwijdend effect (Aanbevelingsgraad A: sterke aanbeveling) (Evidentiegraad A) (COPDd), en een daling in het aantal exacerbaties (COPDd) (Guyatt 1987, Dayal 1994). De combinatie kan tot verbetering van de longfunctie (COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group 1994, D'Urzo 2001, COMBIVENT Inhalation Solution Study Group 1997) en de gezondheidstoestand (Patrick 1990, Guyatt 1987) bijdragen (COPDd).

Nevenwerkingen met β_2 -mimetica kunnen beperkt worden door vermindering van het β_2 -sympathomimeticum en bijkomende toediening van een anticholinergicum (COPDd).

2.2.2.14.1.2. Langwerkende β_2 -mimetica + kortwerkende anticholinergica

Exacerbaties:

De richtlijnen zijn het niet eens over het effect van de combinatie van langwerkende β_2 -mimetica en kortwerkende anticholinergica op exacerbaties.

Sommige richtlijnen spreken over een vermindering van het aantal exacerbaties, in het voordeel van de combinatietherapie (ATS/ERS).

OMS daarentegen zegt dat de combinatie enkel in vergelijking met monotherapie met β_2 -mimetica het aantal exacerbaties significant vermindert, maar niet in vergelijking met monotherapie ipratropium. ((Niveau 1) A1 of A2 volgens de referentie) (Chapman 2002, Sin 2003). Toevoeging van langwerkende β_2 -mimetica aan ipratropium heeft na 24 weken geen toegevoegde waarde boven ipratropium alleen, voor wat betreft verbetering van symptomen, longfunctie, aantal exacerbaties en kwaliteit van leven. ((OMS Niveau 2) A2) (Chapman 2002)

Symptomen:

De richtlijnen zijn niet eenduidig over het effect van combinatietherapie op de symptomen.

Volgens OMS is er een significant verschil in aantal (?) perioden van dyspneu en is er minder noodzaak voor aanvullende medicatie in het voordeel van de combinatietherapie versus salmeterol als monotherapie. Gepoolde data voor symptoomscore laten echter geen significant verschil zien (OMS niveau 1, A1) (Appleton 2006).

Volgens een andere richtlijn verbetert de combinatie van ipratropium en salmeterol echter de symptoomcontrole niet ten opzichte van monotherapie met salmeterol (COPDd) (van Noord 2000).

Combinatie van ipratropiumbromide met formoterol verbetert de symptoomscore wel (COPDd) (D'Urzo 2001).

Longfunctie:

Combinatie van ipratropium met langwerkende β_2 -mimetica geeft kleine, maar significante effecten op de longfunctie ten opzichte van monotherapie met beide middelen afzonderlijk (A1) (Appleton 2006) (OMS Niveau 1).

De leefkwaliteit (CRDQ, SGRQ) verbeterde significant bij patiënten die combinatietherapie kregen (A1) (Appleton 2006) (OMS Niveau 1).

2.2.2.14.1.3. Combinaties met theofylline

Combinatie van langwerkende β_2 -mimetica en theofylline geeft schijnbaar een grotere spirometrische verandering dan elk van beide alleen (ATS/ERS). (ZuWallack 2001)

Ook de combinatie van anticholinergica en theofylline is zinvol wanneer monotherapie onvoldoende resultaat geeft (NICE 2010: graad van aanbeveling D). Er wordt een grotere spirometrische verandering gezien dan bij elk van beide alleen (ATS/ERS). (ZuWallack 2001)

2.2.2.14.1.4. Langwerkende β_2 -mimetica en inhalatiecorticoiden

De combinatie geeft een beduidend bijkomend effect op longfunctie en een vermindering van symptomen in vergelijking met de afzonderlijke stoffen (Szafranski 2003, Mahler 2002, Calverley 2003a, Calverley 2003b, Hanania 2003) (AST/ERS; GOLD: graad van evidentie A).

Het effect op exacerbaties hangt af van de gebruikte uitkomstmaat. Zo wordt er een significante reductie in het aantal exacerbaties waargenomen ten opzichte van monotherapie met ICS of LABA. (OMS: A1) (Nannini 2007a, Nannini 2007b). De grootste effecten in termen van exacerbaties en gezondheidstoestand worden gezien in patiënten met een $FEV_1 < 50\%$ van de voorspelde waarde, waar combinatie van behandeling duidelijk beter is dan elk van de componenten apart (ATS/ERS; NICE 2010).

Over de bijkomende voordelen van deze combinatietherapie zijn de richtlijnen niet eenduidig en spreken de studies elkaar tegen.

Er zou een toename zijn van de leefkwaliteit (SPLF graad van evidentie G2+). (Calverley 2007, Szafranski 2003, Mahler 2002, Calverley 2003a, Calverley 2003b, Hanania 2003)

De combinatie geeft echter weinig significant verschil in mortaliteit ten opzichte van placebo of ten opzichte van inhalatiecorticosteroid in monobehandeling. Bij patiënten met een FEV_1 lager dan 60% van de voorspelde waarde, vertraagden zowel langwerkende β_2 -mimeticum, inhalatiecorticoid als de combinatie van beide de snelheid waarmee de longfunctie verminderde (OMS: A1) (Wilt 2007) (GOLD; SPLF) (Celli 2008, Calverley 2007) en er was een verhoogde kans op pneumonie (GOLD; SPLF) (Crim 2009)

Combinatie van LABA en ICS in één inhaler is een gebruiksvriendelijke manier om de behandeling toe te dienen (ATS/ERS). (Szafranski 2003, Calverley 2003a, Calverley 2003b)

2.2.2.14.1.5. Langwerkende β_2 -mimetica en langwerkende anticholinergica

In patiënten met een $FEV_1 < 50\%$ van de voorspelde waarde, kan deze combinatie worden ingezet wanneer inhalatiecorticoiden niet verdragen worden (NICE 2010: graad van aanbeveling D).

2.2.2.14.1.6. Langwerkende β_2 -mimetica + inhalatiecorticoiden + langwerkende anticholinergica

Deze combinatie geeft bijkomende voordelen. Patiënten met triple therapie ervaren een betere leefkwaliteit en hebben betere FEV_1 -waarden. Ze werden ook minder gehospitaliseerd. Volgens GOLD en NICE vermindert het aantal exacerbaties echter niet met de triple therapie ten opzichte van tiotropium in monotherapie. (GOLD; NICE 2010: graad van aanbeveling D). (Aaron 2007, Welte 2009)

2.2.2.14.2. Wat zeggen de studies?

De studies waarin combinatietherapie wordt vergeleken met bronchodilatoren in monotherapie scoren zeer laag tot matig qua graad van evidentie. (Tashkin 2011, van Noord 2010, Welsh 2010, Wang 2011, Mills 2011, Cazzola 2011, Singh 2008, Karner 2011, Worth 2010, Rodrigo 2009, Puhan 2009, Calverley 2010, Baker 2009, Gaebel 2011, Mansori 2010)

- Tiotropium en salmeterol in combinatie verbetert obstructie van de luchtwegen en dyspnee ten opzichte van monotherapie. De combinatie vermindert het gebruik van redmedicatie (van Noord 2010). (GRADE B)

In het algemeen besloten de studies dat combinatietherapie van één bronchodilatator met een inhalatiecorticoid de respiratoire parameters verbetert (Mansori 2010, Cazzola 2011). (GRADE C)

Het effect van combinatietherapie met inhalatiecorticoiden op exacerbaties hangt af van de respiratoire toestand van de patiënt. Hoe slechter deze toestand, hoe sterker de combinatie het verschil maakt. (GRADE B) Dit verklaart wellicht waarom sommige auteurs geen sterkere werking zien en de nevenwerkingen laten doorwegen (Rodrigo 2009, Puhan 2009, Calverley 2010, Baker 2009, Gaebel 2011).

- Formoterol verbetert respiratoire parameters wanneer toegevoegd aan tiotropium. (Tashkin 2011) (GRADE C)
- Formoterol + budesonide geeft minder pneumonieën dan salmeterol + fluticason. (Halpin 2011) (GRADE C)
- Formoterol + budesonide verhoogt de inspanningstolerantie meer dan formoterol alleen. (Worth 2010) (GRADE C)
- Formoterol werkt sneller wanneer gecombineerd met een inhalatiecorticoid. (Cazzola 2011) (GRADE C)
- Salmeterol + fluticason vermindert mogelijk de mortaliteit in vergelijking met placebo (Jenkins 2009). (GRADE A) Twee bronchodilatoren (waaronder tiotropium) geassocieerd aan inhalatiecorticoiden hebben een gunstiger effect op het aantal exacerbaties en hospitalisaties dan bronchodilatoren in monotherapie. (Gaebel 2011) (GRADE C)

2.2.2.14.3. Wat zeggen de studies over de doelmatigheid?

2.2.2.14.3.1. Langwerkende β_2 -mimetica en langwerkende anticholinergica

Omwille van het beperkt aantal studies en grote verschillen in resultaten is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de kosten-effectiviteit van combinatietherapie met tiotropium in vergelijking met een andere combinatietherapie of in vergelijking met tiotropium alleen (Mauskopf 2010, Neyt 2010).

2.2.2.14.3.2. Langwerkende β_2 -mimetica en inhalatiecorticoiden

Fluticason propionate / salmeterol ten opzichte van placebo

De meeste studies suggereren kosteneffectiviteit in vergelijking met placebo, waarbij combinatietherapie de levensverwachting verlengt (Starkie 2008) en een daling geeft van het aantal opstoten en het aantal dagen in het ziekenhuis (Earnshaw 2009, Fritscher 2008). (Briggs 2010, Oba 2009) Er is tevens een groter aantal gewonnen QALYs met fluticason propionate / salmeterol in vergelijking met placebo (Briggs 2010, Oba 2009). De kosten-effectiviteit verbetert naargelang de ernst van COPD toeneemt (Chuck 2008).

Fluticason propionaat / salmeterol ten opzichte van anticholinergica

De combinatie fluticason / salmeterol is kosten-effectief in vergelijking met anticholinergica. Een Amerikaanse economische evaluatie bewijst dat fluticason propionaat / salmeterol meer effectief en goedkoper is dan kort- en langwerkende anticholinergica (Dalal 2011). De combinatie zou tot minder COPD-gerelateerde events leiden (opnames in spoedgevallendienst of in het ziekenhuis), een betere therapietrouw en gelijke of lagere gezondheidszorgkosten in vergelijking met ipratropium alleen of in combinatie met salbutamol (Delea 2009, Rascati 2007). Een methodologische beperking van deze studies is dat de economische evaluatie gebaseerd is op een retrospectieve cohort analyse.

Volgens een andere Amerikaanse economische evaluatie is combinatietherapie met fluticason propionaat / salmeterol meer effectief (minder opnames in spoedgevallendienst en in het ziekenhuis) en goedkoper dan ipratropium (Akazawa 2008).

Fluticason propionaat / salmeterol ten opzichte van salmeterol

Een Italiaanse economische evaluatie toont aan dat fluticason propionaat / salmeterol kosteneffectief is in vergelijking met salmeterol, echter alleen voor patiënten met (zeer) ernstige COPD (Dal Negro 2007). Deze studie kende verschillende methodologische beperkingen.

In een Amerikaanse economische evaluatie was fluticason propionaat / salmeterol meer effectief (daling in het aantal opstoten) en goedkoper dan salmeterol alleen voor patiënten met ernstige COPD, ook al was er enige onzekerheid over de schatting van de gezondheidszorgkosten (Dalal 2010).

Budesonide / formoterol ten opzichte van placebo

De combinatie is meer effectief en goedkoper dan placebo in Australië en Canada, en kosten-effectief in Zweden (Mittmann 2011). Dit is te wijten aan minder ernstige opstoten. De besparingen geassocieerd met minder opstoten en minder hospitalisaties compenseren geheel of gedeeltelijk de kost van budesonide / formoterol.

Budesonide / formoterol ten opzichte van monotherapie met budesonide of formoterol ofwel ten opzichte van placebo

Voor patiënten met (zeer) ernstige COPD werd een gunstige kosten-effectiviteit van de combinatie gevonden (Halpin 2008).

2.2.2.14.4. Wat zegt de deskundige?

Studies waarin combinatietherapie wordt vergeleken met bronchodilatoren in monotherapie scoren zeer laag tot matig qua graad van evidentie.

De combinatie van langwerkende β_2 -mimetica met langwerkende anticholinergica (LABA + LAMA) heeft een groter effect op de longfunctie dan monotherapie. Tiotropium toegevoegd aan formoterol verbetert de inspanningstolerantie meer dan formoterol alleen.

Combinatietherapie van één bronchodilator met een inhalatiecorticoïd verbetert de longfunctie. Het effect op de exacerbaties is sterker naargelang de respiratoire toestand achteruitgaat.

Recente gegevens uit de TORCH-studie geven aanvullende informatie over het associëren van langwerkende bronchodilatoren en corticosteroiden via inhalatie bij patiënten met COPD. De TORCH-studie (Calverley 2007) kon geen effect op de mortaliteit aantonen voor combinatietherapie met salmeterol/fluticason propionaat. Er werd wel een "trend for reduced mortality" aangetoond (Calverley 2007). Secundaire eindpunten waren het aantal matig ernstige tot ernstige exacerbaties, levenskwaliteit.

teit en longfunctie (FEV₁). De resultaten waren ook meestal beter in de salmeterol+ fluticasongroep dan in de groepen die slechts één van deze geneesmiddelen namen. De studie toonde voor de combinatie een significante reductie in daling van de FEV₁ met 16 mL per jaar aan (Celli 2008). Deze effecten lijken additief te zijn.

De vaste combinatie van β_2 -mimetica en inhalatiesteroïden was gerelateerd aan een verhoogd risico op pneumonie (Calverley 2007, Crim 2009). Dit werd bevestigd in meta-analyses (Nannini 2007b, Singh 2009, Drummond 2008) en in andere studies (Ernst 2007). Het risico op pneumonie was niet aanwezig bij budesonide (Sin 2009). De reden voor dit verschil is niet duidelijk.

Triple therapie waarin een langwerkende β_2 -mimeticum gecombineerd wordt met een langwerkend anticholinergicum en een inhalatiesteroïd, heeft een gunstiger effect op exacerbaties en hospitalisaties dan monotherapie. Er is een duidelijk cumulatief effect van de verschillende geneesmiddelen bij triple therapie.

2.2.2.14.5. Wat besluit de jury?

Indien de symptomen blijven aanhouden onder monotherapie, kunnen geneesmiddelen van verschillende klassen gecombineerd worden omwille van verschillende voordelen.

De combinatie van kortwerkende β_2 -mimetica en kortwerkende anticholinergica kan tot een verbetering van de longfunctie en de gezondheidstoestand bijdragen (GRADE A, sterke aanbeveling).

Associatie van bronchodilatoren (langwerkende β_2 -mimetica + kortwerkende anticholinergica) hebben mogelijks een gunstig effect op symptomen (GRADE B, zwakke aanbeveling), longfunctie (GRADE B, zwakke aanbeveling) en leefkwaliteit (GRADE A, sterke aanbeveling). Het effect op exacerbaties is niet duidelijk (GRADE C, zwakke aanbeveling).

De jury is van mening dat er weinig plaats is voor combinaties met theofylline omwille van de nauwe toxisch therapeutische marge en de beperkte doeltreffendheid bij COPD. (GRADE A, sterke aanbeveling).

Hoewel de richtlijnen niet eenduidig zijn over het voordeel van toegevoegde inhalatiecorticoïden, beklemtoont de expert het voordeel op het aantal exacerbaties en hospitalisaties. Economische evaluaties tonen bovendien aan dat de combinatietherapie met fluticason of budesonide en bronchodilatoren kosteneffectief is in vergelijking met bronchodilatoren in monotherapie (GRADE B, sterke aanbeveling).

Volgens de nieuwe GOLD-richtlijn is het gerechtvaardigd om inhalatiecorticoïden aan de behandeling toe te voegen bij alle patiënten met frequente exacerbatie. Het risico op exacerbaties is belangrijker dan de FEV₁. Men moet steeds de baten risico verhouding afwegen vermits inhalatiecorticosteroiden mogelijks geassocieerd zijn met een verhoogde incidentie van pneumonie. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Er is nood aan bijkomende Belgische economische evaluaties die de kosten-effectiviteit van combinatietherapie met tiotropium in vergelijking met een andere combinatietherapie of in vergelijking met monotherapie tiotropium onderzoeken.

2.2.2.15. Devices

2.2.2.15.1. Wat zegt de literatuur?

De richtlijnen geven enkel indicaties en instructies voor goed gebruik.

GOLD benadrukt dat training nodig is voor voldoende longdepositie (Al-Showair 2007). Samenspraak met de patiënt en geregelde controle is nodig. Doeltreffendheid moet aan de hand van de symptomen blijken (GOLD).

Vernevelaars

NICE (2004)

- Vernevelaars zijn aangewezen bij patiënten met persisterende pulmonale klachten, ondanks gebruik van MDI (drijfgas) of DPI (poeder) (ook GOLD).
- Volgende criteria moeten vervuld zijn om vernevelaars te blijven gebruiken (ook GOLD):
 - verminderen van de symptomen;
 - verhoogde capaciteit voor dagelijkse activiteiten;
 - betere inspanningstolerantie;
 - gunstiger respiratoire parameters
- De patiënt of zijn omgeving moeten in staat zijn de toestellen correct te gebruiken. De nodige professionele dienstverlening moet verzekerd zijn.
- De toestellen moeten gecertificeerd zijn (indien mogelijk via de European Committee for Standardisation, CEN).

Puffers

NICE (2004)

- Een MDI is de meest aangewezen vorm om bronchodilatoren toe te dienen (eventueel met spacer) (NICE 2004). DPI's zijn mogelijk handiger en geven een betere penetratie in de luchtwegen, maar dat staat niet vast bij COPD (GOLD).
- De patiënt moet de nodige training en instructie krijgen, met controle op de correcte toepassing. Herhaalde instructie is wenselijk. Indien hij niet in staat is een MDI te hanteren wordt gezocht naar een alternatief (NICE 2004)

Voorzetkamers

NICE (2004)

- De voorzetkamer moet passen op de MDI.
- Volgende wijze van gebruik is aanbevolen:
 - op iedere puf moet een inhalatie volgen;
 - de tijd tussen puffen en inademen moet minimaal zijn;
 - ritmisch ademen is even doeltreffend als één enkele inspiratie.
- Eénmaal per maand schoonmaken volstaat. De voorzetkamer wordt gereinigd met water en vloeibare zeep. Drogen gebeurt aan de lucht. Het mondstuk moet telkens met detergent schoon gemaakt worden.

2.2.2.15.2. Wat zegt de deskundige?

Dit aspect werd niet specifiek aangehaald in de presentatie of in de teksten van één van de experts maar kwam wel naar voor als een belangrijk aandachtspunt tijdens de consensusvergadering van 24 november 2011.

2.2.2.15.3. Wat besluit de jury?

Tallose devices zijn op de markt (Aerolizer, Breezhaler, Handihaler, Turbohaler, Discus, klassieke doseeraerosol, enz.) en zijn zelden in klinisch verband vergeleken. Bovendien maakt het gebruik van verschillende devices bij vergelijking van 2 verschillende medicamenten, kritische beoordeling van bepaalde studies nog eens extra moeilijk. Belangrijkste gegeven is de individuele patiënt en welk device voor hem het best te gebruiken valt. Indien gekozen wordt voor een klassieke doseeraerosol (MDI) is bij de oudere COPD-patiënt vaak, om coördinatieproblemen te vermijden, een voorzetkamer aangewezen. NICE en de ERS geven in dit verband richtlijnen met o.a. advies om maandelijks schoon te maken met water en vloeibare zeep en het mondstuk met detergent te reinigen.

Vernevelaars zijn duur in aankoop, maken gebruik van meestal vrij dure oplossingen wat betreft de medicatie en zijn zelden nodig. Zij vallen te overwegen bij persisterende problemen ondanks correct gebruik van eenvoudiger hulpmiddelen (NICE 2004).

De jury stelt samenvattend dat voor elke patiënt een passend device moet gekozen worden om de toediening van de inhalatiemedicatie te optimaliseren naargelang de individuele situatie van de patiënt.

2.3. Bestaat er bij de behandeling een stappenplan? Is er een speciale rol voor bepaalde moleculen of klassen van geneesmiddelen bij specifieke fenotypes van COPD?

2.3.1. Wat zeggen de richtlijnen?

COPD is in principe een progressieve ziekte. Behandeling in stappenplan is dan ook logisch. De meest gebruikte versie hiervan is de GOLD-richtlijn.

Op het moment van de consensusvergadering zijn de oude GOLD-criteria nog in voege als belangrijkste stappenplan in de aanpak van chronisch COPD.

In GOLD I ($FEV_1 > 80\%$) gebruikt men een kortwerkende bronchodilator waarbij zowel kan worden gebruikgemaakt van β_2 -mimetica als anticholinergica als een combinatie van beide (Evidence A1). Voor de keuze van een combinatie bestaat slechts geringe wetenschappelijke literatuur maar wel een jarenlange traditie (1B). Het aantal patiënten dat hierbij nood heeft aan een aerosol-apparaat is bijzonder klein: voor bijna alle patiënten kan een eenvoudiger en goedkopere oplossing worden gevonden door middel van poeder-inhalatoren of klassieke doseeraerosolen, al dan niet in combinatie met een voorzetkamer.

Zodra deze behandeling onvoldoende uitvalt en de patiënt is geëvolueerd naar stadium II (FEV_1 kleiner dan 80 en meer dan 50%), is een langwerkende bronchodilator, op systematische basis ingenomen, aan te bevelen (Evidence A1). Wat dit betreft beschikken wij over zowel langwerkende anticholinergica (tiotropium), langwerkende β_2 -mimetica (salmeterol, formoterol) als ultra langwerkende β_2 -mimetica (indacaterol). Voor al deze preparaten bestaan voldoende gerandomiseerde studies om een effect op longfunctie en de levenskwaliteit aan te tonen, hoewel de ervaring met indacaterol natuurlijk recent is en dus kleiner (Evidence A1). Er zijn echter geen studies die met deze monotherapieën aantonen dat het jaarlijkse verval van de FEV_1 kleiner wordt. Bij het opstarten van de behandeling wordt immers een initiële winst geboekt, waarna het verval een gelijkaardig verloop kent als dit met placebo. Door de initiële winst evenwel, "wint" de patiënt een niet-onbelangrijke tijdsperiode waardoor het vaak een paar jaren duurt vooraleer hij weer op de uitgangswaarde van de FEV_1 terugvalt. Dit is klinisch relevant (Evidence A1).

Bij toename van de klachten en verdere achteruitgang van de longfunctie, is het logisch langwerkende β_2 -mimetica en anticholinergica te combineren (Evidence A1). Objectieve parameters zoals FEV_1 bevestigen dit hoewel het verschil klinisch niet altijd even duidelijk is. Indien er geen uitgesproken aantal exacerbaties is (> 2 per jaar), is het binnen stadium II onvoldoende bewezen dat toevoegen van inhalatiesteroïden een efficiënte strategie is (Evidence A1). Indien het wel gaat om een patiënt met frequente exacerbaties, pleit een sub-analyse van de TORCH-studie om hier wel gebruik te maken van inhalatiesteroïden (Evidence B1).

Wanneer de longfunctie nog verder achteruit gaat en de patiënt een FEV_1 begint te vertonen kleiner dan 50 % (stadium III), is zogenaamde triple therapie (langwerkende anticholinergica + langwerkende β_2 -mimetica + inhalatiesteroïden) efficiënt zowel wat betreft verval van de longfunctie, levenskwaliteit, vermindering van het aantal exacerbaties met gemiddeld 25% als vermoedelijk ook een reductie in mortaliteit (Evidence A1).

