

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 40 – Nummer 5 – mei 2013

CONSENSUS VERGADERING

24 november 2011

Doelmatige behandelingen van COPD

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

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. ELSSEN, 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, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**DOELMATIGE BEHANDELINGEN
VAN COPD**

JURYRAPPORT

Brussel, 24 november 2011

I. VOORWOORD

Op donderdag 24 november 2011 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Doelmatige behandelingen van COPD”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de zesentwintigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

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.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst en de **methodologie** van de consensusvergaderingen kunnen ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers van de artsen

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

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Els De Baerdemaeker
Chris Van haecht

Vertegenwoordigers van de apothekers

Marie Van de Putte
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

Pascale Oumaziz
Gregory Reychler

Vertegenwoordigers van het publiek

Erika Colen
Martine Spitaels

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)
André De Swaef (RIZIV)

III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ADL	Algemene dagelijkse levensverrichtingen (activities of daily living)
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BAPCOC	Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee
BMI	Body Mass Index
CAT	COPD Assessment Test
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
COPD	Chronisch obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
cPAP	Continuous positive airway pressure
ERS	European Respiratory Society
ESW	Eén Seconde Waarde = FEV ₁
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in One Second = ESW
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
gr	Gram
ICS	Inhalatiecorticosteroiden
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kPa	Kilopascal
LABA	Langwerkende β_2 -mimetica (Long Acting β -Agonists)
LAMA	Langwerkende anticholinergica (Long Acting Muscarine Antagonist)
MABA	Bifunctional Muscarinic Antagonist + β_2 -Agonist
MDI	Metered dose inhaler
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Kwikdruk
mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS	Orde van Medische Specialisten
P _a O ₂	Arteriële zuurstofspanning
PR	Pulmonaire rehabilitatie
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SABA	Short-acting β_2 -agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist

IV. 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 (or 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.

V. 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>).

VI. BESLUITEN

Voor gegevens uit de literatuurstudie en aangebracht door de deskundigen verwijst de jury naar de lange tekst van het juryrapport (zie RIZIV-website).

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?

Om te besluiten dat het om een lichte tot matige opstoot gaat, baseren we ons op de GOLD-definitie met toevoeging van de elementen uit de BAPCOC-richtlijn. Een lichte tot matige opstoot wordt gekenmerkt door een acute verandering in dyspnee, hoest en/of sputum verschillend van de gewone dagelijkse variaties. De koorts is $< 38,5^{\circ}$, duur < 3 dagen, de symptomen reageren goed op de initiële therapie en er zijn 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, inhalaticorticoiden, aerosols met vaste combinaties, mucolytica, orale corticoiden, hoestremmers) • (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling • veiligheid

Een acute exacerbatie van COPD wordt bij voorkeur thuis behandeld.

Voor de medicamenteuze behandeling van lichte tot matige acute opstoten van COPD wordt een stappenplan 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 een 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 BAPCOG kan hierbij gehanteerd worden.

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

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)

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)

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.

Er kan gekozen worden voor prednisolon of methylprednisolon (20 mg à 40 mg prednisolon = 16 mg à 32 mg methylprednisolon).

De belangrijkste nevenwerking is hyperglycemie bij diabetespatiënten. De glycemie (nuchtere glycemie) moet dus goed gecontroleerd worden tijdens een behandeling met corticosteroiden.

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

Als mogelijk alternatief kan men inhalatiecorticosteroiden (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 exacerbatie en dat bij onvoldoende effect van kortwerkende bronchodilatoren en corticosteroiden 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.

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

Alle richtlijnen zijn het eens over het feit dat bij een milde tot matige exacerbatie geen antibiotica geïndiceerd zijn. De jury heeft gekozen voor de BAPCOC-aanbevelingen.

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 Paeruginosa (met name recente hospitalisatie, frequent gebruik van antibiotica (vier kuren per jaar), zeer ernstige COPD: stadium IV (GOLD 2007) in stabiele fase, Paeruginosa geïsoleerd bij vorige exacerbatie of kolonisatie tijdens de stabiele fase, bronchiëctasieën).

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 hulpademhalingspieren 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-antibiotische behandeling

Opmerking

Patiënten met een **zeer ernstige exacerbatie** worden niet ambulantly 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?

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 is.