Wat betreft beïnvloeding van de mortaliteit: deze is duidelijk aangetoond voor rookstop, zuurstof en op een heel beperkte groep patiënten die long-volume-reductie chirurgie onderging (1A). Wat betreft de medicatie, zijn er argumenten in deze richting voor tiotropium (evenwel slechts secundair eindpunt in UPLIFT studie (Donald 2008)) en voor salmeterol-fluticason (evenwel net niet significant in TORCH-studie (Calverley 2007)).

Daarnaast kan in stadium III eventueel ook het gebruik van een theofylline-preparaat worden overwogen. Deze behandeling kan ook veel vroeger worden gestart bij patiënten die voor geen enkele vorm van inhalatie-therapie in aanmerking komen omwille van ernstige psychische of fysieke beperkingen. Het nauwe toxisch-therapeutische venster evenwel maakt dat deze preparaten geen eerste keuze plaats hebben in de behandeling van obstructief longlijden en dus veel minder gebruikt worden dan vroeger.

Bij nog verdere reductie van de longfunctie (stadium IV met $FEV_1 < 30\%$) moet zuurstoftherapie thuis worden overwogen waarbij de patiënt aan strikte criteria moet voldoen en zeker het roken volledig moet gestopt hebben. Van deze behandeling is er een verbetering van de overleving aangetoond (1A). Indien de patiënt nog steeds rookt, kan geen zuurstof worden voorgeschreven gezien bij dit type patiënt geen enkel gunstig effect is aangetoond van deze therapie en bovendien een reëel risico is op brandgevaar.

Pulmonaire revalidatie heeft een gunstig effect in alle GOLD-stadia (1A). Vooral bij patiënten met functionele beperkingen is een gunstig effect beschreven. Gezien de belangrijke investeringen in tijd, energie en middelen, blijkt in de praktijk dat deze therapie vaak wordt toegepast bij de meer gevorderde stadia. Ook hier is rookstop essentieel.

2.3.2. Wat zeggen de deskundigen?

De grote mijlpaalstudies, nl. TORCH en UPLIFT hebben het stappenplan bevestigd. Bij TORCH werd het effect onderzocht van placebo versus LABA versus ICS versus LABA + ICS. Bij UPLIFT bestond de controle-arm uit placebo + meestal LABA + ICS en de interventie-arm uit LAMA + LABA + ICS wat de facto een studie met triple-therapie was.

2.3.3. Wat besluit de jury?

Met de huidige kennis is het bovenvermelde stappenplan als standaard te beschouwen. Er zijn op dit moment onvoldoende argumenten aanwezig om, als initiële aanpak, systematisch te kiezen voor hetzij langwerkende anticholinergica hetzij langwerkende β_2 -mimetica. Bij gelijkwaardig effect gaat de voorkeur uit naar het product met de kleinste kostprijs. Wat betreft de dosering van inhalatiesteroïden, bestaat zo goed als geen literatuur. Alle grote studies met bijv. fluticason zijn gemaakt met 1000 μg per dag, dosis die een beperkt maar onmiskenbaar systemisch effect heeft. De vraag kan worden gesteld of bijv. lagere doses fluticason niet even efficiënt zouden zijn bij COPD en dit met minder risico's en aan lagere kostprijs.

Beslissing van uitbreiding van therapie, zowel medicamenteus als wat betreft zuurstof, moet uiteraard altijd worden gebaseerd op de toestand tijdens rustige omstandigheden en niet op gegevens tijdens exacerbatie.

Aanpassing van de GOLD-classificatie en nieuwe medicatie (bijv. MABA (Bifunctional Muscarinic Antagonist + β_2 -mimeticum)) kunnen later wijzigingen in dit schema teweegbrengen.

Aanvullende opmerkingen van de jury

Step up step down

Bij astma bestaat een klassieke benadering van step up - step down, waarbij het effect van de therapie wordt geëvalueerd met een interval van meestal 3 maanden, en, bij gunstige evolutie, de therapie wordt afgebouwd. Dit is niet van toepassing op COPD. In dit laatste geval gaat het immers om een progressieve ziekte. Er is ook geen enkel wetenschappelijk bewijs dat afbouwen van chronische behandeling bij COPD mogelijk en/of zinvol zou zijn.

Fenotypes

Wat betreft fenotypes, kan onderscheid worden gemaakt tussen enerzijds de zogenaamde pink puffer en anderzijds de blue bloater. Bij het eerste type is een belangrijke mate van emfyseem aanwezig en uitgesproken ademaarbeid. Het gaat hier vaak om erg magere patiënten met spierzwakte en osteoporose. Deze patiënten hebben subjectief meer symptomen dan de blue bloater maar slagen er wel vaak in hypercapnie en respiratoire acidose (veel) langer uit te stellen. De blue bloater zal deze complicaties veel sneller vertonen en ook daarbij horende polycytemie en cor pulmonale. Dit is vaak een obese patiënt met soms bijkomend obstructief slaap-apnoe syndroom. Strikt genomen houdt het onderscheid in deze types geen verschillende behandeling in wat betreft medicatie, gezien hierover geen klinische studies zijn uitgevoerd. Zuurstoftherapie ligt wel veel delicaat bij de blue bloater, waarbij overdosage van zuurstof veel sneller zal optreden en belangrijke risico's inhoudt.

Daarnaast maakt men de laatste tijd meer en meer het onderscheid tussen patiënten met frequente exacerbaties (meer dan 2 per jaar) en deze met zeldzame exacerbaties. Bij patiënten met frequente exacerbaties wint het idee van sneller toevoegen van inhalatiesteroïden meer en meer terrein (voorlopig GRADE B, sterke aanbeveling). Zeer merkwaardige paradox hierbij is dat patiënten onder fluticason vaker een pneumonie ontwikkelen, die evenwel geen verhoogde mortaliteit uitlokt.

Tenslotte kan nog, als apart fenotype, de chronisch astmatiforme bronchitis worden weerhouden, een overlapsyndroom tussen astma en COPD. Belangrijk hierbij is dat monotherapie met β_2 -mimetica, gezien de astma-component, gevaarlijk is (cfr supra).

Tabel 20: Doseringen inhalatietherapieën

	DOSIS PER INHALATIE in microgram	TOTALE DOSIS PER KEER in microgram	FREQUENTIE/DAG
SABA			
Salbutamol	100	200	rescue: 4 tot 6
Terbutaline	500	500	rescue: 4 tot 6
SAMA			
Ipratropium	200 (MDI etc)	400	rescue: 4
	250 (nebulisatie)	250 tot 500	rescue: 4
	500 (nebulisatie)	500	rescue: 4
LABA			
Formoterol	4, 5, 9 of 12	9 of 12	2
Indacaterol	150 of 300	150 of 300	1
Salmeterol	25 (MDI)	50	2
	50 (Discus)	50	2
LAMA			
Tiotropium	18	18	1
ICS			
Beclomethason	50, 100, 250 of 400	50 tot 500	2
Budesonide	200	200 tot 400	2
Fluticason	50, 250 (MDI)	50 tot 500	2
	100, 250,500(Discus)	100 tot 500	2

2.4. Wat is de plaats van pulmonaire rehabilitatie? (trainingsoefeningen, voedingsadviezen, opleiding en vorming, psychosociale tussenkomsten en gedragstherapie)?

2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

a) Definitie

Voor de omschrijving van pulmonaire rehabilitatie (PR) wordt meestal de definitie van de ATS gevolgd. Hierin wordt PR omschreven als “een op evidentie gebaseerde multidisciplinaire en uitgebreide interventie voor patiënten met een chronische luchtwegaandoening, die symptomatisch zijn en vaak verminderde dagelijkse activiteit vertonen” (BTS guideline, p. i 12). Andere organisaties (SPLF, NICE) geven een vergelijkbare definitie van pulmonaire rehabilitatie. OMS gebruikt als term ‘longrevalidatie’.

b) Doel

Pulmonaire rehabilitatie focust op een aantal problemen die mogelijk onvoldoende aangepakt worden door farmacotherapeutische maatregelen. Het gaat om verminderde lichaamsbeweging, sociale isolatie, verandering van gemoedstoestand (inclusief depressie), spieratrofie en gewichtsverlies. PR heeft tot doel de symptomen te verminderen, de levenskwaliteit te verbeteren en de fysieke en emotionele deelname aan activiteiten van het dagelijks leven te verhogen (GOLD).

c) Inhoud

Volgens de SPLF bestaat pulmonaire rehabilitatie idealiter uit:

- 1) lichamelijke oefeningen
- 2) ademhalingsfysiotherapie
- 3) gepersonaliseerde therapeutische educatie
- 4) hulp bij het stoppen met roken
- 5) voedingsadvies
- 6) psychosociale begeleiding.

ATS/ERS voegt daar aan toe:

- 7) outcome assessment
- 8) bevorderen van het langdurig opvolgen van de aanbevelingen van de rehabilitatie.

NICE weerhoudt lichamelijke oefeningen, therapeutische educatie, voedingsadvies en psychologische/gedragmatige interventies (NICE, aanbevelingsgraad A).

d) Indicaties

Volgens BTS/ACPRC en GOLD heeft pulmonaire rehabilitatie nut bij alle patiënten met COPD (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1++, aanbevelingsgraad A; GOLD). SPLF, NICE en OMS preciseren dat pulmonaire rehabilitatie moet voorgesteld worden aan alle patiënten met COPD die onvoldoende ademhalingscapaciteit hebben of die zichzelf functioneel beperkt voelen door de COPD (SPLF; NICE, aanbevelingsgraad D). Het gaat in het bijzonder om patiënten die, ondanks een optimale aanpak van hun aandoening, last hebben van dyspnee of inspanningsintolerantie (SPLF, aanbevelingsgraad G1+) of die door hun gezondheidstoestand minder sociale activiteiten kunnen uitvoeren (SPLF, aanbevelingsgraad G1+).

Inclusie- en exclusiecriteria voor PR

OMS en GOLD stellen voor om de screening op mogelijke indicatie voor (componenten van) pulmonaire rehabilitatie uit te voeren middels enkele inventariserende vragen en bijvoorbeeld middels de MRC-dyspneescore (GOLD, evidence B). Bij patiënten met GOLD stadium 2 is een MRC-score > 2 een behulpzaam instrument om die groep te selecteren die mogelijk het meeste baat heeft bij longrevalidatie (OMS, niveau 4, evidentiegraad D).

De SPLF beveelt verder aan om alle absolute en relatieve contra-indicaties uit te sluiten (voornamelijk cardiovasculair; door NICE gepreciseerd als onstabiele angina pectoris of een recent myocard infarct) (SPLF, aanbevelingsgraad G1+) en om na te gaan in welke mate de patiënt gemotiveerd is. Motivatie is belangrijk en verbetert de therapietrouw aan het PR-programma (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; GOLD). Patiënten moeten verder bewust gemaakt worden van de voordelen van pulmonaire rehabilitatie en het engagement dat nodig is om die te verwerven (NICE, aanbevelingsgraad D). Volgens GOLD is er geen evidentie dat rokers minder baat zouden hebben van een programma van PR, maar algemeen wordt aangenomen dat rokers enkel aan een PR-programma kunnen deelnemen als ze ook instemmen met het volgen van een rookstop-programma. Sommige data lijken er op te wijzen dat rokers minder vaak een programma van PR afwerken dan niet-rokers (GOLD, evidence B). Uit de resultaten van een prospectieve observationele studie bij oudere COPD-patiënten (Di Meo 2008) blijkt dat patiënten met de ergste fysieke beperkingen het meeste nut hebben van een rehabilitatieprogramma. Volgens de auteurs is dit een aanwijzing dat oudere patiënten niet moeten uitgesloten worden van een PR-programma op basis van hun leeftijd of fysieke beperkingen.

Toegankelijkheid

Om de therapietrouw te bevorderen dient PR laagdrempelig aangeboden te worden. NICE beveelt aan om de programma's aan te bieden op uren die geschikt zijn voor de patiënten, in gebouwen die gemakkelijk bereikbaar zijn en toegankelijk zijn voor patiënten met beperkingen (NICE, aanbevelingsgraad D). Plaatsen zouden binnen een redelijke termijn beschikbaar moeten zijn (NICE, aanbevelingsgraad D).

e) Evidentie

In de richtlijnen wordt uitdrukkelijk verwezen naar de evidentie waarop de aanbevelingen in verband met pulmonaire rehabilitatie gebaseerd zijn. In de literatuur werden bijkomend een beperkt aantal reviews en studies gevonden waarin bepaalde aspecten in verband met de effectiviteit van pulmonaire rehabilitatie werden bestudeerd. Een samenvatting van de evidentie wordt hieronder weergegeven.

Dyspnee en inspanningstolerantie

PR leidt tot een vermindering van dyspnee (ATS/ERS; NICE IV en Ia; OMS, niveau 1; GOLD, evidence A).

In een recente RCT (Bianchi 2011) werd aangetoond dat een kort programma van pulmonaire rehabilitatie (4 weken) een effect had op de intensiteit van de dyspnee, maar niet op de kwaliteit ervan (kwalitatieve beoordeling door patiënten).

PR leidt tot een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de functionele en maximale inspanningscapaciteit (ATS/ERS; NICE, Ia; OMS, niveau 1; GOLD, evidence A).

Levenskwaliteit

PR leidt tot een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit / gezondheidstoestand van de patiënt (ATS/ERS; NICE, Ia; OMS, niveau 1; GOLD, evidence A).

De resultaten i.v.m. levenskwaliteit en inspanningscapaciteit werden bevestigd in een review waarbij programma's van pulmonaire rehabilitatie in de thuissituatie vergeleken werden met standaard zorg (Vieira 2010). In een andere review (Moullec 2011) wordt geconcludeerd dat pulmonaire rehabilitatie inderdaad leidt tot verbetering van de levenskwaliteit, maar dat het onduidelijk is hoe dit precies gebeurt en welke componenten van pulmonaire rehabilitatie de grootste meerwaarde hebben. Er werd nog één bijkomende studie gevonden waarin werd aangetoond dat een intensief programma van pulmonaire rehabilitatie (3 weken) leidt tot een verbetering van de inspanningscapaciteit, dyspnee en levenskwaliteit, zowel bij mannen als bij vrouwen, en dat de effecten vergelijkbaar zijn voor patiënten met milde en meer ernstige vormen van COPD (von Leupoldt 2008).

Angst en depressie

PR vermindert angst en depressie geassocieerd met COPD (GOLD, evidence A). In één bijkomende observationele studie werd aangetoond dat een programma van 4 weken, uitgevoerd volgens de ATS/ERS standaarden, leidt tot een vermindering van depressieve symptomen, gemeten op basis van

de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ($p = 0,002$) en tot een reductie van 10,4 % in de prevalentie van depressie ($p = 0,017$) (Bratas 2010).

Ziekteprogressie

Volgens GOLD (evidence B) verbetert PR de overleving.

Volgens ATS/ERS heeft PR geen direct effect op ziekteprogressie gemeten als FEV₁, maar is wel effectief wanneer de term ziekteprogressie breed geïnterpreteerd wordt (inclusief symptomen, inspanningscapaciteit, gezondheidstoestand,...) (ATS/ERS).

In een recente gepaarde studie (Stav 2009) daarentegen werd aangetoond dat bij patiënten die gedurende drie jaar een programma van pulmonaire rehabilitatie volgden de achteruitgang in FEV₁ significant kleiner was dan bij een controlegroep ($p < 0,001$). Inspanningscapaciteit verbeterde al na een korte periode van PR en werd aangehouden gedurende de hele studieperiode ($p < 0,01$). Na drie jaar werd bij de controlegroep een daling in BMI (Body Mass Index) gezien, terwijl er in de groep die PR volgde een lichte stijging werd opgemerkt ($p < 0,05$).

De effecten van PR zijn niet alleen aan inspanningstraining (incl. krachttraining) toe te schrijven maar ook relaxatie-, adem oefeningen en psychotherapie (OMS, niveau 3), en wellicht ook educatie (OMS, niveau 4) draagt hiertoe bij.

Economische evaluatie

Volgens de richtlijnen lijken de gegevens in verband met kosten voor de gezondheidszorg er op te wijzen dat PR kosteneffectief is (ATS/ERS). Er is een trend naar een daling van het aantal dagen hospitalisatie en het totale aantal hospitalisaties voor patiënten met COPD in de jaren volgend op een programma van PR in vergelijking met de voorafgaande jaren (NICE Ia; GOLD, evidence A). Volgens OMS heeft PR een positief effect op de medische consumptie (niveau 1).

De internationale literatuur (voornamelijk uit Canada, Groot-Brittannië en Verenigde Staten) toont consistent aan dat pulmonaire rehabilitatie kosteneffectief is: pulmonaire rehabilitatie is ofwel meer effectief en goedkoper dan gebruikelijke behandeling ofwel kosteneffectief op basis van algemeen aanvaarde drempelwaarden van kosteneffectiviteit (Ruchlin 2001, Nowak 2005, Dal Negro 2008, Golmohammadi 2004, Hodgkin 1990, Molken 1992). De kosteneffectiviteit is het gevolg van de daling in het aantal hospitalisatiedagen (en bijhorende kostenbesparingen) en de verbetering in de kwaliteit van leven van patiënten. De kosteneffectiviteit van pulmonaire rehabilitatie werd aangetoond bij verschillende graden van ernst van COPD. Geen enkele economische evaluatie heeft de meest kosteneffectieve component binnen een pulmonair rehabilitatie programma geïdentificeerd of de kosteneffectiviteit op lange termijn bestudeerd.

Optimale duur van een PR-programma

In een recente systematische review (Beauchamp 2011) werd het effect van de duur van de pulmonaire rehabilitatie op verschillende uitkomstmaten bestudeerd. Hieruit bleek dat langere programma's een gunstiger effect hebben op de kwaliteit van leven. De resultaten voor inspanningscapaciteit zijn minder duidelijk. Volgens deze review kunnen er omwille van het beperkt aantal studies (slechts vijf studies weerhouden) echter geen definitieve conclusies getrokken worden over de optimale duur van een PR-programma.

Een recente longitudinale RCT (Spencer 2010) toonde aan dat bij patiënten met een matige vorm van COPD die gedurende 8 weken een programma van pulmonaire rehabilitatie volgen en die een goede verbetering vertonen van de inspanningscapaciteit en de levenskwaliteit, deze verbeteringen aanhouden tot 12 maanden na de behandeling, indien ze ofwel wekelijks onder supervisie blijven trainen of thuis blijven oefenen (Spencer 2010).

Wat is de plaats van zelfbehandeling?

Wat betreft zelfbehandeling zijn er weinig studies voorhanden. Een studie in Noord-Ierland bestudeerde de kosteneffectiviteit van zelfbehandeling (consultatie met apotheker bestaande uit educatie over COPD en medicatie, het belang van therapietrouw, inhalatietechniek, management van COPD-symptomen via oefeningen en ademhalingstechnieken) in vergelijking met gebruikelijke zorg (Khdour 2011). Zelfbehandeling is meer effectief en goedkoper dan gebruikelijke zorg, en gaat gepaard met

een daling in het aantal ziekenhuisdagen, opname in spoedgevallendienst en consultaties met huisartsen. Welke componenten van het programma het meest bijdragen tot de kosten-effectiviteit werd niet geëvalueerd. Deze studie rekruteerde patiënten uit één centrum en de resultaten kunnen niet zomaar gegeneraliseerd worden. Een bijkomende beperking is dat enkel de geneesmiddelenkosten van de behandeling van opstoten werd gemeten.

We bespreken achtereenvolgens de verschillende **componenten van een pulmonair rehabilitatieprogramma** die in de literatuurstudie werden aangehaald: fysieke training, educatie, psychosociale en gedragsmatige interventies en voedingsadvies.

2.4.1.1. Fysieke training

In 2009 publiceerde de British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Group aanbevelingen i.v.m. fysiotherapie voor volwassen patiënten met luchtwegaandoeningen. Een deel van deze aanbevelingen handelt over de aanpak van COPD. Specifiek met betrekking tot pulmonaire rehabilitatie vermeldt de richtlijn dat:

- een PR-programma oefeningen moet bevatten om de spieren van het bewegingsstelsel te trainen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1++, aanbevelingsgraad A)
- een PR-programma oefeningen moet bevatten om de kracht van de onderste en bovenste ledematen te trainen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1++, aanbevelingsgraad A)

Deze aanbevelingen zijn ook opgenomen in de documenten van OMS en SPLF, en worden daar verder gepreciseerd:

- In het kader van PR moet een training van de onderste ledematen gerealiseerd worden (SPLF, aanbevelingsgraad G1+).
- Er moet voorgesteld worden om zowel te trainen op uithouding als op kracht (SPLF, aanbevelingsgraad G2+).
- De trainingsintensiteit van patiënten met COPD wordt bepaald aan de hand van de fysieke conditie van de patiënt en de haalbaarheid en veiligheid van de trainingsintensiteit. Voor patiënten die hoogintensieve duurtraining verdragen kan deze vorm van training in aanmerking komen (OMS).
- Er zijn geen preferentiële trainingsmodaliteiten, maar er wordt aanbevolen om te trainen op 50 tot 80% van de maximale aerobe kracht of op het vooropgestelde hartritme, met een duur van 30 tot 45 minuten per sessie, 3 tot 5 keer per week, voor een totaal van 12 tot 30 sessies (SPLF, OMS).
- Indien het trainingsdoel of maximale effect is behaald, kan waarschijnlijk met een lagere frequentie (2 maal per week) worden volstaan om het effect te behouden, mits de intensiteit op peil blijft (OMS).
- Bij het bepalen van de programmaduur moet rekening gehouden worden met de behandeldoelen, de specifieke patiëntkenmerken en met kosteneffectiviteit. Een programmaduur van 8-12 weken met minimaal 3 sessies per week (totaal minimaal 24 sessies) lijkt minimaal noodzakelijk voor een goed resultaat (OMS).
- Bij patiënten die hoogintensieve training (>70% maximaal vermogen) als oncomfortabel ervaren, het slecht verdragen of bij wie het als riskant wordt beschouwd, kan laagintensieve duurtraining in aanmerking komen en/of (aanvullende) intervaltraining en/of weerstandstraining overwogen worden (OMS).
- Intervaltraining is te overwegen ter verbetering van het inspanningsvermogen van COPD-patiënten, met name bij die patiënten bij wie duurtraining niet haalbaar blijkt (OMS).
- De kracht van de training moet aangepast worden aan de vooruitgang van de patiënt (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS), door de weerstand te gebruiken waarbij de hartfrequentie behouden blijft op het vooropgestelde niveau (SPLF) of op grond van het gevoel van dyspnee of inspanning (Borgscore 5-6 / 10) (OMS).
- Weerstandstraining van de beenspieren kan op proef, als aanvulling of alternatieve training overwogen worden bij patiënten bij wie de spierkracht duidelijk verlaagd is en bij wie ADL-activiteiten, waarbij de spiergroep betroffen is, problemen opleveren, en bij patiënten wier ventilatoire beperking duurtraining vrijwel onmogelijk maakt (OMS).

- Bij patiënten met ernstige inspanningsintolerantie, of na een exacerbatie of een verblijf op een reanimatie-afdeling, kan elektrostimulatie van de onderste ledematen voorgesteld worden (SPLF, aanbevelingsgraad G2+).
- Er wordt voorgesteld om aan de training van de onderste ledematen, een training van de bovenste ledematen toe te voegen (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS).

De evidentie voor de aanbevelingen i.v.m. inspanningstraining kan als volgt worden samengevat:

- Geïsoleerde inspanningstraining, in aanvulling op de standaard (medicamenteuze) behandeling, leidt bij oudere COPD-patiënten (gemiddeld 65 jaar), met gemiddeld een GOLD stadium III (FEV_1 1,06 l, 44% voorspeld):
 - tot verbetering van het inspanningsvermogen (OMS, niveau 1)
 - waarschijnlijk tot vermindering van dyspneeklachten (OMS, niveau 2)
 - mogelijk tot verbetering van kwaliteit van leven (OMS, niveau 3).
 - De effecten van geïsoleerde inspanningstraining op kwaliteit van leven lijken geringer dan van multicomponent longrevalidatie (OMS, niveau 1).
 - Er zijn aanwijzingen dat een hogere trainingsintensiteit tot een grotere verbetering in inspanningsvermogen leidt dan een lagere intensiteit bij patiënten met matig COPD (gemiddeld GOLD II) (OMS, niveau 2).
 - Patiënten met ernstig COPD (gemiddeld GOLD III) zijn vaak niet in staat een hoge trainingsintensiteit te bereiken bij duurtraining (OMS, niveau 3).
 - Middels laagintensieve trainingsprogramma's (50-60% van maximaal vermogen) kunnen bij patiënten met matig en ernstig COPD (GOLD II en III) ook relevante verbeteringen worden verkregen, zoals verbetering van dyspnee en kwaliteit van leven (OMS, niveau 2).
 - De relatieve effecten van verschillende trainingsfrequenties zijn niet goed onderzocht; meestal wordt 3 maal per week getraind (OMS, niveau 2).
 - De minimale trainingsduur is 6 weken; het is aangetoond dat een langere duur van een trainingsprogramma (tot een trainingsduur van 18 maanden) tot grotere trainingsresultaten leidt bij patiënten met COPD (OMS, niveau 1; GOLD, evidence B). Bij patiënten met een $FEV_1 < 35\%$ is een trainingsprogramma van minder dan 6 maanden (mogelijk) suboptimaal (OMS, niveau 1).
 - Na longrevalidatie blijven effecten (hoewel afnemend in grootte) op inspanningsvermogen en kwaliteit van leven tot 12 (OMS, niveau 1) of 18 maanden (OMS, niveau 3) aantoonbaar.
 - Intervaltraining leidt bij COPD-patiënten (gemiddeld GOLD III):
 - tot verbetering van het inspanningsvermogen (OMS, niveau 2)
 - tot verbetering van dyspnee (OMS, niveau 2)
 - mogelijk tot verbetering van kwaliteit van leven (OMS, niveau 3)
- Deze effecten zijn vergelijkbaar met die van duurtraining (OMS, niveau 3).
- Middels weerstandstraining is de spierkracht bij COPD-patiënten te vergroten wat kan resulteren in een toegenomen loopafstand (OMS, niveau 2).
 - De effecten van weerstandstraining op dyspnee en kwaliteit van leven zijn vergelijkbaar met die van duurtraining (OMS, niveau 2).
 - Training van de bovenste extremiteiten doet bij COPD-patiënten de kracht en uithoudingsvermogen ervan toenemen (OMS, niveau 2)

De richtlijn van de BTS bevat naast de expliciete bepalingen over pulmonaire rehabilitatie een hele reeks aanbevelingen in verband met houding, hulpmiddelen bij het stappen, ademhalingstechnieken, aanpak van angst en paniek, praktijkoefeningen, training van de ademhalingspijpen, technieken om de luchtwegen vrij te maken en training van de bekkenbodemspieren. Een deel van deze aanbevelingen wordt ook vermeld in andere richtlijnen (SPLF, NICE, OMS, GOLD), al dan niet onder de hoofding 'pulmonaire rehabilitatie'.

2.4.1.2. Educatie

Hoewel algemeen wordt aangenomen dat educatie een essentieel onderdeel is in de zorg voor elke chronische aandoening, is de rol van educatie in COPD niet goed bestudeerd (GOLD).

Volgens OMS en GOLD moet een educatieprogramma gericht zijn op volgende pijlers: het verstrekken van noodzakelijke kennis, het aanleren van noodzakelijke vaardigheden, het verstrekken van concrete richtlijnen voor het zelfstandig bijstellen van therapie of veranderen van gedrag, technieken en methodieken gericht op gedragsverandering (waaronder rookstop), het bevorderen van een actieve zelfverantwoordelijke houding bij de patiënt, advies over wanneer hulp te zoeken en discussies over het levenseinde. Uit deze omschrijvingen blijkt dat OMS en GOLD met 'educatie' en 'zelfmanagement' eerder het geheel van activiteiten die deel uitmaken van pulmonaire rehabilitatie beogen dan enkel educatie.

Het is aanbevolen om een therapeutisch educatieprogramma op te stellen dat integraal deel uit maakt van de pulmonaire rehabilitatie (SPLF, aanbevelingsgraad G2+), en bij uitbreiding van alle aspecten van de zorg voor COPD-patiënten (GOLD). Educatieve boodschappen kunnen plaats vinden in velerlei settings, en moeten deel uit maken van elke consultatie, van bij de diagnose over de follow-up (GOLD).

Studies hebben aangetoond dat educatie alleen geen verbetering geeft van de bewegingsprestaties of de longfunctie (GOLD, evidence B), maar een rol kan spelen in het verbeteren van de vaardigheden, de mogelijkheden om met de ziekte om te gaan, en de gezondheidstoestand.

Patiënteneducatie in verband met rookstop heeft de grootste impact op het verloop van de ziekte (GOLD, evidence A; zie deel 3). Educatie verbetert ook de respons op exacerbaties (GOLD, evidence A). Vroegtijdige discussies over de aanpak bij het levenseinde kunnen verder leiden tot een beter begrip en effectieve therapeutische beslissingen bij het levenseinde (GOLD, evidence B).

Er zijn verschillende vormen van educatie mogelijk, gaande van het meegeven van folders over informatieve sessies tot workshops waarin patiënten vaardigheden trainen. Educatie blijkt meest effectief wanneer het interactief is en plaats vindt in kleine groepjes (GOLD, evidence B).

Het aantal concrete aanbevelingen i.v.m. educatie is eerder beperkt:

Het is aanbevolen om gebruik te maken van een diagnostische tool om de educatieve noden in kaart te brengen (SPLF, aanbevelingsgraad G2+). In de praktijk zal het meestal gaan om volgende thema's: kennis van de aandoening, basisbehandeling, behandeling bij opstoten, vroege aanwijzingen van een decompensatie, rookstop, aanpak van dyspnee en fysieke activiteiten (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; GOLD). SPLF voegt er nog seksualiteit aan toe; volgens GOLD moet ook de aanpak bij het levenseinde tot de topics behoren.

2.4.1.3. Psychosociale en gedragsmatige interventies

Bij patiënten met COPD is de kwaliteit van leven verminderd in vergelijking met de algemene populatie. Deze verminderde kwaliteit van leven manifesteert zich met name ten aanzien van functionele beperkingen in het dagelijks leven, gevolgd door het psychisch welbevinden en sociaal functioneren (OMS, niveau 2, evidentiegraad B-D).

Geen enkele bekende determinant is sterk genoeg om de mate van de kwaliteit van leven bij patiënten met COPD voldoende te verklaren. De aanwezigheid van co-morbiditeit heeft een belangrijke invloed (OMS, niveau 2, evidentiegraad B).

Bij patiënten met ernstig COPD komt depressie en angst vaker voor dan bij de controlegroep zonder COPD. Bij licht en matig COPD zijn hiervoor geen aanwijzingen (OMS, niveau 3, evidentiegraad B).

Het is aanbevolen om als onderdeel van een programma van PR gespreksgroepen voor te stellen of cognitieve/gedragsmatige technieken met als doel het psychisch lijden van patiënten, en indirect van hun omgeving, te verminderen (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS, niveau 2-3, evidentiegraad B). Volgens OMS is het wenselijk om dit ook aan te bieden aan patiënten met minder ernstig COPD (GOLD I en II) (OMS, niveau 3, evidentiegraad C).

Bij (psychosociale) zorg voor de COPD-patiënt moet ook de partner (of sociaal netwerk) betrokken worden en moet rekening worden gehouden met coping en ondersteuning vanuit het sociale netwerk (OMS).

COPD-patiënten met psychiatrische problematiek, zoals depressie en angststoornissen, moeten hiervoor worden behandeld, hetzij door de arts zelf, hetzij na verwijzing naar een psycholoog of psychiater (OMS). Een behandeling met antidepressiva moet voorgesteld worden bij bevestiging van de diagnose van depressie (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS, niveau 2-3).

De mogelijkheid voor een behandeling met antidepressiva moet ook bij andere COPD-patiënten met psychische problemen geëvalueerd worden (SPLF, aanbevelingsgraad G1+; OMS, niveau 2-3).

2.4.1.4. Voedingsadvies

Het voorkomen van een verminderde voedingstoestand bij COPD patiënten met $FEV_1 > 80\%$ voorspeld (GOLD I) is 6,5%; bij patiënten met GOLD II is dat 10,5% en bij $FEV_1 < 50\%$ (GOLD III-IV) is dat 13% (OMS, niveau 2, evidentiegraad B).

Een verminderde voedingstoestand bij patiënten met matig, ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD II – IV) is negatief geassocieerd met kwaliteit van leven, algeheel functioneren en geeft een verhoogd risico op heropname voor COPD (OMS). Bij ernstig COPD GOLD III is er een statistisch significant licht verhoogde kans op sterfte (OMS). Bij personen met minder ernstig COPD is deze relatie niet aangetoond (OMS). Een significante reductie in BMI is een onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit in COPD-patiënten (GOLD, evidence A). Verlies van gewicht (> 3 eenheden BMI) is geassocieerd met een verhoogde kans op overlijden bij zowel personen met als zonder COPD (OMS, niveau 2, evidentiegraad B).

Voor de beoordeling van de voedingstoestand van patiënten met COPD is bepaling van de BMI en het gewichtsverloop noodzakelijk. Bij een $BMI \leq 21$ en/of ongewenst gewichtsverlies van $> 10\%$ in 6 maanden of $> 5\%$ in 1 maand (na uitsluiting van andere oorzaken) of bij COPD stadium GOLD II-IV is bepaling van de lichaamssamenstelling geïndiceerd (OMS, niveau 2, evidentiegraad B-D).

Bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD III-IV) en behoud van lichaamsgewicht, die beperkingen in hun dagelijks functioneren ervaren, kan verdere diagnostiek naar de lichaamssamenstelling overwogen worden (OMS, niveau 2, evidentiegraad B).

Het doorlopen van een trainingsprogramma impliceert dat systematisch de voedingsinname verhoogd wordt, zeker bij ondervoeding (bij $BMI < 21$, bij gewichtsverlies van $> 10\%$ gedurende de laatste 6 maanden of wanneer de vetvrije massa index $< 25^e$ percentiel) (SPLF, aanbevelingsgraad G1+; OMS).

Bij ondervoede patiënten is het aanbevolen om orale supplementen en inspanningstraining te combineren, omdat dit leidt tot toename van het gewicht en van de spiermassa (SPLF, aanbevelingsgraad G1+; OMS).

Er moet niet gezocht worden naar manieren om patiënten met COPD te laten vermageren (SPLF, aanbevelingsgraad G1-). Stabilisatie van het gewicht bij patiënten met matig of ernstig COPD en $BMI \geq 25$ heeft immers een gunstig effect op de overleving. Dieetinterventie is pas geïndiceerd indien andere medische redenen gewichtsreductie vereisen (OMS).

Indien dieetinterventie geïndiceerd is bij COPD-patiënten met $BMI > 30$, is de behandeling gericht op gewichtsvermindering met behoud van spiermassa door het intensiveren van lichamelijke inspanning en een adequate inname van eiwitten en energie (OMS).

Samengevat

Pulmonaire rehabilitatie in het algemeen

Elementen van pulmonaire rehabilitatie (PR) waar de meeste richtlijnen het over eens zijn, zijn:

- (1) fysieke training,
- (2) gepersonaliseerde therapeutische educatie en hulp bij rookstop,
- (3) psychosociale begeleiding,
- (4) voedingsadvies.

Sommige richtlijnen (o.a. GOLD) ondersteunen PR voor alle patiënten, terwijl de meeste andere richtlijnen PR voorbehouden voor alle patiënten met onvoldoende ademhalingscapaciteit of functionele beperkingen. Rookstop is een belangrijk aandachtspunt, alsook de motivatie van de patiënt.

Wat mag de patiënt verwachten qua resultaat?

- Er bestaat sterke evidentie voor het verminderen van de dyspnee met PR. Volgens recente literatuur kan het effect al na enkele weken optreden. De inspanningscapaciteit en de levenskwaliteit verbeteren.
- Stemmingsstoornissen (angst en depressie) verbeteren onder invloed van PR.
- De achteruitgang van respiratoire parameters (FEV_1) gaat minder snel met PR.
- PR is kosten-effectief.
- De resultaten van langdurige PR houden tot 12 maanden aan na stoppen van het programma.

2.4.2. Wat zegt de deskundige?

2.4.2.1. Wat is ademhalingsrevalidatie?

Er is geen consensus over de definitie van pulmonaire rehabilitatie.

Er bestaan verschillende definities van longrevalidatie. Ze zijn redelijk complex en dit verklaart waarschijnlijk waarom er in de medische en paramedische gemeenschap geen duidelijk beeld is over wat ademhalingsrevalidatie juist is. Om deze definitie te verduidelijken, is het nuttig om een antwoord te geven op volgende vragen die hier beperkt worden tot de context van COPD.

2.4.2.1.1. Voor wie is ademhalingsrevalidatie bedoeld?

Voor patiënten die symptomatisch blijven of die door COPD beperkingen ondervinden bij hun dagelijkse activiteiten ondanks een optimale medicamenteuze behandeling.

2.4.2.1.2. Waarom kunnen deze patiënten symptomatisch blijven ondanks een optimale medicamenteuze behandeling?

De farmacologische behandeling kan de anatomisch-pathologische afwijkingen niet doen verdwijnen die gepaard gaan met COPD en die deze symptomen veroorzaken; bovendien worden de symptomen van de patiënten ook veroorzaakt door talrijke andere belangrijke factoren. Dit geldt vooral voor het belangrijkste symptoom van COPD, nl. dyspnee. We doelen daarbij vooral op verlies van lichamelijke conditie die bij de meeste patiënten optreedt vanaf de vroege ziektestadia, sarcopenie (verlies aan spiermassa), angstgevoelens en depressie.

Niettegenstaande deze factoren een belangrijk aandeel hebben in het ontstaan van de symptomen bij COPD-patiënten, moet toch worden benadrukt dat de basisvoorwaarde voor het instellen van een ademhalingsrevalidatieprogramma een optimalisering is van de farmacologische behandeling. Hierdoor wordt een hogere trainingsintensiteit mogelijk en kan de training dus grotere lichamelijke effecten opleveren.

2.4.2.1.3. Wat zijn de doelstellingen en middelen voor ademhalingsrevalidatie in deze context?

Empowerment

Het doel van ademhalingsrevalidatie is het verminderen van de symptomen die worden veroorzaakt door COPD, en vooral dan dyspnee, om zo de levenskwaliteit en het sociale leven van de patiënten te verbeteren. Verder wil ademhalingsrevalidatie de patiënt opnieuw een centrale rol laten spelen bij de behandeling van zijn ziekte, en ervoor zorgen dat hij meer onafhankelijk is bij zijn dagelijkse activiteiten en minder afhankelijk van gezondheidszorgverleners en dure medische hulpmiddelen.

Multidisciplinair → aangepaste aanpak

Dit wordt gerealiseerd door een gepersonaliseerde multidisciplinaire benadering in functie van een initiële evaluatie die toelaat om de elementen te identificeren die bijdragen tot het ontstaan van de symptomen en die aangepast kunnen worden behandeld. Dit omvat altijd een trainingsprogramma aan de hand van oefeningen, een educatieprogramma om spaarzaam te leren omgaan met beweging en energie, voedingsadviezen. Tevens wordt benadrukt hoe belangrijk stoppen met roken is, evenals de medicamenteuze behandelingen die elders worden behandeld. Indien nodig kunnen ook voedingsadviezen, een psychologische benadering en materiële hulpmiddelen voor het wandelen aan het programma worden toegevoegd.

2.4.2.2. Indicaties

De doelpopulatie die wordt aangehaald in de verschillende aanbevelingen uitgaande van de hierboven vermelde nationale of internationale organisaties (patiënten die symptomatisch blijven, of die door COPD beperkingen ondervinden bij hun dagelijkse activiteiten ondanks een optimale medicamenteuze behandeling), is potentieel enorm. Gewoonlijk wordt ervan uitgegaan dat in België meer dan 500.000 patiënten lijden aan COPD.

Bovendien mogen noch de leeftijd, noch de ernst van de ziekte of van de respiratoire handicap, noch het al dan niet roken van de patiënt worden gehanteerd als selectiecriteria. Voor rokende patiënten moet in het kader van een ademhalingsrevalidatieprogramma hulp bij rookstop worden geboden.

Hoewel niet alle COPD-patiënten symptomatisch zijn of beperkingen ondervinden door hun ziekte ondanks een optimale behandeling, is het toch duidelijk dat er een zeer grote behoefte is aan ademhalingsrevalidatie. Het is de mening van de deskundige dat in het kader van een beperkt aanbod en beperkte budgetten de voorkeur moet worden gegeven aan een geleidelijke aanpak gebaseerd op de ernst van de respiratoire handicap. Dit wordt besproken in paragraaf 2.4.2.9.

Belangrijke drempels zijn afstand en intrinsieke motivatie.

De motivatie van de patiënt is belangrijk en de deskundige weet uit ervaring dat het gebrek aan motivatie en het feit dat dit buitenshuis plaatsgrijpt, de twee voornaamste struikelstenen zijn bij het inschrijven in een ademhalingsrevalidatieprogramma.

2.4.2.3. Effecten van een revalidatieprogramma (Nici 2006, Ries 2007, National Clinical Guideline Centre 2010)

Aangetoond werd dat een revalidatieprogramma helpt om:

- dyspnee bij inspanning en bij dagelijkse activiteiten te verminderen.
- de inspanningstolerantie en – capaciteit te verbeteren, ongeacht of dit wordt gemeten aan de hand van een maximale inspanningstest, een uithoudingstest of een looptest.
- de levenskwaliteit te verbeteren door het verminderen van dyspnee, het gevoel van vermoeidheid, de emotionele gevolgen van de ziekte, het niveau van activiteit.

Deze effecten werden aangetoond door verschillende gerandomiseerde en gecontroleerde studies.

Gerandomiseerde gecontroleerde studies toonden een inconsistent effect aan op de daling van het aantal dagen hospitalisatie. Er kon geen formeel gunstig effect op de overleving worden aangetoond

hoewel aangetoond is dat een longrevalidatieprogramma de BODE-index verbetert. Dit is een indicator voor het mortaliteitsrisico bij COPD. Uit een recente meta-analyse blijkt dat wanneer een revalidatieprogramma wordt gestart na een hospitalisatie voor een COPD-opstoot, de waarschijnlijkheid van een nieuwe opname vermindert en de overleving verbetert. (Puhan 2011).

Tevens moet ook benadrukt worden dat het effect op dyspnee, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit van een ademhalingsrevalidatieprogramma superieur is aan een behandeling met langwerkende bronchodilatoren.

In het kader van het Britse gezondheidszorgsysteem werd trouwens aangetoond dat een ademhalingsrevalidatieprogramma een gunstige kosten-batenverhouding had (Griffiths 2001). In België toonde een analyse die werd uitgevoerd in het kader van de conventie longrevalidatie eveneens een zeer gunstige kosten-batenverhouding aan (Decramer 2003).

2.4.2.4. Welke zijn de noodzakelijke bestanddelen van een longrevalidatieprogramma? (Nici 2006, Ries 2007, National Clinical Guideline Centre 2010)

De noodzakelijke bestanddelen van een longrevalidatieprogramma zijn:

1) trainingsprogramma aan de hand van oefeningen, 2) educatie, 3) voeding, 4) psychosociaal, 5) ergotherapie.

2.4.2.4.1. Trainingsprogramma

Een trainingsprogramma aan de hand van oefeningen moet deel uitmaken van elk ademhalingsrevalidatieprogramma. Alle aanbevelingen hierover bevestigen dit, en dit wordt ondersteund door talrijke studies.

Het trainingsprogramma aan de hand van oefeningen kan verschillende modaliteiten omvatten.

2.4.2.4.1.1. Duurtraining van de skeletspieren

Duurtraining: Duurtraining van skeletspieren moet uit 30 tot 40 minuten effectieve oefeningen per sessie bestaan, met in totaal 3 sessies per week. Deze oefeningen kunnen worden uitgevoerd op een cyclo-ergometer of op een loopband. In de jaren 90 werd een hoge intensiteit (60-80% van de maximale belasting verkregen bij de incrementele inspanningstest) aanbevolen op basis van studies die een groter fysiologisch effect aantoonde met deze intensiteiten dan met een laagintensief trainingsprogramma. Onder fysiologisch effect verstaat men vooral de vermindering van melkzuuracidose en ventilatie bij inspanning. Andere onderzoeken toonden echter aan dat voor veel patiënten een hoge intensiteit moeilijk te bereiken was en dat training met een lagere intensiteit ook een zeer gunstig effect had op de verbetering van de inspanningscapaciteit en –tolerantie en van de levenskwaliteit. Omdat de algemene rationale is dat hoe sterker het fysiologische effect is, des te beter de doelstellingen van het revalidatieprogramma zullen worden bereikt, wordt dus aanbevolen om de patiënt aan een zo hoog mogelijke intensiteit te laten trainen (Nici 2006).

Intervaltraining: Bij patiënten die sterk kortademig zijn, is het vaak onmogelijk om gedurende 30 minuten ononderbroken te trainen. Intervaltraining (korte oefenperioden met een redelijk hoge intensiteit onderbroken door rustperioden of een periode met minder intensieve oefeningen) kan in dat geval een interessant alternatief zijn om de doelstellingen op het vlak van trainingsduur te bereiken dank zij een betere tolerantie, met vergelijkbare resultaten op het vlak van therapeutische doelstellingen zoals werd aangetoond in een recente meta-analyse (Beauchamp 2010).

2.4.2.4.1.2. Krachttraining van de skeletspieren

Krachttraining (strength training in het Engels) van de skeletspieren kan aanvullend zijn op duurtraining. Krachttraining op zich kan de kracht en de massa van de getrainde spiergroepen verbeteren. Het effect op dyspnee, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit is echter inconsistent en minder groot dan bij duurtraining. Krachttraining lijkt dus niet erg nuttig als enige strategie voor spiertraining en ademhalingsrevalidatie, maar kan eerder worden gezien als een aanvulling op duurtraining, ook al tonen studies die het effect van deze strategie vergelijken met duurtraining op zich slechts weinig gunstige effecten op dyspnee, levenskwaliteit of uithoudingsvermogen. Op te merken valt dat de patiënten die aan deze studies deelnamen niet werden geselecteerd op basis van spierzwakte.

Een logische strategie is krachttraining gecombineerd met een duurtraining bij patiënten met spierzwakte. In een COPD-populatie is er een hoge prevalentie van zwakte van de quadriceps en dit neemt noch toe naarmate de ernst van de ziekte toeneemt. Bij patiënten die aan zeer ernstige COPD lijden (GOLD stadium IV) kan dat 40% bedragen. Bij COPD-patiënten hangt de kracht van de quadriceps overigens sterk samen met de inspanningscapaciteit. Bij patiënten die sterk kortademig zijn en die daardoor de klassieke doelstellingen van duurtraining niet kunnen behalen, kan door middel van krachttraining een effect worden bereikt met minder ademhalingsstress en dyspnee. Krachttraining van een spiergroep omvat over het algemeen 2 tot 3 reeksen van 6 tot 12 repetities aan een intensiteit die overeenstemt met 50-80% van de maximale repetitie (1 MR).