Aanbevelingen:

1. In het geval van acute COPD-exacerbatie moet zo snel mogelijk bij het starten van de behandeling een zuurstofsaturatie van 90% worden bereikt. De zuurstofsaturatie moet worden gecontroleerd. Idealiter wordt de patiënt geëvalueerd door middel van een arteriële bloedgasanalyse om het optreden van hypercapnie te detecteren en verergering 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? (kinesithherapie, behandeling van expectoratie, spierversterking)

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

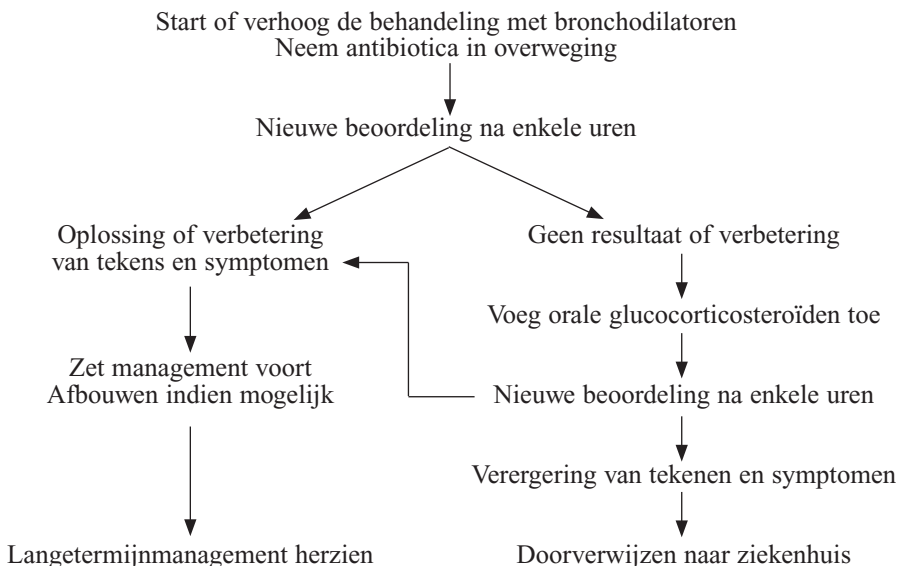
Drainagetechnieken kunnen worden voorgesteld aan patiënten die veel sputum (> 25 mL/dag) produceren om het afvoeren van het sputum te bevorderen, ook al zijn er weinig gegevens over de effectiviteit bij acute exacerbaties. Technieken met positieve expiratoire druk (PEP) moeten worden overwogen (zwakke aanbeveling).

2. Longrevalidatie

Tijdens een exacerbatie moet worden gestart met bewegen en wandelen om het functieverlies zoveel mogelijk te beperken, vooral in geval van hospitalisatie. Doel is het beperken van spieratrofie en verlies van lichamelijke conditie. Na een exacerbatie moet zo snel mogelijk met longrevalidatie worden gestart. (sterke aanbeveling)

1.1.6. Op welke wijze moet je de behandeling monitoren?

De jury kiest voor de flow chart van GOLD:



1. Bij een acute opstoot van COPD wordt nagegaan of de patiënt ambuland kan worden behandeld (zie 1.1.3. – zeer ernstige exacerbatie).
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 orale 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?

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 binnen een half uur
- bij een ernstige exacerbatie en één van de volgende situaties
 - ernstige onderliggende COPD ($FEV_1 < 50\%$ 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?

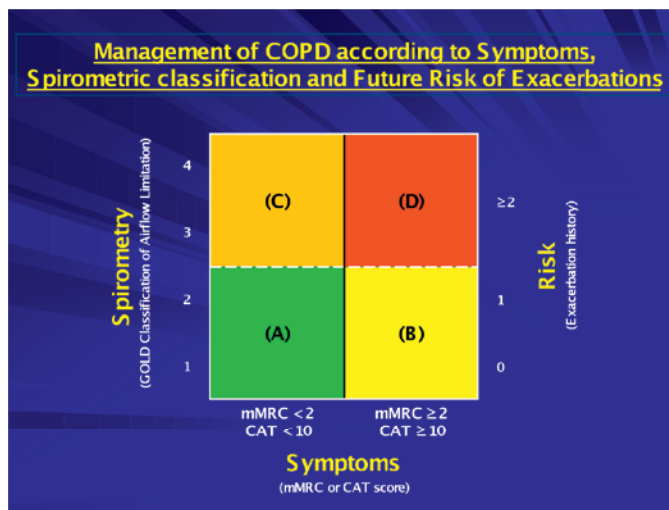
Spirometrie in combinatie met klinische gegevens is de enige manier om de diagnose COPD te stellen. Piekflow biedt geen alternatief.

Onderdiagnose van COPD blijft een probleem bij risicogroepen met symptomen. Verdere aanmoediging van spirometrie in de eerste lijn en laagdrempelige verwijzingsmogelijkheden voor spirometrie in de tweede lijn blijven 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. 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. Daarnaast adviseert men tussentijds evaluatie op geleide van symptomen.

De verschillende stadia van COPD worden bepaald aan de hand van de nieuwe GOLD-richtlijn.

Figuur 1: GOLD 2011



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

Uitleg bij figuur 1: De nieuwe GOLD classificatie 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 $\geq + 10$ 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 voorgaat 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 2: 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 fluimen in mijn longen	0 1 2 3 4 5	Ik heb heel veel fluimen 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			<input type="text"/>

2.2. Wat is de plaats van de geneesmiddelen bij chronische behandeling (β 2-mimetica (korte, lange en ultralangwerkende), inhalatiecorticoiden, aerosols met vaste combinaties, anticholinergica, xanthinederivaten, combinaties, mucolytica, antileukotriënen, orale corticoiden, antibiotica)? • (vergelijkende) doeltreffendheid • doelmatigheid • dosis • vorm • duur van de behandeling • veiligheid

2.2.1. Bronchodilatoren

Bronchodilerende medicatie neemt een centrale plaats in bij het behandelen van COPD (GRADE A, sterke aanbeveling). Bronchodilatoren bevorderen de toename van de één secondewaarde (FEV_1), de afname van de hyperinflatie in rust en tijdens inspanning en verbeteren de inspanningstolerantie.

Voor al deze preparaten bestaan voldoende gerandomiseerde studies om een effect op de longfunctie en de levenskwaliteit aan te tonen. Er zijn echter geen studies die met deze monotherapieën aantonen dat het jaarlijkse verval van de FEV₁ kleiner wordt. Bij het opstarten van de behandeling wordt immers een initiële winst geboekt, waarna het verval een gelijkaardig verloop kent als die 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 FEV₁ terugvalt. Dit is klinisch relevant. Noch de richtlijnen, noch studies tonen op vlak van doeltreffendheid een duidelijk voordeel aan voor één specifieke bronchodilator. Een Belgische kosten-effectiviteitsstudie toonde qua doelmatigheid een voordeel voor LABA aan ten opzichte van tiotropium.

De evidentie voor indacaterol is beperkter dan voor langbestaande behandelingen zoals salmeterol en andere producten.

Bij LABA, SABA en indacaterol is grote voorzichtigheid vereist indien de patiënt onderliggend astma heeft.

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.

2.2.2. Inhalatiesteroïden

Het effect van corticoïden is beperkter bij COPD dan bij astma. Het grootste 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. In de nieuwe GOLD-richtlijn worden inhalatiecorticoïden in combinatie met langwerkende bronchodilatoren als eerste keuze aanbevolen bij patiënten uit groep C en D (zie figuur 1).

De jury benadrukt 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).

2.2.3. Orale corticoïden

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

2.2.4. Xanthinederivaten

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).

2.2.5. Mucolytica

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)

2.2.6. Antitussiva

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

2.2.7. Antibiotica

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).

2.2.8. Antileukotriënen

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

2.2.9. Fosfodiësterase-4-inhibitoren

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)

2.2.10. Anti-oxidantia

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

2.2.11. Vasodilatoren

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

2.2.12. Respiratoire stimulantia

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

2.2.13. Narcotica

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.

2.2.14. Combinatiepreparaten

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

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

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).

De combinatie van langwerkende β_2 -mimetica en 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).

Tiotropium en salmeterol in combinatie verbetert obstructie van de luchtwegen en dyspnee ten opzichte van monotherapie.