2.4.2.4.1.3. Training van de spieren van de bovenste ledematen

Training van de spieren van de bovenste ledematen en vooral van de schoudergordel wordt eveneens voorgesteld als aanvulling op de training van de skeletspieren in sommige longrevalidatieprogramma's. Veel COPD-patiënten klagen over ernstige dyspnee bij activiteiten waarbij de bovenste ledematen betrokken zijn. Aangetoond werd dat training van de bovenste ledematen toelaat om de dyspnee en de ademhalingsbehoeften tijdens dit soort activiteiten te verminderen.

2.4.2.4.1.4. Training van de ademhalingsspieren

Training van de ademhalingsspieren kan ook nuttig zijn in het ademhalingsrevalidatieprogramma van sommige patiënten. Deze training moet worden beschouwd als een aanvulling op de training van de skeletspieren. Wat dit betreft toonde een recente systematische review aan dat training van de ademhalingsspieren toelaat om hun kracht en uithoudingsvermogen te verbeteren. Er werd echter geen duidelijk effect aangetoond op dyspnee, hoewel toch een zekere vermindering ervan wordt waargenomen. De auteurs van deze systematische review komen ook tot het besluit dat er belangrijke argumenten zijn die erop wijzen dat krachttraining van de ademhalingsspieren nuttig kan zijn voor COPD-patiënten die omwille van ventilatiefactoren eerder beperkt zijn op het vlak van training en die zwakke ademhalingsspieren hebben (Gosselink 2011). De mening van de deskundige is dat training van de ademhalingsspieren waarschijnlijk nuttig is bij patiënten met zwakte van de ademhalingsspieren waarin naast een mechanisch probleem gerelateerd aan longemfyseem (uitrekking van de longen) nog andere oorzakelijke factoren meespelen; het meest karikaturale voorbeeld hiervan is steroïdmyopathie.

2.4.2.4.1.5. Training bij patiënten met een zeer ernstige ziekte of dyspnee

Zoals al vermeld, kunnen patiënten met een zeer ernstige ziekte moeilijkheden ondervinden om de doelstellingen te behalen van duurtraining, zowel wat de duur per sessie als de intensiteit betreft.

Over het algemeen kan de toediening van zuurstof tijdens deze sessies toelaten om dyspnee te verminderen en de opgelegde belasting te verhogen. Dit geldt trouwens ook voor patiënten die lijden aan een minder ernstige vorm van de ziekte en het is aan te raden om patiënten te laten trainen onder zuurstoftoediening van zodra ze desaturatie ondervinden bij inspanning. Sommigen bevelen zelfs aan om systematisch zuurstoftherapie te gebruiken tijdens de trainingssessies ook wanneer er geen duidelijke desaturatie optreedt bij inspanning, hoewel de gegevens die deze houding ondersteunen van een mindere kwaliteit zijn.

Zoals ook al eerder vermeld gaat intervaltraining en krachttraining gepaard met minder ademhalingsstress dan klassieke duurtraining en leveren ze resultaten op die hiermee vergelijkbaar zijn.

Andere technieken werden voorgesteld om dyspnee te verminderen en training met een voldoende hoge intensiteit mogelijk te maken, zoals niet-invasieve beademing of training onder een gasmengsel dat helium bevat (Heliox) waarvan de geringe dichtheid het mogelijk maakt om het werk van ademhalingsspieren te verminderen. Deze technieken zijn echter moeilijk in de praktijk te brengen want ze vragen gespecialiseerd personeel en zijn erg duur. Volgens de deskundige kunnen ze momenteel niet gerechtvaardigd worden; een uitzondering hierop zou ademhalingsrevalidatie kunnen zijn van patiënten die op een longtransplantatie wachten.

Recent werd ook versterking van de skeletspieren door elektrostimulatie voorgesteld als aanvulling op een ademhalingsrevalidatieprogramma. De deskundige is echter van mening dat deze modaliteit slechts moet worden voorzien in bijzondere gevallen. Zelfs al werd aangetoond dat dit een positief effect heeft op de spierkracht, dan nog blijft het hoofdoel van het programma toch patiënten in hun

dagelijks leven meer lichamelijke activiteiten te laten uitvoeren en hiervan mag niet worden afgeweken. Deze therapeutische modaliteit kan echter wel worden overwogen in het kader van een vroege behandeling van patiënten die opgenomen zijn in intensive care voor een exacerbatie van hun aandoening.

Algemeen genomen is een trainingsprogramma aan de hand van oefeningen dus de hoeksteen voor elk ademhalingsrevalidatieprogramma; het omvat minstens een duurtraining van de skeletspieren, maar ook andere modaliteiten kunnen worden gebruikt, vooral bij meer ernstig zieke patiënten. Zowel de keuze van de trainingsmodaliteiten als de intensiteit ervan gebeurt op basis van een balans die wordt opgemaakt voorafgaandelijk aan het ademhalingsrevalidatieprogramma, en geanalyseerd door een longarts die deskundig is op dit gebied.

2.4.2.4.2. Educatie

Educatie van de patiënt maakt integraal deel uit van elk revalidatieprogramma. Wisselwerking met medische of paramedische specialisten die deskundig zijn op dit gebied tijdens de sessies zal er meestal voor zorgen dat de patiënt beter geïnformeerd is over zijn aandoening, over het belang van de verschillende behandelingen, maar ook over de manier waarop moet worden gereageerd op onaangename situaties waarmee een patiënt kan worden geconfronteerd door zijn ziekte (bijvoorbeeld exacerbaties, acute dyspnee). Deze wisselwerking zal des te nuttiger zijn wanneer de betrokken zorgverleners de problematiek zelf ook goed kennen.

Gestructureerde educatieve sessies voor de patiënt worden evenwel meestal geïntegreerd in ademhalingsrevalidatieprogramma's. Hierdoor is het echter vaak moeilijk om het effect te evalueren van de component « educatie » in een ademhalingsrevalidatieprogramma (Ries 2007). Er wordt echter steeds meer op aangedrongen om van didactische informatieve sessies over te schakelen op sessies die de patiënt toelaten om autonoom het hoofd te bieden aan de ups en downs van zijn ziekte (« self-management » in het Engels) (Nici 2006), waarvoor een gepersonaliseerde aanpak noodzakelijk is.

2.4.2.4.3. Interventies op het vlak van voeding

Men stelt vaak nutritionele onregelmatigheden vast bij patiënten met COPD. Zo ziet men vaak een lichaamsgewicht dat onder de norm ligt; dit stelt men vast bij minstens 30% van de patiënten met matige tot ernstige COPD (GOLD stadia II en III). Het verlies aan spiermassa komt vaak voor bij deze patiënten, hoewel het niet tot hen beperkt is; het meten van de lichaamsgewicht-index (BMI) is dus een gebrekkige weerspiegeling van de spiermassa van de COPD-patiënten. De nutritionele toestand kan op die manier bijdragen tot inspanningsintolerantie en dyspnee bij COPD-patiënten. Bovendien weet men dat een lage BMI, evenals gewichtsverlies, elementen zijn die samenhangen met een verhoogde mortaliteit bij COPD-patiënten. Gewichtstoename bij COPD-patiënten wordt daarentegen in verband gebracht met een verbeterde levensexpectantie. Naast het feit dat men moet rekening houden met de calorische behoeften die samenhangen met de oefeningen uit de ademhalingsrevalidatieprogramma's, is het dus redelijk om ook voedingsadviezen op te nemen in deze programma's. Een systematische review van gerandomiseerde studies die nutritionele interventies bij COPD onderzocht, kon echter geen voordelen aantonen van deze interventies (Ferreira 2001). Het lijkt echter redelijk om voorafgaand aan een ademhalingsrevalidatieprogramma eerst de nutritionele toestand van de patiënten te evalueren teneinde in functie daarvan, en van het energieverbruik tijdens de lichaamsoefeningen, de voedingsadviezen aan te passen. Bijzondere aandacht moet worden geschonken aan ondervoede patiënten of patiënten die een niet gewenst gewichtsverlies hebben.

2.4.2.4.4. Psychosociale interventies

COPD-patiënten melden vaak een toestand van psychologische ontredde. Symptomen van angst en depressie komen vaak voor. Net zoals voor de educatieve component, is het vooral op het vlak van methodologie niet gemakkelijk om het effect te evalueren van interventies met als doel de angst en depressie bij COPD-patiënten te behandelen. Een gedragsmatige behandeling is inderdaad vaak impliciet opgenomen in elk ademhalingsrevalidatieprogramma. Ademhalingsrevalidatieprogramma's zonder psychologische tussenkomsten op zich kunnen bovendien ook de symptomen van angst en

depressie bij patiënten verbeteren. Net als bij educatie lijkt een geïsoleerde psychologische behandeling onvoldoende om een duidelijk effect te bekomen. Daarentegen kan cognitieve gedragstherapie bijdragen tot gedragswijzigingen wat kan helpen om de effecten van het ademhalingsrevalidatieprogramma te versterken en te verlengen (Ries 2007).

Tevens wordt benadrukt dat deelname aan een ademhalingsrevalidatieprogramma in een gespecialiseerd centrum de patiënten toelaat om andere patiënten te ontmoeten met vergelijkbare ervaringen. Dit kan hen helpen bij het doorbreken van hun sociaal isolement dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van depressieve symptomen.

2.4.2.4.5. Ergotherapie

In de conventie « ademhalingsrevalidatie » van het RIZIV, die momenteel beperkt is tot 4 centra in België, is de tussenkomst van een ergotherapeut voorzien in elk ademhalingsrevalidatieprogramma. We beschikken over te weinig wetenschappelijke gegevens om de rol van de ergotherapeut bij de ademhalingsrevalidatie te ondersteunen. Een studie van Lorenzi et coll. suggereert echter dat het toevoegen van een behandeling door een ergotherapeut aan een ademhalingsrevalidatieprogramma toelaat om het aantal dagelijkse activiteiten die COPD-patiënten kunnen uitvoeren, te vermeerderen (Lorenzi 2004). De rol die door de ergotherapeuten wordt gespeeld, valt vaak samen met de educatieve component van de ademhalingsrevalidatieprogramma's die onderwerp waren van wetenschappelijke studies. De rol van de ergotherapeut is belangrijk om de patiënt te leren energiebesparend te bewegen in zijn dagelijkse activiteiten en voor het geven van voorlichting inzake de aanpassing van de dagelijkse leefomgeving van de patiënt. Tevens kan de ergotherapeut – samen met de andere medische en paramedische zorgverleners die betrokken zijn bij het programma – het nut evalueren van uitwendige hulpmiddelen, zoals een looprek.

Er wordt ook benadrukt dat voor elk ademhalingsrevalidatieprogramma de bekomen effecten moeten worden geëvalueerd, zowel in de loop van het programma zodat dit op individuele basis kan worden aangepast aan de behoeften van de patiënten, als op het einde van het programma teneinde de programmastructuur aan te passen indien nodig.

2.4.2.5. Wat is de optimale frequentie en duur van de sessies van een ademhalingsrevalidatieprogramma?

Momenteel is men het erover eens dat een frequentie van 3 sessies per week nodig is om trainingsresultaten te bekomen en dit stemt overeen met de regels voor lichaamsoefeningen.

Wat de optimale duur van een ademhalingsrevalidatieprogramma betreft, is het belangrijk om niet alleen de onmiddellijke effecten in overweging te nemen, maar ook die op lange termijn. Op dit moment bestaat er geen consensus over de optimale duur van een ademhalingsrevalidatieprogramma (Beauchamp 2011). Hoewel kon worden aangetoond dat kortdurende programma's (6-8 weken) positieve effecten hadden, dan zijn de effecten op langere termijn van deze kortdurende programma's minder goed bekend. De gegevens lijken er op te wijzen dat het effect van langdurende programma's (3 tot 6 maanden) langere tijd in stand wordt gehouden dan die van kortdurende programma's. Dit kan worden verklaard door het feit dat voor de instandhouding van het effect van een langdurig programma gedragsveranderingen bij de patiënt vereist zijn en dit wordt sneller bereikt indien de patiënt gedurende langere tijd met de medische en paramedische zorgverleners kan interageren. Een publicatie van de groep uit Leuven suggereert bovendien dat een langdurig programma een autonome toename van de dagelijkse lichamelijke activiteit van de patiënten toelaat die veel groter is dan bij een korter programma.

De deskundige is van oordeel dat een ademhalingsrevalidatieprogramma minstens 3 maanden moet duren. In sommige omstandigheden, zoals bij de voorbereiding op een longtransplantatie, kan een langer programma worden gerechtvaardigd (in dit geval tot aan de transplantatie).

2.4.2.6. Waar moet een ademhalingsrevalidatieprogramma worden uitgevoerd?

In sommige landen (Nederland, Frankrijk) zijn ademhalingsrevalidatieprogramma's beschikbaar bij ziekenhuisopname of binnen interne structuren, maar deze programma's zijn niet aangepast aan de zorgstructuur zoals die momenteel in ons land bestaat.

De meeste wetenschappelijke gegevens betreffende ademhalingsrevalidatie hebben betrekking op programma's die ambulante worden uitgevoerd, in ziekenhuizen of verwante structuren.

Enkele studies hebben echter ook aangetoond dat een ademhalingsrevalidatieprogramma dat thuis wordt uitgevoerd of met de hulp van een lokale kinesitherapeut onder toezicht van een ziekenhuisspecialist, vergelijkbare resultaten kan opleveren. (Nici 2006, Ries 2007)

Er moet echter op gewezen worden dat de thuis uitgevoerde revalidatieprogramma's voorgeschreven en opgevolgd werden door een ziekenhuisdienst voor revalidatie en dat ze, voor de grootste studie wat betreft aantal gerekruteerde patiënten, een belangrijke educatieve component omvatten met sessies die in het ziekenhuis werden georganiseerd. De twee andere studies hadden als grote fout dat ze een zwakke statistische power hadden omwille van het kleine aantal patiënten dat erin was opgenomen. Tenslotte suggereerde één studie dat een longrevalidatieprogramma dat thuis wordt uitgevoerd onvoldoende is voor patiënten met ernstige dyspnee (dyspnee MRC 5).

Over het algemeen genomen is de deskundige van oordeel dat een ambulante behandeling in een gespecialiseerde omgeving moet worden aanbevolen. Dit laat een behandeling in groep toe wat ook een positieve dynamiek geeft, wat natuurlijk moeilijk te kwantificeren is in wetenschappelijke termen. Volgens de ervaringen van de deskundige zijn de contacten tussen oude en nieuwe patiënten in een revalidatieprogramma het beste argument om de nieuwelingen ervan te overtuigen dat een dergelijk programma steekhoudend is.

2.4.2.7. Hoe de gunstige effecten van een ademhalingsrevalidatieprogramma in stand houden?

Gemiddeld genomen blijken de gunstige effecten van een ademhalingsrevalidatieprogramma in de loop van de tijd te verminderen. De effecten op het vlak van inspanningscapaciteit duren gemiddeld ongeveer één jaar. De effecten op dyspnee en levenskwaliteit blijven over het algemeen iets langer aanhouden. Tot op vandaag zijn er nog maar weinig studies die een analyse maakten van de strategieën met als doel de effecten van een ademhalingsrevalidatieprogramma in stand te houden. De resultaten van deze studies waren over het algemeen teleurstellend.

De deskundige is van mening dat de zekerste manier om de effecten van een programma in stand te houden is om door middel hiervan gedragsveranderingen te bewerkstelligen en de autonomie van de patiënten te vergroten. Deze zeer ambitieuze doelstelling kan echter niet worden bereikt door een eenvoudig trainingsprogramma van enkele weken (Nici 2006).

2.4.2.8. Welke structuur moet een ademhalingsrevalidatieprogramma hebben?

Volgens het advies van de deskundige moet elk ademhalingsrevalidatieprogramma idealiter omvatten:

- Een longarts met specifieke deskundigheid op het vlak van ademhalingsrevalidatie. Hij/zij is verantwoordelijk voor de coördinatie van het programma. In samenwerking met de verwijzende longartsen zorgt hij/zij voor de selectie/rekrutering van de patiënten. Eventueel met de hulp van kinesitherapeuten en andere paramedische zorgverleners zorgt hij/zij voor het evaluatieprogramma voorafgaand aan het programma en stelt hij/zij het individuele programma voor elke patiënt samen. Tevens zorgt hij/zij voor de evaluatie tijdens en na het programma;
- één (voltijds equivalent die op weekdagen dagelijks beschikbaar is) of meerdere kinesitherapeuten die opgeleid zijn in technieken van ademhalingsrevalidatie;
- een ergotherapeut die opgeleid is in de problematiek van patiënten met chronische respiratoire aandoeningen;
- een diëtist;
- een psycholoog;

- een gespecialiseerd verpleegkundige zou idealiter moeten deelnemen aan de educatieve aspecten;
- een maatschappelijk assistent.

2.4.2.9. De organisatie van de ademhalingsrevalidatie in de context van het Belgische gezondheidszorgsysteem

De ervaring van de deskundige is dat in België ademhalingsrevalidatie geen bekendheid en geen erkenning geniet. Dit verklaart waarom veel COPD-patiënten in ons land moeilijk toegang krijgen tot een ademhalingsrevalidatieprogramma. De deskundige hoopt dan ook dat deze consensusvergadering de gelegenheid zal bieden om maatregelen uit te werken om de toegankelijkheid van kwaliteitsvolle zorg te verbeteren.

De kennis en de informatie betreffende ademhalingsrevalidatie is uiteraard afkomstig van de verschillende betrokkenen in ons gezondheidszorgsysteem.

Het is echter weinig waarschijnlijk dat zomaar een initiatief dat zich richt op betere informatie zijn doel zou kunnen bereiken zonder dat men toegang tot ademhalingsrevalidatie zou kunnen garanderen in een structuur die aangepast is aan elke COPD-patiënt die ervan zou moeten kunnen genieten.

Het aantal artsen in België dat deskundig is op het vlak van ademhalingsrevalidatie is gering. Het verkrijgen van de wettelijke bevoegdheid is een vervelende zaak en biedt op dit moment geen specifieke voordelen, met uitzondering van de 4 centra die genieten van de RIZIV-conventie (KULeuven, UZ Gent, CHU Liège, Ste Ode) waar de aanwezigheid van een longarts opgeleid in ademhalingsrevalidatie verplicht is. Deze conventie laat een globale en multidisciplinaire behandeling toe. Het is duidelijk dat ze moet worden uitgebreid naar andere centra die bewezen hebben deskundig te zijn op het vlak van ademhalingsrevalidatie.

Sinds enkele jaren bestaat er een multidisciplinaire nomenclatuur voor kinesitherapie in de vorm van een gespecialiseerde K30 die toelaat om beter te doen dan dat een gewone klassieke kinesitherapeutische sessie toelaat, maar dit staat nog steeds ver van de multidisciplinaire behandeling die wordt beschreven in 2.4.2.8. Bovendien blijft deze behandeling in K30 onderworpen aan de coördinatie van een specialist in fysische geneeskunde en revalidatie enerzijds, en anderzijds beperkt tot de ziekenhuisinstellingen die erkend zijn voor revalidatie. Deze twee voorwaarden bieden echter geen garanties wat betreft de kwaliteit van een ademhalingsrevalidatieprogramma.

De eerste stap om de toegankelijkheid van een ademhalingsrevalidatieprogramma te verbeteren voor patiënten met COPD die beperkingen blijven ondervinden door hun ziekte ondanks een optimale farmacologische behandeling, is de financiering te garanderen van werkelijk multidisciplinaire structuren met een longarts die deskundig is op het vlak van ademhalingsrevalidatie. Gezien het grote aantal mogelijk betrokken patiënten, kan de behoefte enorm lijken. Dit is ook zeker het geval maar in een context van beperkte middelen moeten op een redelijke manier prioriteiten worden gesteld.

Zo zal het relatieve belang en de deskundigheid die nodig is op het niveau van de verschillende componenten van een ademhalingsrevalidatieprogramma waarschijnlijk niet voor elke patiënt hetzelfde zijn. Door de bank genomen kan men stellen dat, hoe ernstiger de beperkingen, des te meer medische en paramedische zorgverleners nodig zullen zijn en des te belangrijker hun deskundigheid. Men kan zich derhalve centra met verschillende niveaus van deskundigheid en met verschillende structuren voor de geest halen. Op het vlak van ademhalingsrevalidatie botst een beperking van het aantal deskundige centra met het probleem van de mobiliteit van de patiënten die beperkter zal zijn naarmate hun invaliditeit groter is. Het is dus zaak om een evenwicht te vinden tussen deze twee elementen (niveau van deskundigheid, handicap) die a priori met elkaar in tegenspraak zijn op het vlak van geografische dichtheid.

Het mag duidelijk zijn dat elk doeltreffend systeem nood zal hebben aan medische en paramedische zorgverleners die deskundig zijn op het vlak van ademhalingsrevalidatie en dat een aangepaste opleiding (die momenteel ontoereikend is) alleen aantrekkelijk zal zijn indien hiertegenover een aangepaste financiering staat.

Onderwerpen die niet behandeld worden in deze consensus

Meerdere onderwerpen betreffende de niet-farmacologische basisbehandeling van COPD werden niet besproken in deze consensusvergadering. De deskundige suggereert dat volgende onderwerpen zouden kunnen worden opgenomen indien in de toekomst een nieuwe vergadering van dit type wordt georganiseerd:

- Longtransplantatie;
- Chirurgische en niet-chirurgische reductie van het longvolume;
- Nachtelijke niet-invasieve beademing;
- Respiratoire kinesithérapie buiten het kader van een longrevalidatieprogramma.

2.4.3. Wat besluit de jury?

PR wordt omschreven als “een op evidentie gebaseerde multidisciplinaire en uitgebreide interventie voor patiënten met een chronische luchtwegaandoening, die symptomatisch zijn en vaak verminderde dagelijkse activiteit vertonen” (GRADE A, sterke aanbeveling).

Het nut van pulmonaire revalidatie staat niet ter discussie.

- PR leidt tot een verbetering van de functionele en maximale inspanningscapaciteit (GRADE B, sterke aanbeveling)
- PR leidt tot een vermindering van dyspnee (vooral van de intensiteit, niet van de kwaliteit) (GRADE B, sterke aanbeveling)
- PR vermindert angst en depressie geassocieerd met COPD (GRADE B, sterke aanbeveling)
- PR verbetert overleving (GRADE C, zwakke aanbeveling)
- PR is effectief op de ziekteprogressie wanneer de term ziekteprogressie breed geïnterpreteerd wordt (inclusief symptomen, inspanningscapaciteit, gezondheidstoestand,...)(GRADE A, sterke aanbeveling)

2.4.3.1. Doel

Pulmonaire rehabilitatie focust op een aantal problemen die onvoldoende aangepakt worden door de farmacotherapeutische behandeling met name verminderde lichaamsbeweging, sociale isolatie, verandering van gemoedstoestand (inclusief depressie), spieratrofie en gewichtsverlies.

PR heeft tot doel de symptomen te verminderen, de levenskwaliteit te verbeteren en de fysieke en emotionele participatie in het dagelijks leven te verhogen.

2.4.3.2. Inhoud

Pulmonaire rehabilitatie bestaat idealiter uit:

- 1) lichamelijke oefeningen,
- 2) ademhalingsfysiotherapie,
- 3) gepersonaliseerde therapeutische educatie,
- 4) hulp bij het stoppen met roken,
- 5) voedingsadvies,
- 6) psychosociale begeleiding,
- 7) outcome assessment,
- 8) bevorderen van het langdurig opvolgen van de aanbevelingen van de rehabilitatie.

De aanpak is multidisciplinair. Volgende disciplines spelen hierin een actieve rol:

- Pneumoloog – revalidatie-arts
- Kinesist
- Ergotherapeut
- Diëtist
- Psycholoog (indien nodig)
- Maatschappelijk assistent (indien nodig)

Ook de huisarts kan vanuit de eerste lijn een belangrijke rol spelen in het motiveren van de patiënt.