Volgens de nieuwe GOLD-richtlijn is het gerechtvaardigd om inhalatiecorticoïden aan de behandeling met bronchodilatoren toe te voegen bij alle patiënten met frequente exacerbaties. Het risico op exacerbaties is belangrijker dan de FEV₁. Men moet steeds de baten risico verhouding afgewogen vermits inhalatiecorticosteroïden 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.

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)

2.2.15. Devices

Tallose devices zijn op de markt (Aerolizer, Breezhaler, Handihaler, Turbohaler, Discus, klassieke doseeraerosol, enz.) en zijn zelden in klinisch verband vergeleken. De keuze voor het meest geschikte device wordt bepaald door de individuele patiënt.

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 aanbevelingen voor een gepast onderhoud.

Vernevelaars zijn duur in aankoop, maken gebruik van meestal vrij dure oplossingen van 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?

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. Voor de keuze van een combinatie bestaat slechts geringe wetenschappelijke literatuur maar wel een jarenlange traditie.

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. Wat dit betreft beschikken wij over zowel langwerkende anticholinergica (tiotropium), langwerkende β_2 -mimetica (salmeterol, formoterol) als ultralangwerkende β_2 -mimetica (indacaterol).

Bij toename van de klachten en verdere achteruitgang van de longfunctie, is het logisch langwerkende β_2 -mimetica en anticholinergica te combineren. Objectieve parameters zoals FEV_1 bevestigen dit hoewel het verschil klinisch niet altijd even duidelijk is. Indien het wel gaat om een patiënt met meer dan 2 exacerbaties per jaar, kan men gebruik maken van inhalatiesteroïden.

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.

Daarnaast kan in stadium III eventueel ook het gebruik van een theofylline-preparaat worden overwogen (kan ook veel vroeger indien inhalatietherapie onmogelijk blijkt).

Voor deze producten is echter weinig plaats omwille van het nauwe toxisch-therapeutische venster.

Bij nog verdere reductie van de longfunctie (stadium IV met $FEV_1 < 30\%$) moet zuurstoftherapie thuis worden overwogen. Van deze behandeling is er een verbetering van de overleving aangetoond.

Pulmonaire revalidatie heeft een gunstig effect in alle GOLD-stadia.

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.

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

Step up - step down therapie zoals wordt toegepast bij astma 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 ademerarbeid. 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 delicateser 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 (GOLD 2011). Bij patiënten met frequente exacerbaties zal men sneller inhalatiesteroiden toevoegen (voorlopig GRADE B, sterke aanbeveling). Patiënten onder fluticason lijken echter vaker een pneumonie te 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 1: 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)?

Pulmonaire rehabilitatie (PR) wordt omschreven als “een op evidentie gebaseerde multidisciplinaire en uitgebreide interventie voor patiënten met een chronische luchtweegaandoening, 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, gezondheids-toestand,...) (GRADE A, sterke aanbeveling)

2.4.1. 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.

2.4.2. 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. 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.

2.5. Wat is de plaats van vaccinaties?

2.5.1. 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)

2.5.2. 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).

Studies met een nieuw vaccin zijn op dit ogenblik lopende.

2.5.3. 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. 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.

3.2. 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. 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 neveneffectenprofiel van de specifieke geneesmiddelen.

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).

3.5. 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. ZUURSTOF THERAPIE

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

Langdurige zuurstoftherapie moet worden voorgeschreven in de stabiele fase van COPD. Zuurstoftherapie tijdens een exacerbatie en tijdens het herstel onmiddellijk bij het verlaten van het ziekenhuis betreft een kortdurende zuurstoftherapie. Na een acute COPD-opstoot verbetert de P_{aO_2} 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 oxyconcentratoren 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 $P_{aO_2} \leq 55$ 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 bilan (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 zuurstofbevoorrading 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?

Tot op vandaag is er nog geen enkele betrouwbare studie die de doeltreffendheid van nachtelijke zuurstoftherapie aantoonst, 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 er ook hypoxemie overdag is of indien er tevens slaapapneu is behandeld met cPAP (continuous positive airway pressure) die de nachtelijke hypoxemie niet corrigeert. Het voorschrijven van zuurstoftherapie in deze context moet objectief geëvalueerd worden (GRADE C, sterke aanbeveling).

VII. 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 β_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 bloedgasen. 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.

GRIEPVACCINATIE 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 aangewezen 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.