Langere programma's (3 maanden) hebben een gunstiger effect op de kwaliteit van leven. (GRADE B, sterke aanbeveling) Deze verbetering houdt 12 maanden tot 24 maanden aan. Over verdere opvolging of herneming van het programma zijn geen gegevens beschikbaar.

2.4.3.3. Indicaties

Pulmonaire rehabilitatie heeft nut bij alle patiënten met COPD die onvoldoende ademhalingscapaciteit hebben of die zichzelf functioneel beperkt voelen door de COPD. Het gaat in het bijzonder om patiënten die, ondanks een optimale aanpak van hun aandoening, last hebben van dyspnee of inspanningsintolerantie of die door hun gezondheidstoestand minder sociale activiteiten kunnen uitvoeren. (GRADE A, sterke aanbeveling) Algemeen wordt aangenomen dat rokers enkel aan een PR-programma kunnen deelnemen als ze ook instemmen met het volgen van een rookstop-programma. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Absolute en relatieve contra-indicaties zijn voornamelijk cardiovasculair (onstabiele angina pectoris of een recent myocard infarct). Motivatie is belangrijk en verbetert de therapietrouw aan het PR-programma. Om de therapietrouw te bevorderen, beveelt men aan om de programma's aan te bieden op uren die geschikt zijn voor de patiënten, in gebouwen die gemakkelijk bereikbaar zijn en toegankelijk zijn voor patiënten met beperkingen. Een ambulante aanpak in een gespecialiseerde omgeving moet worden aanbevolen.

In België zijn op dit ogenblik 4 centra erkend door het RIZIV (UZGent, UZLeuven, CHU Liège en Sainte Ode) als centra voor longrevalidatie. Dit beperkt de toegankelijkheid voor de patiënten.

Zowel de deskundige als de jury pleiten voor een uitbreiding van het aantal erkende centra. Gezien het grote aantal mensen dat in aanmerking komt voor longrevalidatie pleit de jury er ook voor om te exploreren of en welke deelaspecten van de revalidatie in de eerste lijn kunnen gebeuren.

2.4.3.4. Fysieke training

In het kader van PR moet een training van de bovenste en onderste ledematen gerealiseerd worden.

Er moet voorgesteld worden om zowel te trainen op uithouding als op kracht (GRADE A, sterke aanbeveling)

De trainingsintensiteit van patiënten met COPD wordt bepaald aan de hand van de fysieke conditie van de patiënt en de haalbaarheid en veiligheid van de trainingsintensiteit. (GRADE A, sterke aanbeveling)

In het ademhalingsrevalidatieprogramma van bepaalde patiënten kan een training van de ademhalingsspieren ook nuttig zijn. Dit moet worden gezien als een aanvulling op de training van de skeletspieren. (GRADE B, sterke aanbeveling)

2.4.3.5. Educatie

Educatie alleen geeft geen verbetering van de bewegingsprestaties of de longfunctie maar kan een rol spelen in het verbeteren van de vaardigheden, de mogelijkheden om met de ziekte om te gaan, en de gezondheidstoestand. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Patiënteneducatie in verband met rookstop heeft de grootste impact op het verloop van de ziekte. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Deze educatie kan in groep of individueel gebeuren en is ook vast onderdeel van elke consultatie. (GRADE C, sterke aanbeveling)

2.4.3.6. Voedingsadvies

Een verminderde voedingstoestand bij patiënten met matig, ernstig en zeer ernstig COPD is negatief geassocieerd met kwaliteit van leven, algeheel functioneren en geeft een verhoogd risico op heropname voor COPD. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Het doorlopen van een trainingsprogramma impliceert dat systematisch de voedingsinname verhoogd wordt, zeker bij ondervoeding (GRADE B, sterke aanbeveling)

Bij ondervoede patiënten is het aanbevolen om orale supplementen en inspanningstraining te combineren, omdat dit leidt tot toename van het gewicht en van de spiermassa. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Patiënten met een BMI tussen 25 en 30 moeten geen gewicht verliezen. Boven een BMI van 30 moet men wel een gewichtsverminderingprogramma opstarten, maar met behoud van de spiermassa. (GRADE C, sterke aanbeveling)

2.4.3.7. Ergotherapie

De rol van de ergotherapie is belangrijk om de patiënt spaarzaam te leren omgaan met beweging in de dagelijkse activiteiten en voor informatie over aanpassingen in de dagelijkse leefomgeving van de patiënt. Tevens kan de ergotherapeut, samen met de andere medische en paramedische zorgverleners die bij het programma betrokken zijn, het nut evalueren van uitwendige hulpmiddelen, zoals looprekjes. (GRADE C, sterke aanbeveling)

2.4.3.8. Psychosociaal aspect

COPD-patiënten melden vaak een toestand van psychologische ontredde. Vooral symptomen van depressie en angst komen vaak voor.

Net zoals bij educatie blijkt een geïsoleerde psychologische benadering onvoldoende te zijn om relevante effecten te bekomen. Cognitieve gedragsmodificatie, gepersonaliseerd of in groep, kan bijdragen tot een gedragsverandering wat kan helpen om de effecten van het ademhalingsrevalidatieprogramma te versterken en te verlengen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

2.5. Wat is de plaats van vaccinaties?

2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.5.1.1. Influenza

In alle richtlijnen wordt een jaarlijkse vaccinatie tegen influenza aanbevolen (ATS/ERS; BAPCOC, aanbevelingsgraad A; SPLF, aanbevelingsgraad G1+; NICE; OMS; GOLD). BAPCOC specificeert dat het vaccin best kan worden toegediend tussen begin oktober en eind november, op een moment waarop de patiënt geen respiratoire infectie heeft.

Vaccinatie tegen influenza zou bij patiënten met COPD de kans op het ontwikkelen van ernstige exacerbaties en het risico op overlijden reduceren met 50% (Nichol 1999a, Nichol 1999b, Wongsurakiat 2003, Wongsurakiat 2004) (ATS/ERS; GOLD, evidentie A). Volgens OMS vermindert vaccinatie tegen influenza bij COPD-patiënten wel het aantal exacerbaties in het daaropvolgende jaar, maar heeft het geen duidelijke invloed op de longfunctie, het aantal ziekenhuisopnamen en de sterfte tijdens een griep epidemie (Gross 1995, Nichol 1988, Poole 2000) (OMS, niveau 1, bewijskracht A1 en B).

2.5.1.2. Pneumokokken

In de meeste richtlijnen wordt ook een vaccinatie tegen pneumokokken aanbevolen (ATS/ERS; BAP-COC; SPLF, aanbevelingsgraad G1+; NICE; GOLD). Volgens de Nederlandse richtlijn is pneumokokkenvaccinatie op de indicatie COPD echter niet aangewezen.

In een aantal richtlijnen wordt verwezen naar studies waarin werd aangetoond dat vaccinatie tegen pneumokokken het risico op bacteriëmie reduceert (Ernst 2007, Nichol 1999c) (ATS/ERS; SPLF). GOLD verwijst naar literatuur die aantoont dat vaccinatie tegen pneumokokken de incidentie van community acquired pneumonia (CAP) bij COPD-patiënten jonger dan 65, met een $FEV_1 < 40\%$, reduceert (Alfageme 2006) (GOLD, evidentie B).

In de Nederlandse richtlijn wordt echter verwezen naar een systematische review uit 2002 (Watson 2002) waaruit blijkt dat pneumokokkenvaccinatie bij patiënten met COPD in geïndustrialiseerde landen niet effectief is ter preventie van pneumonie of sterfte daaraan (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

Het literatuuronderzoek leverde een bijkomende systematische review op uit 2010 (Walters 2010) waarin de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie op de preventie van pneumokokkeninfecties bij patiënten met COPD werd nagegaan. In deze review worden de resultaten van 7 RCT's besproken. Algemeen genomen was de kans op het oplopen van een pneumonie niet significant lager in de vaccinatiegroepen dan in de controlegroepen (OR 0,72; 95% BI: 0,51-1,0). Gepoolde data van twee studies toonden verder geen significant effect van vaccinatie op het risico op het ontwikkelen van een acute exacerbatie. Er werd daarnaast ook geen significant effect gevonden op het aantal ziekenhuisopnames (data van twee studies), het aantal consultaties op een spoedafdeling (één studie), of de kans op overlijden.

Gezien het slechts ging om 7 RCT's met in totaal 1.709 deelnemers, zijn de auteurs van de review voorzichtig in het formuleren van conclusies, en bevelen ze grotere RCT's aan om de mogelijke effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie, zoals die gesuggereerd wordt in longitudinale studies, aan te tonen.

2.5.1.3. Andere vaccins

We identificeerden één dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT waarin het effect van een oraal Haemophilus influenza vaccin op de ernst van acute exacerbaties werd nagegaan bij 38 patiënten met COPD (Tandon 2010). Vaccinatie leidde tot een reductie in het aantal mild tot ernstige exacerbaties waarvoor een behandeling met corticosteroïden nodig was ($p=0,05$). De duur van de episodes werd gereduceerd met 37% ($p=0,01$) en het aantal voorgeschreven antibioticakuren daalde met 56% ($p=0,03$). Het aantal exacerbaties dat een ziekenhuisopname nodig maakte was gereduceerd met 90% ($p=0,04$).

2.5.2. Wat zegt de deskundige?

2.5.2.1. Griepvaccin

Men gaat er gewoonlijk van uit dat iets meer dan een derde van de COPD-opstoten wordt uitgelokt door virale infecties, meer dan 20% daarvan door het griepvirus.

In de oudere bevolking in België wordt het griepvaccin officieel aanbevolen (Groep 1) door de Hoge Gezondheidsraad bij zieken die lijden aan chronische respiratoire aandoeningen, waaronder uiteraard COPD. Dit is in overeenstemming met de totaliteit van nationale en internationale aanbevelingen betreffende COPD die allen de indicatie van een jaarlijkse griepvaccinatie aannemen voor de populatie COPD-patiënten.

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs dat meestal afkomstig is uit observationele studies die wijzen op de doeltreffendheid (ook op het vlak van kosteneffectiviteit) van de griepvaccinatie bij ouderen of bij personen die lijden aan chronische ziekten, wat betreft het aantal hospitalisaties, longontstekingen en mortaliteit. Vooral een zeer grote retrospectieve studie die over een peri-

ode van meer dan vijftien jaar werd uitgevoerd in Groot-Brittannië toonde een daling van de mortaliteit aan in de populatie COPD-patiënten die tegen de griep werden gevaccineerd (Schembri 2009).

Er zijn slechts weinig gerandomiseerde gecontroleerde studies beschikbaar, maar één zo'n studie die in Thailand werd uitgevoerd, toonde een aanzienlijke daling aan, in de COPD-populatie, van de episoden met infecties van de bovenste luchtwegen gelieerd aan de griep. Het effect op het totale aantal exacerbaties en hospitalisaties zal uiteraard afhangen van de prevalentie van de griep in de periode waarin de studie plaatsvond.

Een van de grote struikelblokken voor griepvaccinatie bij COPD-patiënten is de vrees voor bijwerkingen. Deze vrees werd nog versterkt door de talrijke onderling afwijkende berichten die verschenen in het kader van de H1N1-griep. Er waren talrijke patiënten die een opstoot meldden na een voorgaande vaccinatie en die weigerachtig stonden tegenover een nieuwe griepvaccinatie. Verschillende studies toonden echter aan dat de tolerantie van COPD-patiënten voor de griepvaccinatie vergelijkbaar was met die van de algemene bevolking en dat de bijwerkingen meestal beperkt bleven tot pijn op de injectieplaats. De gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd in Thailand heeft vooral aangetoond dat COPD-exacerbaties niet in incidentie toenamen na een griepvaccinatie.

In België moet de griepvaccinatie elk jaar worden toegediend van midden oktober tot einde november. Er werd niet aangetoond dat een herhaling van de vaccinatie in het midden of op het einde van het seizoen enig nut heeft en deze praktijk wordt dan ook afgeraden.

2.5.2.2. Pneumokokkenvaccin

Nogal wat opstoten zijn een gevolg van een bacteriële infectie, vooral dan door pneumokokken. Een pneumokokkenvaccin lijkt dus aantrekkelijk.

Na toediening van het pneumokokkenvaccin kon in de algemene volwassen populatie echter alleen een vermindering van de invasieve pneumokokkeninfecties (longontsteking met bacteriëmie) worden aangetoond. Deze conclusies berusten voornamelijk op observationele studies, aangezien gerandomiseerde gecontroleerde studies er niet in slaagden deze gunstige effecten aan te tonen. Rekening houdend met de inherente beperkingen van deze gerandomiseerde studies, de geringe kosten en de goede tolerantie voor het vaccin blijven de meeste wetenschappelijke instellingen het pneumokokkenvaccin (polysaccharide 23-valent vaccin) toch verder aanbevelen na 65 jaar en vóór 65 jaar bij zieken met chronische respiratoire aandoeningen. In België beveelt de Hoge Gezondheidsraad het pneumokokkenvaccin aan in geval van chronische respiratoire aandoening na 50 jaar. Vóór de leeftijd van 65 jaar is elke 5 tot 7 jaar een herhaling wenselijk, na 65 jaar is één enkele herhaling zinvol.

Hoewel het wetenschappelijk bewijs voor de doeltreffendheid van het pneumokokkenvaccin van een eerder laag niveau is (Walters 2010), is het de ervaring van de deskundige dat dit vaccin gewoonlijk beter aanvaard wordt door de patiënten dan het griepvaccin.

2.5.2.3. Immunotherapie door oraal toegediende bacterie-extracten

De bibliografiegroep vermeldt de resultaten van een studie betreffende oraal toegediende extracten van *Haemophilus influenzae*. Deze studie rapporteert bemoedigende resultaten op het vlak van preventie van ernstige of zeer ernstige opstoten bij COPD-patiënten die minstens twee opstoten per jaar hebben, maar het aantal patiënten dat aan deze studie deelnam, was erg laag. De onderzochte extracten zijn in België niet in de handel verkrijgbaar en in afwachting van grootschalige studies is het voorbarig om het gebruik ervan aan te bevelen.

Een andere formulering met bacterie-extracten voor het verkrijgen van immunomodulatie is in België in de apotheek verkrijgbaar. Het betreft OM-85 BV, in de handel verkrijgbaar onder de naam Broncho-Vaxom®. Een Canadese gerandomiseerde placebogecontroleerde studie lijkt erop te wijzen dat OM-85 BV toeliet om het aantal dagen hospitalisatie door COPD-opstoten te verminderen. Hoewel bemoedigend, lijkt deze studie toch onvoldoende om aan te bevelen om OM-85 BV op grote schaal te gebruiken.

2.5.3. Wat besluit de jury?

2.5.3.1. Griep

Gezien het belang van virale infecties, vooral griep, als mogelijke factor voor het uitlokken van exacerbaties en gezien de ernst van een griepinfectie bij een patiënt die al ondermijnd is door COPD, wordt een griepvaccinatie ten sterkste aanbevolen. (GRAAD A, sterke aanbeveling).

2.5.3.2. Pneumokokken

Vaccinatie met het polysaccharide pneumokokkenvaccin (Pneumovax23®), dat door de populatie overigens goed wordt aanvaard, kan worden aanbevolen bij verzwakte ouderen die lijden aan COPD (GRAAD C, zwakke aanbeveling). Men kan hiervan echter alleen maar een vermindering van het risico van invasieve bacteriële pneumonie verwachten (GRAAD B, sterke aanbeveling). Er werd geen enkel bewijs geleverd dat deze vaccinatie ook COPD-exacerbaties kan verminderen (GRAAD A, sterke aanbeveling).

2.5.3.3. Andere vaccins

Voor het oraal vaccin op basis van Haemophilus influenzae, evenals voor het vaccin op basis van bacterie-extracten met als doel immunomodulatie, kon geen bewijs van doeltreffendheid worden geleverd op basis van gegevens uit de huidige literatuur. Bij gebrek aan aanvullende gegevens kunnen ze niet worden aanbevolen (GRAAD C, zwakke aanbeveling).

3. Rookstop

Wat is de plaats van geneesmiddelen (nicotine-substitutie-preparaten, nortriptyline, bupropion, varenicline) en van gedragstherapie?

• (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling • veiligheid

3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1. Algemeen

3.1.1.1. Zoekstrategie en resultaten

Richtlijnen werden verkregen via experts en/of via de link naar 'internationale guidelines' beschikbaar op de website van CEBAM.

Medline (PubMed) en Embase werden geconsulteerd voor het identificeren van bijkomende systematische reviews en gecontroleerde studies.

Bij het nagaan van de effectiviteit wordt voornamelijk gekeken naar de graad van abstinentie na 6 of 12 maanden.

In totaal werden 11 richtlijnen bestudeerd. Zeven richtlijnen bevatten aanbevelingen i.v.m. rookstop. Het gaat om de richtlijnen gepubliceerd door GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2007), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence 2004), OMS (Orde van Medisch Specialisten, Nederland) (Evidence Based Richtlijnontwikkeling 2010), BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee) (Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk 2009), ATS/ERS (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004), SPLF (Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO 2011), en LESA (Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken, Nederland, Afspraak COPD 2007).

De meeste richtlijnen verwijzen enkel naar algemene studies over de effectiviteit van de verschillende interventies om patiënten bij rookstop te begeleiden, of algemene richtlijnen over de aanpak van rookstop (ATS/ERS, BAPCOC, SPLF, GOLD).

NICE en OMS lijsten de evidentie i.v.m. rookstop bij patiënten met COPD wel op. OMS vermeldt daarbij bovendien dat er meer onderzoek nodig is naar de effectiviteit van algemene gedrags- en farmacotherapeutische interventies i.v.m. stoppen met roken bij COPD.

De resultaten van de zoekopdrachten in PubMed en Embase (bijkomende systematische reviews en gecontroleerde studies): van de 29 geïdentificeerde studies in PubMed en de 16 in Embase werden er na exclusie (wegens o.a. geen betrekking op COPD, geen eerste lijn, niet beschikbaar in België, geen abstract, outcome niet relevant genoeg, niet gewenste design) in totaal 5 artikels (Godtfredsen 2008, Hoogendoorn 2010, Strassmann 2009, Hilberink 2011, Tashkin 2011) behouden.

In de literatuurstudie identificeerden we twee recente reviews waarin de effectiviteit van de verschillende rookstopinterventies bij COPD werd geëvalueerd (Hoogendoorn 2010, Strassmann 2009), en twee bijkomende studies (Hilberink 2011, Tashkin 2011).

3.1.1.2. Rookstop is belangrijk in aanpak van COPD

Rookstop is een essentiële factor in de prognose van COPD. Het is de meest (kosten)effectieve methode om blootstelling aan risicofactoren voor COPD te verminderen. Rookstop kan het verlies aan longfunctie voorkomen of uitstellen en heeft een gunstig effect op de mortaliteit (GOLD 2007, NICE

2004, BAPCOC 2009). Hoe vroeger gestopt wordt met roken, hoe gunstiger het effect (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004).

NICE verwijst expliciet naar een aantal studies waarin enerzijds werd aangetoond dat rookstop leidt tot een kleiner verlies in FEV₁ dan in de controlegroep (evidentie Ib) en anderzijds dat rookstop leidt tot een daling van de prevalentie van chronische hoest, chronische productie van fluïmen, piepen en dyspnee (evidentie Ib) (NICE 2004).

In een review uit 2008 bestudeerden Godtfredsen et al de beschikbare literatuur over de impact van rookstop op COPD gerelateerde morbiditeit en mortaliteit (Godtfredsen 2008). Ze concludeerden dat rookstop bij patiënten met milde tot matige COPD leidt tot een initiële winst in FEV₁, waarna het verlies aan FEV₁ gelijk loopt met het verlies in een populatie die nooit gerookt heeft. Bij patiënten met ernstig COPD wordt de achteruitgang van het FEV₁ vertraagd door rookstop in vergelijking met mensen die blijven roken. De weinige studies met een voldoende lange follow-up lijken aan te tonen dat rookstop het relatieve risico op exacerbaties en ziekenhuisopname vermindert. Deze risicovermindering lijkt echter afhankelijk van de duur van de rookstop en de cumulatieve blootstelling aan tabak. Godtfredsen et al concludeerden verder dat rookstop leidt tot een progressieve daling van algemene en COPD-gerelateerde mortaliteit, in vergelijking met patiënten die blijven roken, maar dat het risico op overlijden bij ex-rokers groter blijft dan bij mensen die nooit gerookt hebben, zelfs na vele jaren rookstop (Godtfredsen 2008).

3.1.2. Effectiviteit van geneesmiddelen voor rookstop bij COPD-patiënten

In een recente review van de effectiviteit van rookstopinterventies bij COPD-patiënten, gebaseerd op 9 RCT's (Hoogendoorn 2010), werd berekend dat de gemiddelde graad van abstinentie op 12 maanden, bij gebruik van geneesmiddelen, 12,3% bedraagt. Dit is hoger dan bij standaard zorg (1,4%), minimale counselling (2,6%) en intensieve counselling (6,0%).

3.1.2.1. Nicotine-substitutie-preparaten (NRT (Nicotine Replacement Therapy))

Er is weinig onderzoek bij specifieke subgroepen (zoals patiënten met COPD). De resultaten van individuele studies waren meestal niet conclusief. Na aggregatie bleken de resultaten vergelijkbaar met de algemene effectiviteit van nicotine-substitutie-preparaten bij rookstop.

3.1.2.2. Bupropion

Bupropion versus placebo

NICE verwijst naar een meta-analyse van 10 RCT's waarin werd aangetoond dat de odds ratio voor rookstop met bupropion versus placebo op 6 en 12 maanden 2,16 bedraagt. De resultaten voor een subgroep van patiënten met respiratoire aandoeningen bleek consistent te zijn met deze gepoolde data.

NICE verwijst daarnaast naar een studie waarin werd aangetoond dat de graad van abstinentie bij gebruik van bupropion (sustained release) significant hoger is in vergelijking met placebo (evidentie Ib) (NICE 2004).

Bupropion versus nicotine-substitutie-preparaten

NICE verwijst naar twee RCT's waarin bupropion vergeleken werd met nicotine-substitutie-preparaten. Bupropion bleek significant beter dan nicotinepleisters (OR 2,07 voor rookstop op 12 maanden); de OR voor bupropion + nicotinepleisters versus bupropion alleen was 1,28. Tussen nicotine-kauwgum en bupropion werd geen significant verschil gezien.

3.1.2.3. Nortriptyline

Volgens OMS zijn er onvoldoende data over de effectiviteit van de afzonderlijke werking van nortriptyline, los van gedragstherapie, als hulpmiddel bij stoppen met roken bij COPD (OMS, niveau 4, D).

3.1.2.4. Varenicline

In de literatuurstudie identificeerden we één specifiek project waarin de effectiviteit van varenicline voor rookstop bij COPD werd nagegaan (Tashkin 2011). Uit de resultaten van deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bleek dat het aantal patiënten dat geen tabak gebruikte na 12 weken behandeling significant groter was dan in de placebogroep ($p < 0,0001$). Dit was eveneens het geval na 24 weken ($p < 0,0001$) en na 52 weken ($p = 0,0008$). De nevenwerkingen van deze behandeling waren in overeenstemming met deze gerapporteerd in eerdere studies met varenicline.

3.1.3. Gedragsinterventies

In de meta-analyse van Strassmann werd berekend dat de combinatie van counselling met nicotine-substitutie-preparaten een groter effect heeft op de graad van abstinentie in vergelijking met standaard zorg (OR 5,08; 95% BI 4,32-5,97; $p < 0,0001$) of enkel counselling (OR 2,80; 95% BI 1,49-5,26; $p = 0,001$) (Strassmann 2009). De combinatie van counseling met een antidepressivum bleek eveneens beter dan enkel counselling (OR 1,83; 95% BI 1,18-2,83; $p = 0,007$) (Strassmann 2009).

Het verschil tussen enkel counselling en standaard zorg was net niet significant (OR 1,81; $p = 0,07$) (Strassmann 2009). Het is echter onduidelijk of het in de besproken studies ging om minimale counselling of intensieve interventies.

In een recente paper (Hilberink 2011) werd de impact van counselling + het voorstellen van nicotine-substitutie-preparaten of bupropion in de huisartsenpraktijk nagegaan. Deze aanpak leidde tot een verdubbeling van de kans op stoppen met roken ten opzichte van standaard zorg. Het effect was echter niet significant ($p = 0,027$ op basis van zelfrapportering; $p = 0,083$ op basis van biochemische parameters).

Volgens OMS zijn er aanwijzingen dat een op de Minimale Interventie Strategie gebaseerde specifieke interventie voor COPD in de huisartsenpraktijk effectief is (OMS, niveau 1, A2).

Intensieve gedragsinterventies gecombineerd met farmacotherapie leveren meer stoppers op dan geen behandeling of alleen gedragsinterventies (OMS, niveau 1, A1).

3.1.4. Kosten-effectiviteit

Enkel twee Nederlands economische evaluaties hebben de kosten-effectiviteit van rookstopprogramma's specifiek onderzocht bij COPD-patiënten. In vergelijking met gebruikelijke behandeling, zijn minimaal advies (< 90 minuten), intensief advies (> 90 minuten) en intensief advies in combinatie met medicatie kosten-effectief wanneer beoordeeld op basis van algemeen aanvaarde drempelwaarden van kosten-effectiviteit vanuit het perspectief van de gezondheidszorg-betaler (Hoogendoorn 2010). De kosten-effectiviteit verbetert naarmate de intensiteit van rookstopprogramma's toeneemt. Ook al is er meer onzekerheid rond deze schattingen, zowel intensief advies plus antidepressiva als intensief advies plus nicotine-substitutie-preparaten zijn kosten-effectief in vergelijking met gebruikelijke behandeling. Intensief advies in combinatie met medicatie is meer effectief en goedkoper dan intensief advies alleen. De kosten-effectiviteit is voornamelijk afhankelijk van het percentage van patiënten die abtinent zijn.

Een economische evaluatie bestudeerde de kosten-effectiviteit van antidepressiva als onderdeel van rookstop programma's voor COPD-patiënten vanuit het perspectief van de samenleving (Van Schayck 2009). Bupropion wordt vergeleken met nortriptyline of placebo, telkens in combinatie met rookstop advies en telefoongesprekken. Bupropion is ongeveer even effectief als nortriptyline, maar leek gepaard te gaan met lagere kosten voor de samenleving. In vergelijking met placebo is bupropion meer kosten-effectief dan nortriptyline. Het betreft echter een relatief kleine studie. De auteurs waarschuwen er voor dat de resultaten met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden en meer onderzoek nodig is.

3.2. Wat zegt de deskundige?

3.2.1. Algemeen

3.2.1.1. Rookstop is belangrijk in de aanpak van COPD

Volgens een recente observationele studie met meer dan 2.100 COPD-patiënten (GOLD II tot IV), blijkt dat, wat de klassieke behandelingen betreft, in de eerste plaats rookstop en daarna de preventie van exacerbaties de meest efficiënte middelen zijn om een ongunstige evolutie van de FEV₁ te voorkomen wanneer men deze index als merkteken beschouwd van de chronische evolutie die gedurende drie jaar werd gevolgd. (Vestbo 2011)

De auteurs gebruikten de gegevens van het ECLIPSE-cohort, een observationele prospectieve studie met COPD-patiënten die gedurende 3 jaar werden gevolgd, met als doel de achteruitgang van de FEV₁ in deze populatie te karakteriseren, en om eventuele fenotypes aan het licht te brengen die een voorspellende waarde hebben voor deze versnelde achteruitgang. 2.163 COPD-patiënten in stadia II tot IV van de GOLD-classificatie namen aan deze studie deel en werden gedurende 3 jaar gevolgd. De klinische en functionele gegevens werden retrospectief verzameld op 3, 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden. De gegevens over exacerbaties werden retrospectief verkregen over het laatste jaar voor opname in de studie, en prospectief over de drie follow-upjaren. De gemiddelde achteruitgang van de FEV₁ bedroeg 33,2 mL/jaar. De achteruitgang van de FEV₁ verschilde sterk tussen patiënten: 38% had een achteruitgang van > 40 mL/jaar, 31% een achteruitgang tussen 21 en 40 mL/jaar en 23% een wijziging in FEV₁ die lag tussen -20 en +20 mL/jaar. 8% van de patiënten toonden een verbetering van de FEV₁ over de drie follow-upjaren van meer dan 20 mL/jaar (20 tot 40 mL/jaar) en zelfs meer dan 40 mL/jaar voor sommigen onder hen. De auteurs kwamen tot de conclusie dat het moeilijk blijft om de achteruitgang in FEV₁ te voorspellen op basis van de klinische basiskenmerken en dat die grote individuele verschillen vertoont. Als men blijft roken stijgt de achteruitgang met nog eens bijkomend 21 mL/jaar. Een bijkomende achteruitgang van 2 mL/jaar en per exacerbatie wordt eveneens vastgesteld. Deze gegevens wijzen erop dat rookstop en preventie van exacerbaties de belangrijkste doelstellingen zijn bij COPD-patiënten.

Het is dus duidelijk dat rookstop een fundamentele rol speelt bij de controle van COPD op middellange en lange termijn.

Het effect van rookstop op de mortaliteit van patiënten met beginnend COPD werd duidelijk aangetoond in de « Lung Health Study » waarin 5.887 patiënten, verstokte rokers (31 sigaretten per dag) met gemiddelde leeftijd van 48,5 jaar, gedurende 14,5 jaar opgevolgd werden. (Anthonisen 2005).

Men weet dat afhankelijkheid van tabak een zware verslaving is, waarschijnlijk zelfs de ergste van alle verslavingen. Een zeer recente studie, die onderdeel was van een originele benadering, nl. het observeren van de resultaten van placebo, in verschillende gerandomiseerde studies over de meest voorkomende verslavingen, bevestigde aan de hand van cijfers de, al vermoede, intensiteit van nicotineverslaving. De auteurs toonden aan dat een ontwenning van een cocaïneverslaving onder placebo in 50% van de gevallen wordt verkregen, terwijl dit bij rokers slechts 10% is. Voor de andere veel voorkomende verslavingen lag dit percentage tussen deze twee uitersten. (Aubin)

3.2.1.2. Rookstop moet steeds combinatie van cognitieve gedragstherapie en geneesmiddelen zijn

Over het algemeen vereist de aanpak van verslaving, dat op zich een psychiatrische aandoening is, een combinatie van cognitieve gedragstherapie en farmacotherapie. Wat nicotineverslaving betreft, moeten alle medicamenteuze behandelingen, zelfs al zijn ze vrij verkrijgbaar, gecombineerd worden met psychologische bijstand. Dit is de reden waarom Belgische apothekers een opleiding werd aangeboden in het bieden van psychologische bijstand bij het afleveren van eender welk type nicotine-substituut.

Een gering aantal rokers stopt spontaan en zonder problemen met roken. Toch gaat men ervan uit dat de helft van de rokers die trachten te stoppen met hulp, zelfs na verschillende pogingen, nog steeds blijft roken. Ze behoren tot de categorie van de « hard core smokers ». Een klein deel van hen kampt met ernstige psychiatrische aandoeningen, schizofrenie of bipolaire stoornis. De belangrijkste groep

bestaat uit personen met depressieve stemmingen of een voorgeschiedenis van meerdere ernstige depressies. Onder hen treffen we ook personen aan met meerdere verslavingen (alcohol, cannabis, hard drugs en zelfs gokverslaving).

3.2.1.3. Relatie rookstop-depressie

Sinds minstens 15 jaar blijkt uit de literatuur dat rookstop zelf ook ernstige depressies kan veroorzaken (Covey 1997): 2% indien er geen voorgeschiedenis van depressie is, 17% indien eerdere depressie en 30% indien meerdere depressieve episoden op de anamnese vermeld worden.

Al in 1993 werd een groot onderzoek gevoerd dat betrekking had op meer dan 100.000 Amerikaanse verpleegkundigen met als doel factoren voor kanker en coronaire hartziekten op te sporen. Dit onderzoek vond plaats tussen 1976 en 1988 en liet toe om met name de overlijdensoorzaken te onderzoeken. Onder de 3.481 overlijdens in die periode identificeerden de auteurs (Hemenway 1993) 136 zelfmoorden. Verpleegkundigen die tot 24 sigaretten per dag rookten, liepen twee keer meer risico op zelfmoord dan de niet-rokers, en voor hen die meer dan vijftientig sigaretten per dag rookten was dit risico nog viermaal zo hoog.

Rookstop bij sterk verslaafde personen, die erg kwetsbaar zijn op psychologisch vlak, is geen ongevaarlijke maatregel. De literatuur toont echter aan dat veel voorkomende psychiatrische pathologieën zoals depressie of angst, geen contra-indicatie vormen voor rookstop, maar dat deze patiënten wel zeer strikt moeten worden gevolgd.

Uit ervaring blijkt echter dat behandelingen die doeltreffend zijn voor de algemene populatie eveneens doeltreffend zijn bij personen die lijden aan een ernstige geestesziekte. (Banham 2010)

Om te besluiten lanceren we een denkpeste die volledig het oorzakelijk verband omkeert tussen COPD en depressie, waarvan men weet dat dit frequent voorkomt bij deze aandoening (Schneider 2010). Een publicatie uit oktober 2011 suggereert dat, eerder dan zich te concentreren op het optreden van depressie ingevolge chronisch obstructief longlijden, men zich de vraag zou moeten stellen of het niet eerder de depressie is die het roken, en in de tweede plaats COPD, veroorzaakt, tenminste in zijn post-roken vorm. Deze denkpeste wordt gelanceerd ingevolge een studie van de Amerikaanse samenleving, « National Comorbidity Survey Replication » (Goodwin 2011).

Dit brengt ons tot de oude GOLD-classificatie die jammer genoeg verlaten werd, en die een nulstadium omvatte dat betrekking had op rokers die geen uitgesproken spirometrische defecten vertoonden en die werden beschouwd als risicopersonen vooraleer ze in behandeling werden genomen. Uit ervaring weten we dat sommigen van hen, met een weinig gewijzigde spirometrie, kortademig zijn en vaak een veranderde diffusie en/of ernstige letsels hebben bij tomodynamometrie van de thorax.

3.2.2. Geneesmiddelen

3.2.2.1. Nicotine-substitutie-preparaten

3.2.2.1.1. Veiligheid

Nicotine heeft een uiterst beperkte toxiciteit, in tegenstelling tot de toxiciteit van de tabaksrook die erg hoog is, zelfs al treden niet ernstige bijwerkingen op tijdens behandelingen met nicotinesubstituten. (Mills 2010)

Het moet echter worden benadrukt dat, klassiek, de term risicovermindering op het vlak van nicotine-substitutie wordt voorbehouden aan zijn concomitant gebruik met persisterend roken, met als doel op korte termijn een vermindering van het tabaksgebruik dat altijd moet worden beschouwd als een fase op weg naar definitieve rookstop op middellange termijn. Dit geldt trouwens ook voor tijdelijke rookstop, bijvoorbeeld in de periode voor en na een operatie waar nicotinesubstitutie wordt gebruikt om gedurende enkele dagen uitstel van roken te bekomen.

Bij rokers die erin geslaagd zijn om te stoppen met roken dankzij het gebruik van een substituuat is verslaving aan de nicotine die voor dit substituuat wordt gebruikt, verwaarloosbaar, tot zelfs nul wat betreft de huidpleisters, en slechts enkele % voor kauwgom. Er werden bij langdurig gebruik geen nadelige

effecten voor de gezondheid beschreven. Er bestaan geen goede studies over verslaving op lange termijn voor deze orale vormen, zelfs al geven de twee hieronder beschreven studies van Hughes ons enkele indicaties.

Wanneer we het voorbeeld van kauwgom nemen, is de gebruiksduur die wordt aangeraden gewoonlijk 12 weken. In een review van Hughes JR (Hughes 1989) bij rokers die het roken hadden stopgezet, bleef 35 tot 90% de kauwgom verder gebruiken na drie maanden en 13 tot 38% bleef de kauwgom nog gebruiken tijdens de observatie na een jaar. In een studie van dezelfde auteur (Hughes 1991), gecontroleerd door placebokauwgom, bleef 17% de nicotinekauwgom verder gebruiken 10 maanden na rookstop, tegenover 6% die de placebokauwgom hadden gekregen.

3.2.2.1.2. Doeltreffendheid

Traditioneel kent men aan nicotinesubstitutie meestal een effect van 20% rookstop toe na een jaar, dit is een verdubbeling van het placebo-effect. De variaties tussen de verschillende substitutievormen zijn minimaal en lichtjes in het voordeel van de neusspray waarvan de gebruikers een erg kleine minderheid vormen omwille van de lokale ongewenste effecten. Deze vorm is in België trouwens niet in de handel.

Een studie betreffende patiënten met ernstige COPD (FEV₁ 56% van voorspelde waarden) die sublinguale tabletten kregen samen met psychologische bijstand door de verpleegkundigen, vertoonde na 12 maanden een succespercentage van 17% in vergelijking met 10% voor placebo. (Tonnesen 2006)

Zoals vastgesteld bij het observeren van het spontane gedrag van rokers, is een meer langdurig gebruik frequent. Dit wordt bevestigd door follow-upstudies op lange termijn. Wanneer men rekening houdt met een langdurig toezicht (2-8 jaar) wordt er inderdaad van uitgegaan dat de gepubliceerde resultaten een overschatting met 30% inhouden (Etter 2006) omwille van late recidieven. Hierdoor wordt het idee van de Amerikaanse aanbevelingen versterkt waarin wordt gesteld dat nicotineverslaving een chronische ziekte is die een langdurige, of toch tenminste een herhaalde, behandeling vereist. Deze overweging blijft waarschijnlijk niet beperkt tot nicotinesubstitutie, maar geldt waarschijnlijk voor alle hulpmiddelen voor rookstop.

Betreffende de duur van de behandeling met nicotine-substitutie-preparaten wordt in eerste instantie een duur van 12 weken voorgesteld maar dit is niet gebaseerd op wetenschappelijke studies, mogelijks is een langere behandeling aangewezen en kan dit herval voorkomen. De deskundige zegt dus dat er mogelijkheid tot verlening is gezien de voordelen van nicotine-substitutie-therapie vergeleken met tabaksverslaving.

46% blijft de kauwgom gebruiken na één jaar en soms zelfs na 3 jaar.

De studie van Strassmann die al in het bibliografisch overzicht werd geciteerd, toont dat nicotine-substitutie-therapie gecombineerd met psychologische bijstand een doeltreffende methode is bij COPD-patiënten. Ze is superieur aan de gebruikelijke zorg (usual care), superieur aan psychologische bijstand plus een antidepressivum die nochtans de tweede beste methode is (geen verschil tussen de antidepressiva).

3.2.2.2. Bupropion en nortriptyline

3.2.2.2.1. Veiligheid

Bupropion is niet geïndiceerd bij personen die gelijktijdig een ontwenning volgen voor alcohol en voor tabak.

3.2.2.2.2. Doeltreffendheid

Het succes van bupropion en nortriptyline na één jaar is gelijkaardig met een score rond 20% vergeleken met 13,5 % voor placebo.

3.2.2.3. Kosten-effectiviteit

De studie van Van Schayck et coll., geciteerd in het hoofdstuk « efficiënte behandeling van COPD » toont aan dat bupropion superieur is aan nortriptyline op het vlak van kosteneffectiviteit.

3.2.2.3. Varenicline

3.2.2.3.1. Veiligheid

Van varenicline werd vermoed dat het zelfmoordgedachten en zelfs geslaagde zelfmoorden zou uitlokken. De bijsluiter van het medicament werd in die zin trouwens gewijzigd, zowel op vraag het FDA (Food and Drug Administration) als van het EMA (European Medicines Agency). Het rapport 2011 van het AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) kon een overmatig aantal zelfmoorden bij personen die dit medicament kregen in vergelijking met de referentiepopulatie niet bevestigen.

3.2.2.3.2. Doeltreffendheid

De studie van Tashkin waarop de bibliografiegroep al de aandacht vestigde, had na één jaar een succespercentage van 18,6% tegenover 5,6% voor placebo, resultaten die goed vergelijkbaar zijn met die verkregen bij de algemene populatie.

3.2.2.3.3. Kosten-effectiviteit

Een farmaco-economische kosteneffectiviteitsmodellering die België, Frankrijk, Zweden en Groot-Brittannië omvatte, toont kostenbesparing in België, Zweden en Groot-Brittannië. (Bolin 2009)

3.3.3. Gedragstherapie

Een recente meta-analyse raamde het positieve verschil dat werd verkregen door dit type aanpak op 2,3% in vergelijking met de "controle"-groepen. (Hetteema 2010)

Men kan verschillende cognitieve gedragstherapieën m.n. de aanpak van de patiënt die hulp vraagt bij het stoppen met roken, bekijken volgens de principes van het motivationele gesprek en de beoogde evolutie van de patiënt in het model van gedragsverandering van Prochaska en Di Clemente. De evolutie van rokers naar tabaksonthouding is echter veel complexer en vindt ook zijn oorsprong in andere fenomenen die een motivationele spanning creëren. Dit alles mondt uit in een snelle en onvoorspelbare beslissing die West de catastrofische weg noemt. Het woord catastrofe is afgeleid van een model beschreven door een tak van de wiskunde dat de mogelijkheid beschrijft voor een instabiel systeem om een diepgaande verandering te ondergaan door een zeer zwakke stimulus. (West 2006) Zo kan een roker die onsuccesvol is bij een klassieke aanpak, toch gestopt blijken te zijn na de gebruikelijke follow-up van 1 jaar. Men kan er dus van uitgaan dat de gepubliceerde resultaten soms een onderschatting inhouden.

3.3. Wat besluit de jury?

3.3.1. Rookstop is essentieel bij patiënten met COPD

Rookstop is de beste manier om het optreden of de verergering van COPD te vermijden waarvan de morbiditeit en de mortaliteit in stijgende lijn zullen gaan tijdens de volgende 20 jaar (in 2020 zal COPD de 3^{de} doodsoorzaak zijn wereldwijd en zal het op de 5^{de} plaats staan van de lijst met meest voorkomende ziekten).

De tabaksverslaving van rokers die aan COPD lijden, heeft een specifiek karakter in vergelijking met rokers die deze aandoening niet hebben:

- Diepere inhalaties
- Hogere afhankelijkheidsscore, 30% heeft een Fagerström-score van ≥ 7
- Vaak een lagere motivatie
- Veel patiënten ontkennen dat hun tabaksverslaving verantwoordelijk is voor het ontstaan van hun ziekte

- Het slaagpercentage is lager dan bij een algemene rokerspopulatie, vaak minder trouw aan de langdurige behandeling en opvolging.

Rookstop is een essentiële factor bij de prognose van COPD, het is de meest performante methode op het vlak van kosten-effectiviteit, hoe vroeger men stop, hoe groter het gunstige effect (ATS/ERS 2004).

Rookstop vermindert het risico van exacerbaties en ziekenhuisopnames; deze daling hangt af van de duur van onthouding en de cumulatieve blootstelling aan tabak.

Rookstop leidt tot een geleidelijke daling van de mortaliteit die gepaard gaat met COPD, in vergelijking met patiënten die blijven roken.

Het motivatiegesprek en de versterking van de motivatie is van uiterst groot belang bij ambivalente patiënten.

3.3.2. Roken en rookstop verdienen bijzondere aandacht bij patiënten met psychische aandoeningen

De literatuur toonde aan dat rookstop zelf ernstige depressies kan veroorzaken (GRADE A, sterke aanbeveling). De courante psychiatrische pathologieën zoals depressie of angst, en zelf psychotische pathologieën zijn geen contra-indicatie voor rookstop, maar deze patiënten moeten uiterst strikt worden opgevolgd (GRADE C, sterke aanbeveling). Een multidisciplinaire aanpak is onontbeerlijk met een langdurige opvolging.

3.3.3. De medicamenteuze aanpak van rookstop is effectief

Uit de literatuurstudie blijkt dat voor wat betreft het gebruik van geneesmiddelen voor rookstop specifiek bij COPD-patiënten, nicotinesubstitutie algemeen aanvaard wordt als farmacotherapeutische behandeling met een goed veiligheidsprofiel (GRADE C, sterke aanbeveling). Er is eveneens evidentie voor de effectiviteit van bupropion (GRADE A, vele RCT's, sterke aanbeveling). Er is ook evidentie voor varenicline (sterke aanbeveling, 1 RCT n=504, follow-up=12 weken) maar er wordt gewezen op de neveneffecten van varenicline: verhoogd suïcidegevaar (zwakke aanbeveling). Voor nortriptyline in monotherapie zijn er onvoldoende data om goede aanbevelingen te kunnen doen (GRADE C, zwakke aanbeveling). Er moet steeds rekening worden gehouden met de contra-indicaties en het neveneffectprofiel van de specifieke geneesmiddelen.

3.3.4. De combinatie van cognitieve gedragstherapie met geneesmiddelen is het meest effectief

Voor wat betreft cognitieve gedragsinterventies blijkt uit het literatuuronderzoek dat er voor gedragsinterventies plus geneesmiddelen meer evidentie is dan voor standaardzorg of gedragsinterventies alleen (GRADE A, sterke aanbeveling).

3.3.5. Rookstop-programma's zijn kosten-effectief

Uit farmaco-economisch onderzoek blijkt dat in vergelijking met gebruikelijke behandeling, minimaal advies (< 90 minuten), intensief advies (> 90 minuten) en intensief advies in combinatie met medicatie kosten-effectief zijn wanneer beoordeeld op basis van algemeen aanvaarde drempelwaarden van kosten-effectiviteit vanuit het perspectief van de gezondheidszorg-betaler (Hoogendoorn 2010) (GRADE A, sterke aanbeveling). De kosten-effectiviteit verbetert naarmate de intensiteit van rookstop-programma's toeneemt.

Gezien het ontegensprekelijk belang van rookstop bij COPD pleit de jury voor een betere financiële toegankelijkheid voor de rookstop-behandeling met name de combinatie van cognitieve gedragsinterventies en farmacotherapie bij COPD-patiënten.

4. Zuurstoftherapie

4.1. Wat is de rol van zuurstoftherapie in de chronische behandeling bij ernstige COPD?

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Zuurstoftherapie bij de chronische behandeling van ernstige COPD werd niet besproken in het overzicht van de literatuuranalyse.

4.1.2. Wat zegt de deskundige (Dr. Van Meerhaeghe)?

De deskundige merkt een toename op in het aantal voorschriften voor zuurstoftherapie ten gevolge van de veroudering van de bevolking en het roken. Vijf miljoen patiënten worden wereldwijd behandeld. Dat genereert grote kosten die verschillen naargelang de gebruikte behandelingsmodaliteit (gasvormige zuurstof, vloeibare zuurstof en/of oxyconcentrator) en de logistiek voor de bevoorrading.

4.1.2.1. Klinische doeltreffendheid

4.1.2.1.1. Overleving

Twee gerandomiseerde studies uit de jaren 80 toonden de doeltreffendheid aan van zuurstoftherapie bij patiënten met ernstige, stabiele COPD (Medical Research Council Working Party 1981, Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980).

De toediening van zuurstof (>15 uur/dag) is geïndiceerd bij COPD-patiënten met ernstige hypoxemie d.w.z. $P_{aO_2} \leq 55$ mmHg (7,3 kPa) (GRADE B) of $P_{aO_2} < 60$ mmHg (8,0 kPa) samen met problemen met de hemodynamica van de longen, cor pulmonale chronicum (chronisch pulmonaal hart) of polyctemie (hematocriet > 55 %) (GRADE B).

De twee studies toonden een significante daling aan van de mortaliteit na 2 jaar (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980) of 5 jaar (Medical Research Council Working Party 1981), in het voordeel van zuurstoftherapie gedurende minstens 15 uur per dag (Medical Research Council Working Party 1981) en niet alleen 's nachts (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980) (GRADE B).

De vermindering in graad van bewijskracht van A naar B hangt samen met de beperkingen van deze twee gerandomiseerde studies: kleine onderzoekspopulatie, gemiddeld relatief jonge populatie (<60 of 65 jaar), geringe prevalentie van comorbiditeiten en geen rekening houdend met voortzetting tabaksgebruik (mogelijk in de MRC-studie (1981) (Medical Research Council Working Party 1981) en niet onderzocht in de NOTT-studie (1980) (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980)).

In België, in de permanente steekproef van 2010 die 80.000 proefpersonen omvat (waarin zich COPD-patiënten bevonden, maar ook astmalijders), is de gemiddelde leeftijd van patiënten die genieten van zuurstoftherapie 75 jaar (de gemiddelde leeftijd is hoger dan in de 2 gerandomiseerde studies en de comorbiditeiten werden opgenomen).

Er bestaan rationele ethische bezwaren tegen het onderwerpen van COPD-patiënten met ernstige hypoxemie aan een nieuwe gerandomiseerde studie.

Het gunstig effect van zuurstoftherapie op de overleving van COPD-patiënten werd echter alleen aangetoond bij rookstop en bij chirurgie (transplantatie), en dit trouwens met een slechts matig niveau van bewijskracht.

4.1.2.1.2. Levenskwaliteit

Bij COPD-patiënten moet de verbetering van overleving idealiter samengaan met een verbetering van de levenskwaliteit.

Weinig longitudinale studies onderzochten het effect van langdurige zuurstoftherapie op de levenskwaliteit, gemeten met behulp van gevalideerde schalen. Om ethische redenen was het erg moeilijk om in dergelijke studies een placebo-groep in te schakelen.

Bij een indicatie van ernstige stabiele COPD biedt de literatuur geen doorslaggevend antwoord met betrekking tot het effect van zuurstoftherapie op de levenskwaliteit (GRADE B). De meta-analyse uitgevoerd door het KCE (Home Oxygen Therapy 2011) laat evenmin toe om tot een conclusie te komen (GRADE B).

De resultaten laten niet toe om de nulhypothese te verwerpen en laten dus niet toe om tot een conclusie te komen.

4.1.2.1.3. Fysiologische parameters

Er is maar een beperkt aantal studies beschikbaar: kleine steekproefgrootte ($n=15-55$) behalve in één enkele publicatie, 15 % drop-out in 2/3 van de studies, a priori geen berekening van de power in sommige studies, CO-diffusiecapaciteit (gevoeliger en specifiekere dan de FEV₁ om de ontwikkeling van arteriële hypoxemie bij inspanning te voorspellen) niet in alle studies gerapporteerd, ongelijkheden bij de uitgangssituatie tussen de twee groepen in de 3 studies met parallelle groepen, randomisatiemethode niet uitgelegd in alle studies, niet altijd dubbelblind (in 4 trials op 9 waren de evaluatoren op de hoogte van de gekregen behandeling).

Het effect op de fysiologische parameters bestudeerd bij inspanning is statistisch significant maar met een onzekere klinische relevantie.

De studies hebben een te kleine steekproefgrootte om de vorming van subgroepen met beter gedefinieerde profielen mogelijk te maken en zo hypothesen te kunnen genereren voor meer doelgerichte studies.

De meta-analyse van het KCE (Home Oxygen Therapy 2011) toont dat de toediening van O₂ op een statistisch significante manier de inspanningscapaciteit verbetert.

De verlenging van de trainingstijd (2,71 minuten meer onder O₂, BI 95% 1,96 - 3,46) evenals de toegenomen loopafstand (+ 20,43 meter bij de 6-minuten-looptest, BI 95% 14,48 tot 26,02) vertonen statistisch significante verschillen (GRADE B). Het is echter mogelijk dat deze verschillen niet klinisch relevant zijn.

S_aO₂, het ademminuutvolume of de maximale inspanningsintensiteit, kunnen eveneens positief worden beïnvloed. De klinische relevantie is onzeker (GRADE B).

4.1.2.1.4. Voorkeur van de patiënten

De literatuur geeft geen duidelijk antwoord wat betreft dit beoordelingscriterium.

4.1.2.1.5. Toename van de productiviteit

Er werd geen enkele studie gevonden die gericht was op de toename van de productiviteit.

4.1.2.1.6. Voorschrijfkanaal voor zuurstoftherapie

De bijdrage van de deskundige hierover behandelde vooral het verschil tussen beide terugbetalingskanalen (ziekenhuis/apotheek) van chronische zuurstoftherapie. Sinds 1 juli 2012 is de reglementering

voor terugbetaling door het RIZIV echter grondig gewijzigd, zodat een opsomming van de reglementering rond deze terugbetalingskanalen niet langer zinvol is. U kunt de nieuwe reglementering vinden op <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/other-pharmaceutical-supplies/oxygen/index.htm>.

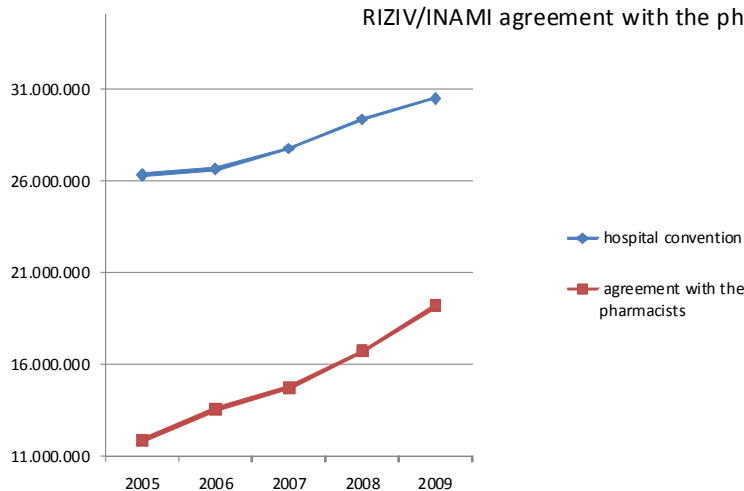
In het kader van de chronische therapie is het belangrijk te melden dat terugbetaling van langdurige zuurstoftherapie alleen nog mogelijk is na doorverwijzing van de patiënt naar een dienst pneumologie van een ziekenhuis en opname in een conventie langdurige zuurstoftherapie. Voorschriften voor langdurige zuurstoftherapie via de apotheek zijn niet langer terugbetaald.

4.1.2.2. Kosten-effectiviteit (Evolutie van de kosten vóór de invoering van de nieuwe regelgeving)

De totale kosten zijn hoger binnen de revalidatieconventie met de ziekenhuizen. Te noteren nochtans dat er een verschillende evolutie is wat betreft de 2 voorschrijfkanalen. Tussen 2005-2009 ziet men een verhoging met 7.349.080 € (verhoging met 62%) in het akkoord tussen de verzekeringsinstelling en de apothekers, terwijl de toename in de conventie RIZIV – ziekenhuizen 4.181.511 € bedraagt (verhoging met 16%).

Figuur 10: Evolutie van totale kosten (revalidatie en geneesmiddelenkosten) volgens de 2 verschillende voorschrijfkanalen: de conventie RIZIV-ziekenhuis en het RIZIV-akkoord met de apothekers

Evolution of total costs (rehabilitation and drug costs) according to the 2 different prescription channels: the RIZIV/INAMI-hospital convention and the RIZIV/INAMI agreement with the pharmacists



	2005	2006	2007	2008	2009
hospital convention	26.328.204	26.662.559	27.770.381	29.355.287	30.509.715
agreement with the pharmacists	11.866.250	13.571.189	14.703.971	16.710.941	19.215.330

Vloerbare zuurstof is drie keer duurder en vertegenwoordigt 50% van de kosten in de conventie met de ziekenhuizen.

De doeltreffendheid van de verschillende modaliteiten is vergelijkbaar. Voor zover aan de voorwaarden voor een bevredigende zuurstoftoevoer zou worden voldaan, moet men dus de minst dure vorm kiezen (concentratoren).

In termen van **verhouding kosten-effectiviteit**:

Enkele studies van een variabele, maar doorgaans zwakke, kwaliteit evalueerden de omvang van de kosten van zuurstoftherapie. Het ontbreekt ons echter aan studies met een adequate methodologie.

Voor België werden de gegevens van de Permanente Steekproef (EPS) 'versie 5' gebruikt. De terugbetalingsgegevens dekken de periode 2002-2009.

Het Model van Markov werd gebruikt om de COPD-patiënten te vergelijken rekening houdend met de effecten van O₂ op de mortaliteits- en hospitalisatiepercentages.

De gegevens over het relatieve risico van hospitalisatie, LTOT (Long Term Oxygen Therapy) versus non LTOT, komen uit een meta-analyse (Wilt 2007) of uit de studie van Ringbaek et al (Ringbaek 2002).

De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER), te weten de kost per gewonnen levensjaar, hier bekeken met een horizon van 5 jaar, tussen zuurstoftherapie versus geen zuurstoftherapie is 18.555 €.

De gemiddelde winst van levenskwaliteit per COPD-patiënt/5 jaar is 0,626 QALYs.

De kost per QALY voor de gemiddelde patiënt bedraagt dus 25.783 euro (bekeken over 5 jaar).

De gemiddelde kost per maand toediening van zuurstof bedraagt 222 euro (in 2008, voor alle indicaties en niet alleen voor ernstige COPD, en voor de twee conventietypes).

De resultaten hangen vooral af van de toedieningskosten van O₂.

4.1.3. Wat besluit de jury?

De jury dringt erop aan dat langdurige zuurstoftherapie moet worden voorgeschreven in de stabiele fase van COPD. Het voorschrijven ervan is niet geïndiceerd tijdens het herstel na exacerbatie, onmiddellijk bij het verlaten van het ziekenhuis. Hier gaat het over kortdurende zuurstoftherapie en zuurstoftherapie tijdens COPD-opstoten. Na een acute COPD-opstoot verbetert de P_aO₂ echter bij een derde van de patiënten dankzij een optimalisering van hun medische behandeling, en dan vallen ze niet meer binnen de criteria voor het voorschrijven van langdurige zuurstoftherapie.

Idealiter moeten patiënten 3 maanden na het voorschrijven van zuurstoftherapie opnieuw geëvalueerd worden.

Zuurstoftherapie moet individueel getitreerd worden bij alle patiënten. Een patiënt moet op zijn minst worden opgevolgd via een pols-saturometer.

Op het vlak van toedieningswijze van zuurstoftherapie bevestigt de jury dat een beroep moet worden gedaan op de goedkoopste manier van toediening voor zover deze methode een correctie van hypoxemie toelaat in alle omstandigheden in het leven van de patiënt (buiten wandelen, inspanningen bij algemene dagelijkse levensverrichtingen). De oxyconcentrator, bij zijn huidige klassieke gebruik, laat alleen behandeling thuis toe. Patiënten kunnen tegenwoordig gebruik maken van draagbare oxyconcentrators maar er bestaat geen enkele conventie met het RIZIV voor dit type apparaat. De patiënt moet dit zelf huren.

Aanbevelingen:

1. Patiënten met ernstige stabiele COPD die ook lijden aan ademhalingsinsufficiëntie met P_aO₂ ≤ 55 mmHg (7,3 kPa) bij rust moeten langdurige zuurstoftherapie krijgen gedurende > 15 uur per dag. (GRADE B, sterke aanbeveling)
2. Zuurstoftherapie moet worden gestart door een ervaren zorgverlener, na het opmaken van een balans (met onder meer een arteriële bloedgasanalyse) en rekening houdend met de aanbevelingen. (GRADE C, sterke aanbeveling)
3. Patiënten moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden en hun zuurstoftherapie moet individueel getitreerd worden. (GRADE B, sterke aanbeveling)
4. Voor zover voldoende zuurstofvoorrading kan worden verzekerd, moet de voorkeur worden gegeven aan de minst dure toedieningsvorm. Vloeibare zuurstof moet worden voorbehouden aan patiënten die een hoogdebiet zuurstoftherapie nodig hebben of aan hen die regelmatig en gedurende lange tijd buiten wandelen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

5. De terugbetalingsmodaliteiten van draagbare oxyconcentratoren moeten worden onderzocht. (GRADE C, sterke aanbeveling)
6. De dekking van de elektriciteitskosten moet regelmatig worden aangepast in functie van de evolutie van de economische toestand. (GRADE C, sterke aanbeveling)

4.2. Is er een plaats voor een kortdurende zuurstoftherapie bij de behandeling van COPD?

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Kortdurende zuurstoftherapie bij de behandeling van COPD werd niet besproken in het overzicht van de literatuuranalyse.

4.2.2. Wat zegt de deskundige (Dr. Van Meerhaeghe)?

Zuurstof wordt eveneens voorgeschreven bij COPD-patiënten die niet aan ernstige hypoxemie bij rust lijden tijdens de slaap en bij inspanning. Bij deze indicaties blijft de doeltreffendheid van zuurstoftherapie op de mortaliteit onzeker.

4.2.2.1. Zuurstoftherapie tijdens de slaap

De aanbevelingen van NCCC-NICE raden het starten met zuurstoftherapie aan bij patiënten waarvan de zuurstofsaturatie onder 90% daalt gedurende 30% van de slaaptijd (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2004).

Indien overdag geen ernstige hypoxemie of tijdens de slaap geen ernstig episoden van apneu optreden, lijkt zuurstoftherapie op dit moment geen statistisch significante invloed te hebben op de mortaliteit of op de hemodynamica van de longen in geval van nachtelijke desaturatie.

Een grote studie uit Québec, gesponsord door de Université de Laval (Etude CANOX - Canadian Nocturnal Oxygen Trial) wordt op dit moment uitgevoerd bij COPD-patiënten met nachtelijke hypoxemie (NCT01044628) (Ringbaek 2002).

4.2.2.2. Zuurstoftherapie tijdens inspanning

De ATS en de BTS bevelen zuurstoftherapie aan bij patiënten die desatureren (>4% of oxyhemoglobinesaturatie < 88-90%) tijdens inspanning. Er is hiervoor tot op vandaag geen degelijke wetenschappelijke basis.

Een Deense studie (gefinancierd door Copenhagen University Hospital Hvidovre) is op dit moment bezig (NCT00592033) (Ringbaek 2011).

De toediening van zuurstof bij inspanning verhoogt de duur van de inspanning en het uithoudingsvermogen. Ze beperkt dyspnee bij inspanning.

In geval van dyspnee bij inspanning wordt zuurstoftherapie soms voorgeschreven indien geen desaturatie optreedt, zelfs bij training, om te trachten het ademhalingsmechanisme en dyspnee te verbeteren (Moore 2011, Nonoyama 2007, Eaton 2002). De doeltreffendheid is niet duidelijk aangetoond. Het aantal responders varieert sterk tussen de verschillende studies. Uit deze studies komen geen factoren naar voor die toelaten te voorspellen wie positief zal reageren.

En systematische literatuurreview gepubliceerd in juni 2011 in de Cochrane Library (Uronis 2011), analyseerde 18 publicaties (431 patiënten) die ook betrekking hadden op COPD-patiënten zonder hypoxemie of met slechts lichte hypoxemie en die uitsluitend acuut zuurstof krijgen voor hun dyspnee (Short burst oxygen therapy). De dyspnee verbeterde aanzienlijk en de klinische relevantie was bevredigend. De review bevestigt echter een grote heterogeniteit tussen de opgenomen studies.

4.2.3. Wat besluit de jury?

Tot op vandaag is er nog geen enkele betrouwbare studie die de doeltreffendheid van nachtelijke zuurstoftherapie aantoont, behalve in geval van geassocieerde nachtelijke hypoxemie.

Studies tonen een gunstig effect aan van zuurstoftherapie op de inspanningscapaciteit. Ze zijn statistisch significant maar hebben slechts een beperkte klinische betekenis.

Aanbevelingen:

1. Er bestaat tot op vandaag geen bewijs voor de efficiëntie van zuurstoftherapie bij het beperken van dyspnee bij inspanning indien geen hypoxemie bij rust optreedt aan de niveaus die hierboven werden besproken. Zuurstoftherapie in deze context wordt niet aanbevolen (GRADE C, sterke aanbeveling)
2. Het bewijs van de doeltreffendheid van nachtelijke zuurstoftherapie wordt tot op vandaag slechts geleverd in het geval van een combinatie met hypoxemie overdag of het gelijktijdig bestaan van een syndroom van slaapapneu waarvoor behandeling met cPAP (continuous positive airway pressure) gerechtvaardigd is, indien deze de nachtelijke hypoxemie niet corrigeert. Het voorschrijven van zuurstoftherapie in deze context moet objectief geëvalueerd worden (GRADE C, sterke aanbeveling).

Algemeen besluit

COPD is een frequente aandoening: de prevalentie wordt wereldwijd op 210 miljoen mensen geschat. De aandoening heeft niet alleen grote gevolgen voor de patiënten, maar brengt ook grote kosten voor de maatschappij mee. De uitgaven in België voor geneesmiddelen gebruikt bij de aanpak van COPD bij 45-plussers bedroeg in 2010 bijna 150 miljoen Euro.

ROOKSTOP is de meest efficiënte manier om een ongunstige evolutie van COPD te voorkomen. Roken is immers de belangrijkste oorzaak van COPD. Hoe vroeger iemand stopt met roken, hoe groter het effect. Door te stoppen met roken vertraagt de achteruitgang van de longfunctie tot het niveau van de niet-roker, vermindert het aantal exacerbaties en ziekenhuisopnames, en daalt de mortaliteit in vergelijking met mensen die blijven roken. Nicotineverslaving is echter een sterke verslaving en er zijn argumenten om aan te nemen dat stoppen met roken bij COPD-patiënten extra moeilijk is. De meest effectieve behandeling is cognitieve gedragstherapie in combinatie met geneesmiddelen. Gezien het grote belang van rookstop bij COPD pleiten we voor een betere financiële toegankelijkheid voor werkzame rookstopbehandelingen.

Naast rookstop staat ook het nut van PULMONAIRE REVALIDATIE niet ter discussie. Pulmonaire revalidatie leidt tot meer lichaamsbeweging, minder sociale isolatie, een verbetering van de gemoedstoestand, een vermindering van de spieratrofie en het gewichtsverlies. Hierdoor treedt er een verbetering van de inspanningscapaciteit op, een vermindering van de dyspnee, een verbetering van angst en depressie en een vertraging van de ziekteprogressie. Pulmonaire revalidatie omvat idealiter lichamelijke oefeningen, ademhalingsoefeningen, educatie, hulp bij rookstop, voedingsadvies, ergotherapie en psychosociale begeleiding. Op dit ogenblik zijn er in België slechts een beperkt aantal centra die deze revalidatie kunnen bieden. Dit beperkt de toegankelijkheid. Om de therapietrouw te bevorderen, beveelt men aan om de programma's aan te bieden op uren die geschikt zijn voor de patiënten, in gebouwen die gemakkelijk bereikbaar zijn en toegankelijk zijn voor patiënten met beperkingen. Een ambulante aanpak in een gespecialiseerde omgeving moet worden aanbevolen. Verder moet worden geëxploreerd welke deelaspecten ervan in de eerste lijn kunnen ontwikkeld worden.

CHRONISCH GEBRUIK VAN MEDICATIE vermindert de symptomen van COPD. Deze therapie wordt stapsgewijs opgebouwd volgens de GOLD-richtlijnen. Er is tot op heden geen sluitend bewijs dat inhalatietherapie de levensverwachting verbetert. Er zijn ook geen argumenten om als initiële aanpak systematisch te kiezen voor hetzij langwerkende anticholinergica, hetzij langwerkende beta-2-mimetica. Bij gelijkwaardig effect gaat de voorkeur uit naar het product met de laagste kostprijs. De plaats van theofylline is beperkt. De arts dient eveneens rekening te houden met de device en de gebruiksvriendelijkheid ervan. Goed apothekersadvies, met uitleg over het geneesmiddel, educatie over de inhalatietechniek en herhaald motiveren tot therapietrouw is essentieel bij de aflevering van de medicatie aan de patiënt.

Bij patiënten met ernstige stabiele COPD en ademhalingsufficiëntie kan langdurige ZUURSTOF-THERAPIE de levensverwachting verlengen. De noodzaak voor zuurstoftherapie moet geobjectiveerd worden via bepaling van de arteriële bloedgassen. Dit is sinds kort ook een voorwaarde voor terugbetaling van deze therapie. Qua toedieningswijze moet gekozen worden voor de goedkoopste manier die een correcte hypoxemie toelaat in alle omstandigheden in het leven van de patiënt.

GRIEPPVACCINATIE wordt aanbevolen bij alle COPD patiënten aangezien virale luchtweginfecties (waaronder griep) een opstoot van COPD kunnen veroorzaken. Vaccinatie tegen pneumokokken heeft geen effect op het aantal exacerbaties.

ACUTE OPSTOTEN VAN COPD kunnen niet-ernstig, ernstig of zeer ernstig verlopen. Een patiënt met een zeer ernstige exacerbatie wordt gehospitaliseerd. Een patiënt met niet-ernstige of ernstige exacerbatie wordt indien mogelijk ambulante behandeld. Als eerste stap wordt de inhalatietherapie geoptimaliseerd en opgedreven tot maximale dosis. Eventueel worden ook per orale corticosteroïden toegediend. Bij niet-ernstige exacerbaties zijn antibiotica niet aangewezen. Ze worden pas toegediend bij achteruitgaan van de algemene toestand of bij uitblijven van verbetering onder de niet-antibiotische behandeling. Het eerste keuze antibioticum is amoxicilline. Kortdurende zuurstoftherapie is aangewe-

zen bij een ernstige COPD-opstoot en verminderde zuurstofsaturatie. Dit moet bepaald worden aan de hand van een meting van de arteriële bloedgaswaarden. De indicatie voor zuurstoftherapie is in het kader van een acute opstoot slechts tijdelijk en moet stopgezet worden zodra de noodzaak verdwenen is.

Tenslotte moet benadrukt worden dat voor een goed beleid van COPD een multidisciplinaire aanpak essentieel is. Hierbinnen dient de patiënt centraal te staan en aangemoedigd te worden om de verantwoordelijkheid voor zijn ziekte op te nemen (patient empowerment). Een goede communicatie tussen het zorgteam en de patiënt is essentieel. Bij hospitalisatie is een naadloze transmurale zorg noodzakelijk om het continuüm van de zorg te bewaren.

Bibliografie

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* Apr 17 2007;146(8):545-555.

Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* Feb 2008;63(2):122-128.

Akazawa M, Biddle AK, Stearns SC. Economic assessment of early initiation of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease using propensity score matching. 2008;2008/07/22:1003-16.

Akazawa M, Stearns SC, Biddle AK. Assessing treatment effects of inhaled corticosteroids on medical expenses and exacerbations among COPD patients: longitudinal analysis of managed care claims. 2008;2008/08/02(6):2164-82.

Akazawa M, Halpern R, Riedel AA, Stanford RH, Dalal A, Blanchette CM. Economic burden prior to COPD diagnosis: a matched case-control study in the United States. *Respir Med* 2008 Dec;102(12):1744-52.

Albert, R. K., J. Connett, and M. D. Bailey. "Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD." *The New England Journal of Medicine* 365.8 (2011): 689-98.

Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006 Mar;61(3):189-95.

Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med.* Jul 2002;113(1):59-65.

Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med.* Nov 2007;101(11):2395-2401.

American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.

Anthonisen NR et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* Nov 1994;272(19):1497-1505.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005 152 233-39

Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006101.

ATS/ERS. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.

Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med.* Jun 1988;9(2):311-324.

Aubin HJ. Communication personnelle (submitted)

BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgunsleitlinie COPD. 2011.

Baker, W. L., E. L. Baker, and C. I. Coleman. "Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: A mixed-treatment comparison meta-analysis." *Pharmacotherapy* 2009; 29 (8): 891-905.

Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.

Banham L et Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness : what works ? *Addiction* 2010 105 1176-89

www.bapcoc.be

Bapcoc richtlijn:

<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/Humanmedicine/Recommendations/7468570>

Bapcoc antibioticagids

<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/Humanmedicine/Recommendations/7468570> Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk.

BAPCOC. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. *Huisarts Nu* 2009;38:311-28.

Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. Feb 17 1996;347(8999):436-440.

Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J*. Mar 1991;4(3):308-310.

Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):63S-66S.

Bauwens, O., et al. "24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol." *Curr.Med Res.Opin*. 2009; 25 (2): 463-70

Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, et coll. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease- a systematic review. *Thorax* 2010; 65: 157-64.

Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Chron Respir Dis* 2011;8(2):129-40.

Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1988;138(3):624-629.

Berim, I. and S. Sethi. "The benefits of long-term systemic antimicrobial therapy in chronic obstructive pulmonary disease." *Ther.Adv.Respir Dis* 2011;; 5 (3): 207-16.

Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Binazzi B, et al. Impact of a rehabilitation program on dyspnea intensity and quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;81(3):186-95.

Bolin K, Wilson K, Benhaddi H et al. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation. Results from four European countries. *Eur J Public Health* 2009 19 650-4

Bott J, Blumenthal S, Buxton M, et al. [Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient](#). British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Development Group. *Thorax*. 2009 May;64 Suppl 1:i1-51.

Bousquet, J., J. Kiley, et al. (2010). "Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases." *Eur Respir J* 36(5): 995-1001.

Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. Apr 1997;10(4):815-821.

Bratas O, Espnes GA, Rannestad T, Walstad R. Pulmonary rehabilitation reduces depression and enhances health-related quality of life in COPD patients--especially in patients with mild or moderate disease. *Chron Respir Dis* 2010;7(4):229-37.

Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med*. Mar 1989;149(3):544-547.

Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley PM, Jones PW, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010 Mar;35(3):532-9.

British thoracic society physiotherapy guideline development group. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2011;64:i1-i52.

Brusselle, G. G. (2009). "Matrix metalloproteinase 12, asthma, and COPD." *N Engl J Med* 361(27): 2664-2665.

Brusselle G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) of Chronisch Obstructief Longlijden: definitie, pathogenese, klinische presentatie, natuurlijk verloop en fenotypes. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2011.

Brusselle, G. G., G. F. Joos, et al. (2011). "New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease." *The Lancet* 378(9795): 1015-1026.

Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011 May 26.

Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj*. May 13 2000;320(7245):1297-1303.

Calverley PM. The future for tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):67S-69S.

Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. Feb 8 2003;361(9356):449-456.

Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Dec 2003;22(6):912-919.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Feb 22 2007;356(8):775-789.

Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. Aug 29 2009;374(9691):685-694.

Calverley PMA, Kuna P, Monso E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* 2010;104(12):1858-68.

Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011 Mar;139(3):505-12.

- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Feb 2002;19(2):217- 224.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. Mar 2005;127(3):809-817.
- Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med*. May 1995;89(5):357-362.
- Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*. Aug 1998;114(2):411-415.
- Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther* 2010 Apr;23(2):135-44.
- Cazzola M, Pasqua F, Ferri L, Biscione G, Cardaci V, Matera MG. Rapid onset of bronchodilation with formoterol/beclomethasone Modulite and formoterol/budesonide Turbuhaler as compared to formoterol alone in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):118-22.
- Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration*. 1999;66(5):434-439.
- Celli BR, MacNee W, and committee members. 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.
- Celli BR. What is the best pharmacological treatment to prevent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Pol Arch Med Wewn*. Apr 2008;118(4):172-174.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2008;178(4):332-338.
- Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, et al. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J*. May-Jun 2002;9(3):178-185.
- Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008 May 1;5(4):549-55.
- Chong, J., et al. "Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane database of systematic reviews (Online)*: 2011.
- Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *Bmj*. Dec 10 1988;297(6662):1506-1510.
- Chuck A, Jacobs P, Mayers I, Marciniuk D. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2008 Nov;15(8):437-43.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest*. May 1994;105(5):1411-1419.
- COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest*. Dec 1997;112(6):1514-1521.

- Cooper CB, Davidson AC, Cameron IR. Aminophylline, respiratory muscle strength and exercise tolerance in chronic obstructive airway disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* Jan-Feb 1987;23(1):15-22.
- Covey LS, Glassman AH, Stetner F et al. Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1997 154 263-5
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J.* Sep 2009;34(3):641-647.
- Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Sep 1 2001;164(5):778-784.
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010 Jun;65(6):473-9.
- Dalal AA, St CM, Petersen HV, Roberts MH, Blanchette CM, Manavi-Zieverink K. Cost-effectiveness of combination fluticasone propionate-salmeterol 250/50 microg versus salmeterol in severe COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:179-87.
- Dalal AA, Roberts MH, Petersen HV, Blanchette CM, Mapel DW. Comparative cost-effectiveness of a fluticasonepropionate/salmeterol combination versus anticholinergics as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:13-22.
- Dal Negro R, Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients (Structured abstract). 2007;Volume(2):169-76.
- Dal Negro R. Optimizing economic outcomes in the management of COPD. 2008;2008/05/21(1):1-10.
- Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res.* May 1994;65(2):161-171.
- Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1994;150(1):11-16.
- Decramer M, Derom E, Gosselink R, et coll. Rapport du groupe de travail Rééducation Respiratoire. Bruxelles; 2003.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* Apr 30- May 6 2005;365(9470):1552-1560.
- Delea TE, Hagiwara M, Dalal AA, Stanford RH, Blanchette CM. Healthcare use and costs in patients with chronic bronchitis initiating maintenance therapy with fluticasone/salmeterol vs other inhaled maintenance therapies. *Curr Med Res Opin* 2009 Jan;25(1):1-13.
- De Swaef A. Cijfers over de afgeleverde geneesmiddelen in de ambulante sector. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2011.
- Di Meo F, Pedone C, Lubich S, Pizzoli C, Trallesi M, Incalzi RA. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing* 2008 Sep;37(5):530-5.
- Donald P, Tashkin, M.D., Bartolome, et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008 Oct; 359:1543-1554
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest.* Jul 2002;122(1):47-55.

Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jul 15;182(2):155-62.

Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. Nov 26 2008;300(20):2407-2416.

D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Kavookjian J. An appraisal of pharmacoeconomic evidence of maintenance therapy for COPD. *Chest* 2006 Jun;129(6):1693-708.

D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest*. May 2001;119(5):1347-1356.

Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, Chambers MG, Jhingran P, Stanford R, et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respir Med* 2009 Jan;103(1):12-21.

Eaton T et al ; *Eur Respir J* 2002; 20: 306-312

Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J*. Sep 1991;4(8):926-931.

Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO en pratique ambulatoire (BAPCOC février 2009)

Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica: Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. *Huisarts Nu* 2009;38:311-28.

Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul 15;176(2):162-6.

ERS Handbook Respiratory Medicine; Palange P and Simmonds A, 2010

Etter JF et Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation : a meta-analysis. *Tobacco Control* 2006 15 280-5

Evans WV. Plasma theophylline concentrations, six minute walking distances, and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Dec 15 1984;289(6459):1649-1651.

Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.

Fabbri, L. M., F. Luppi, et al. (2008). "Complex chronic comorbidities of COPD." *Eur Respir J* 31(1): 204-212.

Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. Aug 29 2009;374(9691):695-703.

Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.

Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, et coll. Nutritional Intervention in COPD : A Systematic Overview. *Chest* 2001; 119: 353-63.

Fletcher, C. and R. Peto (1977). "The natural history of chronic airflow obstruction." *Br Med J* 1(6077): 1645-1648.

Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J*. Jan 30 1960;1(5169):297-303.

Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J*. Oct 14 1961;2(5258):979-985.

Fritscher L, Chapman KR. Seretide: a pharmacoeconomic analysis. *J Med Econ* 2008;11(3):555-70.

Gaebel, K., et al. "Triple therapy for the management of COPD: A review." *COPD* 2011; 8 (3): 206-43.

Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns*. Mar 2004;52(3):259-266.

Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van MM. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2010 Mar;19(1):68-74.

Garcia-Talavera I, Figuera M, Aguirre-Jaime A. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax*, 2011 ;66 :631-2.

Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med*. May-Jun 2006;4(3):253-262.

Geijer RMM, Chavannes NH, Muris JWM, Sachs APE, Schermer T, Smeele IJM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen. *Huisarts en Wetenschap* 2007;50(11):537-51.

Gillissen A, Buhl R, Rabe KF, Vogelmeier C, Welte T. [Bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Med Klin (Munich)*. May 13 2005;100(5):246-254.

Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007.

Global initiative for chronic obstructive lung disease (gold), global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.

Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008 Oct;32(4):844-53.

www.goldcopd.org

GOLD. Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007.

GOLD. Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.

Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). 2004;Volume(3):187-96.

Goodwin RD, Lavois KL, Lemeshow AR et al. Depression, anxiety, and COPD : the unexamined role of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2011 octobre Epub ahead of print

Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et coll. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *European Respiratory Journal* 2011; 37: 416-25.

Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, et coll. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001; 56: 779-84.

Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis*. May 1989;139(5):1188-1191.

Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration*. 1998;65(5):354-362.

Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995 Oct 1;123(7):518-27.

Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging*.2008;25(5):415-443.

Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis*. May 1987;135(5):1069-1074.

Halpin DM. Symbicort: a pharmaco-economic review. 2008;2008/01/01(2):345-62.

Halpin DMG, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: A systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice* 2011;65(7):764-74.

Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. Sep 2003;124(3):834-843.

Hancock, D. B., M. Eijgelsheim, et al. (2010). "Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function." *Nat Genet* 42(1): 45-5

Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Jun 1992;5(6):659-664.

He, Z. Y., et al. "Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease." *Respiration* 2010; 80 (6) : 445-52.

Hemenway D, Solnick SJ, Colditz GA. Smoking and suicide among nurses. *Am J Public Health* 1993 83 249-51

Hettema JE et Hendricks PS. Motivational interviewing for smoking cessation : a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2010 78 868-84

Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J*. Apr 1991;4(4):415-420.

Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. Jun 17 2003;138(12):969-973.

Highland KB. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a long-term benefit? 2004;2004/03/17(2):113-9.

Hilberink SR, Jacobs JE, Breteler MH, de VH, Grol RP. General practice counseling for patients with chronic obstructive pulmonary disease to quit smoking: impact after 1 year of two complex interventions. *Patient Educ Couns* 2011 Apr;83(1):120-4.

Hilty, M., C. Burke, et al. (2010). "Disordered microbial communities in asthmatic airways." *PLoS One* 5(1): e8578.

Hodgkin JE. Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 1990 Sep;11(3):447-60.

Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, Van Lieshout J, Janssen PGH, Walma EP. NHG-standaard Hartfalen. *Huisarts en Wetenschap* 2010;53(7):368-89.

Hogg, J. C. and W. Timens (2009). "The pathology of chronic obstructive pulmonary disease." *Annu Rev Pathol* 4: 435-459.

Home Oxygen Therapy. KCE reports 156C - Health Economy Assessment (HTA). 2011.

Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and costeffectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010 Aug;65(8):711-8.

Hosoe, M., et al. "Efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol in Caucasian and Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of data from two randomized, placebo-controlled studies." *Clin.Drug Investig.* 2011; 31.(4): 247- 55.

<http://www.lungfunction.org/implementingequations.html>. 2011. Ref Type: Internet Communication

Hughes JR. Dependence potential and abuse liability of nicotine replacement therapies. *Biomed Pharmacother* 1989 43 11-7

Hughes JR, Gust SW, Keenan R et al. Long term use of nicotine vs placebo gum. *Arch Intern Med* 1991 151 1933-8

Hurst, J. R., J. r. Vestbo, et al. (2010). "Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *New England Journal of Medicine* 363(12): 1128-1138.

Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest.* Feb 1995;107(2):401-405.

Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest.* Jun 1987;91(6):804-807.

Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.

Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 1997;155(4):1283-1289.

Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax.* Aug 1997;52 Suppl 3:S16-21.

Jones, P. W. (2001). "Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease." *Thorax* 56(11): 880-887.

Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654.

Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011 Jun;105(6):892-9.

Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews Online*;2011.

Khdour MR, Agus AM, Kidney JC, Smyth BM, Elnay JC, Crealey GE. Cost-utility analysis of a pharmacy-led selfmanagement programme for patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2011 Aug;33(4):665-73.

- Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011 May;105(5):719-26.
- Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011 Feb;37(2):273-9.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van COPD 2010; Available from: http://www.cbo.nl/Downloads/938/rl_copd_beh_onderh_10.pdf.
- Laforce C, Aumann J, de Teresa PL, Iqbal A, Young D, Owen R, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 mug) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):162-8.
- Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak COPD. Huisarts en Wetenschap 2007 Jul;50(8):S21-S27.
- Lee KH, Phua J, Lim TK. Evaluating the pharmaco-economic effect of adding tiotropium bromide to the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in Singapore. *2006;2006/04/26(12):2190-6*.
- Liesker JJ, Wijkstra PJ, Ten Hacken NH, Koeter GH, Postma DS, Kerstjens HA. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest*. Feb 2002;121(2):597-608.
- Lopez, A. D., C. D. Mathers, et al. (2006). "Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data." *The Lancet* 367(9524): 1747-1757.
- Lorenzi CM, Cilione C, Rizzardi R, et coll. Occupational therapy and pulmonary rehabilitation of disabled COPD patients. *Respiration* 2004; 71: 246-51.
- Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Dec 28 2000;343(26):1902-1909.
- Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010 Dec;104(12):1869-76.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. Apr 1999;115(4):957-965.
- Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2002;166(8):1084-1091.
- Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*. Jun 2004;59(6):471-476.
- Mannino DM, Sonia BA, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007 Mar;62(3):237-41.
- Mansori, F., et al. "The effect of inhaled salmeterol, alone and in combination with fluticasone propionate, on management of COPD patients." *Clin.Respir.J.* 2010; 4 (4): 241-47.
- Mauskopf JA, Baker CL, Monz BU, Juniper MD. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of the evidence. *J Med Econ* 2010;13(3):403-17.
- McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*. Mar 1993;48(3):227-232.

- Medical Research Council. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J*. May 28 1966;1(5499):1317-1322.
- Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
- Miller MR, Hankinson JL, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Mills EJ, Wu P, Lockhart I et al. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 173.390 individuals. *Tobacco Induc Dis* 2010 8-8
- Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical Epidemiology* 2011;3(1):107-29.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease : A 2 year follow-up study. *Thorax* 2004;59:387-95
- Mittmann N, Hernandez P, Mellstrom C, Brannman L, Welte T. Cost effectiveness of budesonide/formoterol added to tiotropium bromide versus placebo added to tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Australian, Canadian and Swedish healthcare perspectives. 2011;2011/04/21(5):403-14.
- Molken MP, Van Doorslaer EK, Rutten FF. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980-1991. *Soc Sci Med* 1992 Jul;35(2):161-75.
- Monninkhof E, van der Valk P, van der Palen J, van Herwaarden C, Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Nov 2003;22(5):815-820.
- Moore RP, Berlowitz DJ, Pretto JJ et al. A randomized trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnea but without testing hypoxaemia. *Thorax* 2011; 66: 32-37
- Moullec G, Laurin C, Lavoie KL, Ninot G. Effects of pulmonary rehabilitation on quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011 Mar;17(2):62-71.
- Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1993;148(4 Pt 1):1030-1036.
- Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Jun 8 1989;320(23):1521-1525.
- Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2010;2:25-36.
- Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006829.
- Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006826.
- National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London, UK.: National Clinical Guideline Centre; 2010.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: national clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl.1): i1-i232.

Nelson H, Weiss S, Bleecker E, Yancey S, Dorinsky P, SMART Study Group. The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006 Jan; 129 (1): 15-26.

Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a costutility analysis under real-world conditions. 2010;2010/09/17:47.

NICE

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101>.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 12. 2004 Feb.

NICE. National Institute for Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 12. 2004.

Nichol GM, Frith PA, Latimer KM, McCarthy PJ, Oliver JR. Effect of exercise on atrial natriuretic peptide (ANP) levels in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1988 Aug;138(2):488.

Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999 Mar 2;130(5):397-403.

Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Jul 14;282(2):137-44.

Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999 Nov 8;159(20):2437-42.

Nici L, Donner C, Wouters E, et coll. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173: 1390-413.

Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Sep 6 2005;143(5):317-326.

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.

Nonoyama ML et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 343-349

Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caeser M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med* 2005;4(6):381-95.

Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care* 2009 Apr;15(4):226-32.

O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. Jun 2004;23(6):832-840.

O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest*. Sep 2006;130(3):647-656.

O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med*. Jul 1992;86(4):317-325.

OMS. Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.

Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Feb 2004;23(2):241-249.

Patrick DM, Dales RE, Stark RM, Laliberte G, Dickinson G. Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest*. Aug 1990;98(2):295-297.

Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. Jun 24 1999;340(25):1948-1953.

Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*. Aug 1981;36(8):585-589.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of lung function testing: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 1998;157(6 Pt 1):1877-1880.

Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002733.

Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network metaanalysis. *BMC Med* 2009;7:2.

Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD005305.

Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der MT, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011 Aug 2;155(3):179-91.

Quanjer PH, Enright PL, Miller MR, Stocks J, Ruppel G, Swanney MP, et al. Open letter: the need to change the method for defining mild airway obstruction. *Prim Care Respir J* 2010 Sep;19(3):288-91.

Rabe, K. F., S. Hurd, et al. (2007). "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary." *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 176(6): 532-555.

Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011 Sep 10;378(9795):1038-47.

Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD003902.

Rascati KL, Akazawa M, Johnsrud M, Stanford RH, Blanchette CM. Comparison of hospitalizations, emergency department visits, and costs in a historical cohort of Texas Medicaid patients with chronic obstructive pulmonary disease, by initial medication regimen. 2007;2007/08/19(6):1203-13.

Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011;27(Supplément 1).

- Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest*. May 1996;109(5):1156-1162.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 2001;163(5):1087-1092.
- Rennard, SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. "Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD." *Respir. Res.* 2011;12: 18
- Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest*. Jul 1987;81(3):287-292.
- Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 2000;162(1):174-178.
- Rice KL, Kunisaki KM, Niewoehner DE. Role of tiotropium in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(2):95-105.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et coll. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S-2.
- Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling 2008; Available from: <http://inami.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>.
- Ringbaek et al: Does long-term oxygen therapy reduce hospitalization in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002; 20(1): 38-42
- Ringbaek T. <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Access on March 6th 2011. NCT00592033. Effect of Oxygen in Normoxaemic COPD Patients Who Desaturate During Exercise
- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009 Oct;136(4):1029-38.
- Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations 5: management. *Thorax* 2006 ; 61(6) : 535-44
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. Apr 2002;121(4):1058-1069.
- Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001;19(6):623-42.
- Schembri S, Morant S, Winter JH, et coll. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64: 567-72.
- Schneider C, Jick SS, Bothner U et al. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010 137 341-7
- Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med*. Oct 1999;93(10):715-718.
- Sethi, S. and T. F. Murphy (2008). "Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease." *N Engl J Med* 359(22): 2355-2365.

- Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. Nov 5 2003;290(17):2301-2312.
- Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Dec 2005;60(12):992-997.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):712-9.108
- Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008 Jul;63(7):592-8.
- Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*.Feb 9 2009;169(3):219-229.
- Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A critical review and update. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16(2):118-22.
- Smeele IJM, Van Schayck CP, van der Molen T, Thoonen B, Schermer T, Sachs APE, et al. NHG-Standaard COPD. *Huisarts en Wetenschap* 2007;50(8):362-79.
- Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008 Aug;30(8):1416-25.
- Soriano JB, Maier WC, Visick G, Pride NB, Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17(12):1075-80
- Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. Mar 2007;131(3):682-689.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):721-32.
- Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2010 Mar;35(3):571-7.
- SPLF. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011;27(Supplément 1).
- Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG. Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3(1):71-88.
- Stav D, Raz M, Shpirer I. Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2009;9:26.
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009 Sep;34(3):634-40.
- Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*. May 2008;31(5):927-933.
- Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Thorax*. Nov 2003;58(11):937-941.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Jan 2003;21(1):74-81.

Tandon MK, Phillips M, Waterer G, Dunkley M, Comans P, Clancy R. Oral immunotherapy with inactivated nontypeable Haemophilus influenzae reduces severity of acute exacerbations in severe COPD. *Chest* 2010 Apr;137(4):805-11.

Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):147-52.

Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011 Mar;139(3):591-9.120.

Tonnesen P, Mikkelsen K, Brenann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006 130 335-42

Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax*. Jul 1995;50(7):750-754.

Uronis H. & al. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; jun15: CD006429.

Van den Bruel A, Gailly J, Devriese S, Vrijens F, Ramaekers D. Pulmonary Function Tests in Adults, Good Clinical Practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE). KCE reports 60A (D2007/10 273/27) 2007; Available from: http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027329.pdf.

van der Palen J, Monnikhof E, van d, V, Sullivan SD, Veenstra DL. Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). *Thorax* 2006;61:29-33.

Vandevoorde J. Diagnose van COPD. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2011.

van Durme, Y. M., K. M. Verhamme, et al. (2009). "Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study." *Chest* 135(2): 368-377.

van Enckevort PJ, TenVergert EM, Bonsel GJ, et al. Technology assessment of the Dutch Lung Transplantation Program. *Int J Technol Assess Health Care*. Spring 1998;14(2):344-356.

van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J*. May 2000;15(5):878-885.

van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010 Jul;104(7):995-1004.

Van Schayck CP, Kaper J, Wagena EJ, Wouters EF, Severens JL. The cost-effectiveness of antidepressants for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Addiction* 2009 Dec;104(12):2110-7.

Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1988;138(4):850-855.

Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. May 29 1999;353(9167):1819-1823.

Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Apr 2005;60(4):301-304.

- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011 365 1184-92
- Vieira DS, Maltais F, Bourbeau J. Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010 Mar;16(2):134-43.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. Feb 2002;19(2):209-216.
- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010;11:135.
- von Leupoldt A, Hahn E, Taube K, Schubert-Heukeshoven S, Magnussen H, Dahme B. Effects of 3-week outpatient pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, and quality of life in COPD. *Lung* 2008 Nov;186(6):387-91.
- Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001288.
- Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2010; 11: CD001390.
- Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Respirology* 2011;16(2):350-8.
- Watanabe S, Kanner RE, Cuttillo AG, et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Nov 1989;140(5):1269-1273.
- Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002 May 22;20(17-18):2166-73.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2008;177(1):19-26.
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-8
- Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews Online*;2010.
- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2009;180(8):741-750.
- West R et Sohal T. « Catastrophic » pathways to smoking cessation : findings from a national survey. *BMJ* 2006 332 458-60
- Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review for a clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med*. Nov 6 2007; 147(9): 639-53.

Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. May 1994;105(5):1383-1391.

Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003 Jun;86(6):497-508.

Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004 Jun;125(6):2011-20.

Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med*. Dec 31 1981;305(27):1611-1616.

Worth H, Forster K, Eriksson G, Nihlen U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med* 2010 Oct;104(10):1450-9.

Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD002991.

Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax*. May 1989;44(5):387-390.

Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *Eur J Health Econ* 2010 Nov 18.

ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. Jun 2001;119(6):1661-1670.